

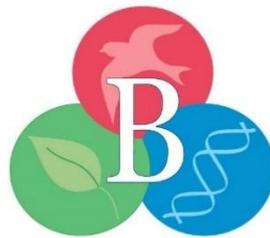


UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE BIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Biomarcadores neuroendocrinos en la longevidad: eje hipotálamo-  
hipofisario gonadal.**



Emma Vargas Bustos

Sevilla, junio de 2023

Tutorizado por Sandro Ramón Argüelles Castilla

## **Resumen**

El envejecimiento es el declive funcional dependiente del tiempo que afecta a todos los organismos vivos. Hay varios mecanismos que contribuyen al proceso de envejecimiento, y cuando estos mecanismos se agravan, la longevidad del individuo disminuye. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), las mujeres son más longevas que los hombres, con una diferencia de 5,5 años, y alguna de las causas de esta desigualdad podría estar relacionada con el eje hipotálamo-hipofisario gonadal. El objetivo de este TFG es señalar algunos biomarcadores neuroendocrinos del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal relacionados con la longevidad, para ello se dará a conocer la contribución de los andrógenos y los estrógenos en la longevidad y, se analizará el impacto de la terapia de sustitución hormonal sobre la longevidad.

La disminución de testosterona en hombres mayores y la disminución de estrógenos tras la menopausia en mujeres provocan fragilidad, lo que produce un aumento de fracturas óseas. Además, esta disminución de la concentración de hormonas sexuales hace que aumente la posibilidad de desarrollar osteoporosis en hombres y mujeres. También se ha visto que la disminución de la testosterona en hombres mayores está asociada a un estado proinflamatorio que podría perjudicar la longevidad de éstos, mientras que, en mujeres, los estrógenos están asociados a una respuesta inflamatoria más fuerte frente a una infección que los hombres. Asimismo, también se ha demostrado que las mujeres producen menos especies reactivas de oxígeno y que presentan una mayor cantidad de antioxidantes, por lo que estarían menos expuestas al estrés oxidativo. Por último, el uso de la terapia de reemplazo hormonal en hombres (tratamiento con andrógenos aromatizables) sería beneficioso en hombres mayores con deficiencia de testosterona. Mientras que en mujeres (tratamiento con estrógenos) aún no llega a ser del todo efectivo ya que, aunque pueda solucionar los problemas de osteoporosis, podría producir otros efectos adversos.

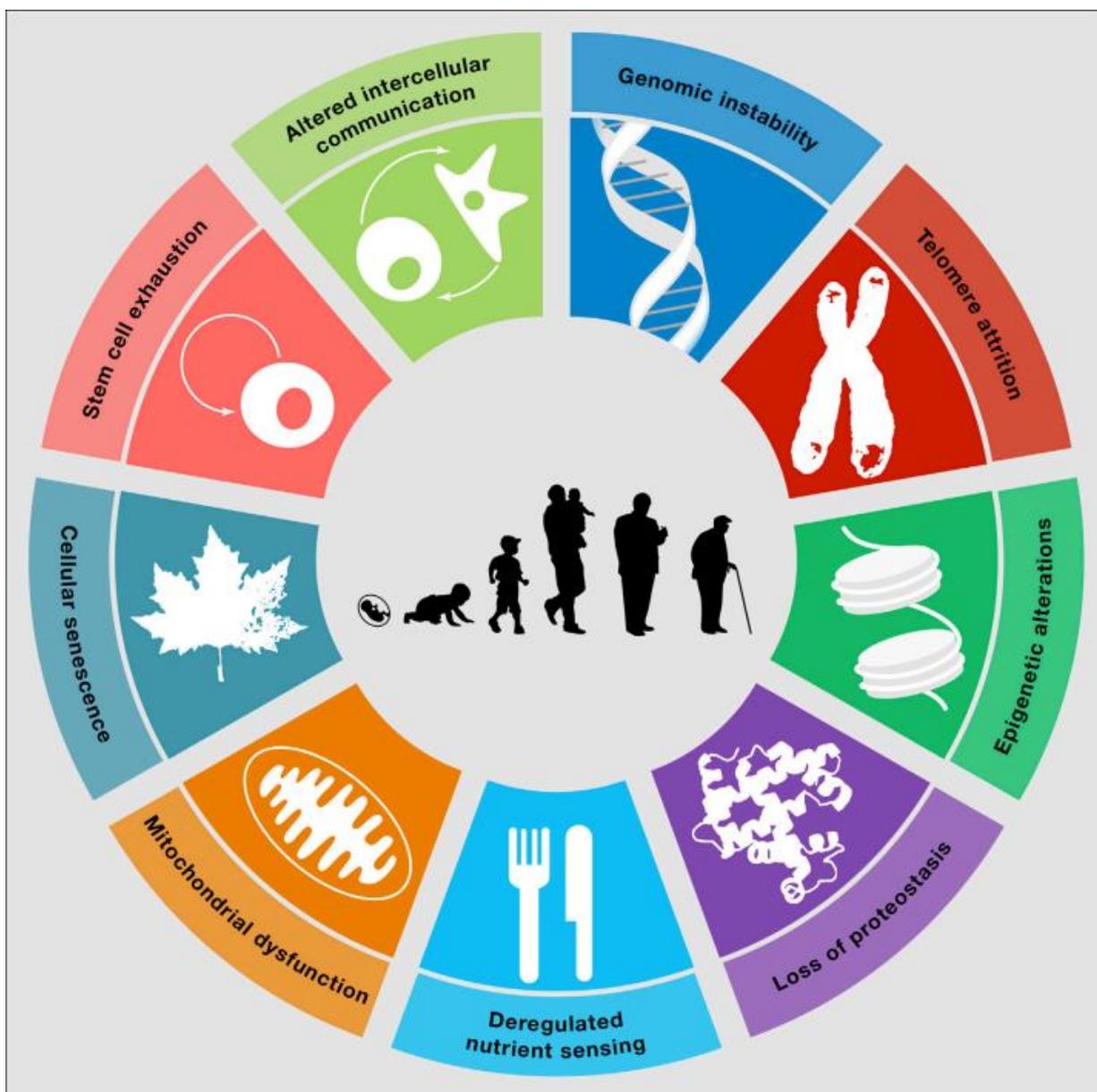
**PALABRAS CLAVES:** Andrógenos, estrógenos, longevidad, envejecimiento.

## Índice

<b>1. Introducción</b> .....	1
<b>2. Resultados y discusión</b> .....	8
<b>2.1. Contribución de los andrógenos a la longevidad en hombres y mujeres</b> .....	8
<b>2.1.1. Fragilidad y osteoporosis</b> .....	12
<b>2.1.2. Inflamación causada por andrógenos</b> .....	13
<b>2.2. Contribución de los estrógenos a la longevidad en hombres y mujeres</b> .....	13
<b>2.2.1. Fragilidad y osteoporosis</b> .....	14
<b>2.2.2. Estrés oxidativo e inflamación</b> .....	16
<b>2.3. Análisis del impacto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la longevidad</b> .....	18
<b>2.3.1. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres</b> .....	18
<b>2.3.2. Terapia de reemplazo hormonal en hombres</b> .....	20
<b>3. Conclusiones</b> .....	22
<b>4. Bibliografía</b> .....	23

# 1. Introducción

El envejecimiento se puede definir como el declive funcional dependiente del tiempo que afecta a todos los organismos vivos. Con respecto a los mecanismos que contribuyen al proceso de envejecimiento, se han propuesto nueve (López-Otín et al., 2013) (Figura 1).



*Figura 1. Mecanismos que contribuyen al proceso de envejecimiento* (López-Otín et al., 2013).

A continuación, se desarrollarán un poco cada una de estas características:

- **Inestabilidad genómica:** Un factor común es la acumulación de daño genético a lo largo de la vida. La integridad y la inestabilidad del ADN están continuamente desafiadas por agentes físicos, químicos y biológicos exógenos

junto con amenazas endógenas (errores de replicación del ADN, reacciones hidrolíticas espontáneas o especies reactivas de oxígenos). Las lesiones genéticas que se producen incluyen mutaciones puntuales, translocaciones, ganancias y pérdidas cromosómicas y acortamientos de telómeros. Para combatir estas lesiones, los organismos han desarrollado una serie de mecanismos de reparación del ADN para conseguir hacerle frente a la mayoría de los daños producidos en el ADN nuclear. Además, lesiones directas en el ADN y defectos en la arquitectura nuclear también pueden causar inestabilidad en el genoma y síndromes de envejecimiento prematuro. Asimismo, el ADN mitocondrial (ADNmt) se ha considerado un objetivo importante para las mutaciones asociadas con el envejecimiento debido a la falta de histonas protectoras en el ADNmt y la poca eficiencia de los mecanismos de reparación de este ADN en comparación con los del ADN nuclear (López-Otín et al., 2013; Fakouri et al., 2019).

- **Desgaste de telómeros:** El acortamiento de los telómeros favorece al envejecimiento y perjudica la longevidad. La telomerasa se encarga de replicar los extremos terminales de las moléculas de ADN lineal. Sin embargo, la mayoría de las células somáticas de los mamíferos no expresan la telomerasa, conduciendo así a la pérdida progresiva y acumulativa de la secuencia protectora de los telómeros. La deficiencia de esta enzima en humanos se asocia con el desarrollo prematuro de enfermedades como la fibrosis pulmonar, disqueratosis congénita o anemia aplásica. Asimismo, se ha demostrado que los telómeros más largos se encuentran en hembras adultas en comparación con los machos. Se cree que esto se debe a los niveles más altos de estrógenos, que confiere propiedades antiinflamatorias y antioxidantes y se sabe que promueve la expresión de la telomerasa (Turner et al., 2019; López-Otín et al., 2023).
- **Alteraciones epigenéticas:** Los cambios epigenéticos implican alteraciones en los patrones de metilación del ADN, modificación postraduccional de las histonas y remodelación de la cromatina. La modificación del ARN y la regulación del ARN no codificante (ARNnc) también juegan un papel esencial en el envejecimiento a través de las regulaciones postranscripcionales. Por ejemplo, la metilación del ADN se produce en las citoquinas de los dinucleótidos CpG y entre el 60 y el 90% de los sitios CpG del genoma de los mamíferos están metilados. Sin embargo, generalmente, el genoma se hipometila durante el

envejecimiento. Además, en cuanto a la acetilación de las histonas, encontramos las sirtuinas, que son HDAC (enzima que se extrae de las histonas y que cambia el modo en que las histonas se unen al ADN) de clase III que mejoran la estabilidad del genoma. Entre los miembros de la familia de las sirtuinas, se ha demostrado que SIRT1 disminuye con la edad en varios tejidos de humanos, como el hígado, el corazón, los riñones, el cerebro y los pulmones. Por lo tanto, al disminuir la estabilidad del genoma de estos tejidos, podría provocar un envejecimiento más acelerado (López-Otín et al., 2013; Wang & Swerdloff, 2022).

- **Pérdida de proteostasis (u homeostasis proteínica):** La proteostasis involucra mecanismos para la estabilización de proteínas plegadas correctamente y para la degradación de proteínas por el proteosoma o lisosoma. Todos estos sistemas actúan de forma coordinada para restaurar la estructura de los polipéptidos mal plegados o eliminarlos y degradarlos por completo, evitando así la acumulación de componentes dañados. Sin embargo, se ha demostrado que la proteostasis se altera con el envejecimiento y que, además, la expresión crónica de proteínas desplegadas, mal plegadas o agregadas contribuye al desarrollo de algunas patologías relacionadas con la edad, como el Alzheimer, el Parkinson o las cataratas (López-Otín et al., 2013; Mittelbrunn & Kroemer, 2021).
- **Detección de nutrientes desregulada:** La restricción calórica (RC) puede prolongar la esperanza de vida, además de mejorar las funciones de los órganos y reducir el desarrollo de enfermedades como la diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Asimismo, la RC aumenta los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>), que, a su vez conduce a la activación de la sirtuina-1 (SIRT1), una proteína desacetilasa que estimula varios mecanismos de protección celular, incluida la autofagia y mecanismos de reparación del ADN. SIRT1 activa la protección de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. Otra molécula que activa la autofagia es la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), que se expresa tras consumir una dieta hipocalórica. Sin embargo, el consumo de carbohidratos y proteínas con almidón activa las vías de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en las células, lo que conduce al crecimiento celular y al anabolismo, al mismo tiempo que inhibe la autofagia y los mecanismos de protección celular, además de activar la diana de

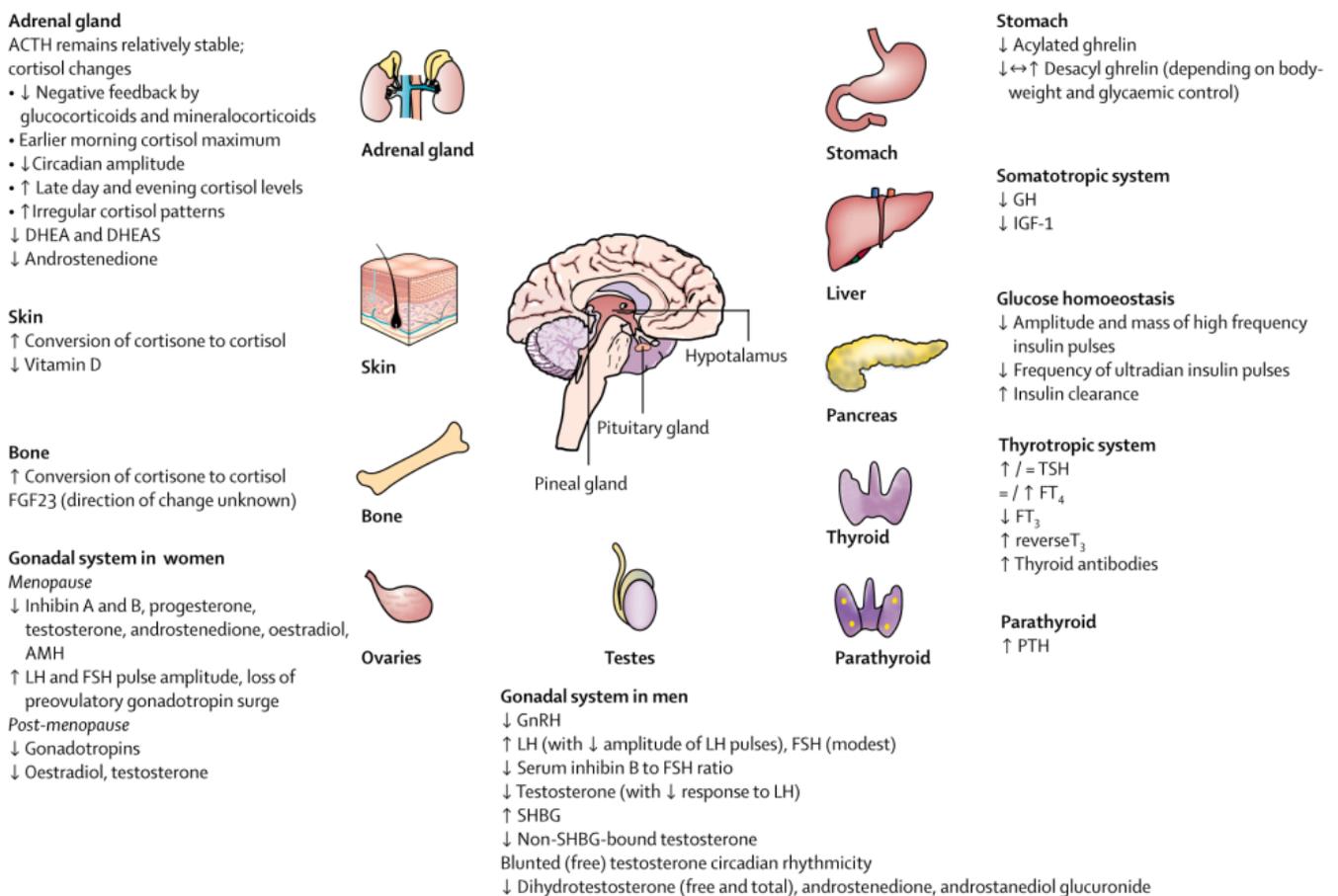
rampamicina en células de mamífero (mTOR), que también inhibe la autofagia (Martel et al., 2019; López-Otín et al., 2023). En resumen, mTOR y el factor de crecimiento similar a la insulina favorecen el envejecimiento mientras que la proteína AMPK y la SIRT1 favorecen la longevidad.

- **Disfunción mitocondrial:** A medida que las células y los organismos envejecen, la eficacia de la cadena respiratoria tiende a disminuir, aumentando así la fuga de electrones y reduciendo la generación de ATP. La teoría de los radicales libres propone que la disfunción mitocondrial progresiva que ocurre durante el envejecimiento da como resultado una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo que a su vez provoca un mayor deterioro mitocondrial y daño celular global (Miwa et al., 2022; López-Otín et al., 2023).
- **Senescencia celular:** La senescencia celular implica un estado de detención proliferativa irreversible en el que las células permanecen metabólicamente activas y secretan una serie de factores proinflamatorios y proteolíticos como por ejemplo la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-8 (IL8-) o el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). La cantidad de células senescentes aumentan en el envejecimiento como una respuesta al estrés producido por una serie de mecanismos como la generación excesiva de ERO, además del acortamiento de telómeros, la acumulación de daños en el ADN y alteraciones metabólicas (López-Otín et al., 2013; Davalli et al., 2016; Roger et al., 2021).
- **Agotamiento de células madre:** El agotamiento de las células madre es la consecuencia de muchos tipos de daños asociados al envejecimiento como por ejemplo pérdida de función de los tejidos, fragilidad, deterioro óseo o disminución de la capacidad cognitiva. Sin embargo, aunque es evidente que la escasez de células madre y progenitoras es dañina para el mantenimiento del organismo, una proliferación excesiva también lo es, provocando así el agotamiento de estas células y un envejecimiento prematuro (Ren et al., 2017; López-Otín et al., 2023).
- **Comunicación intercelular alterada:** Una de las alteraciones más importantes que se producen debido a la comunicación intercelular asociada al envejecimiento es la inflamación. La inflamación puede producirse por varios factores, como la acumulación de daño tisular proinflamatorio, la disfunción del sistema inmunitario para eliminar a patógenos y a células huésped disfuncionales, la secreción de sustancias proinflamatorias por las células senescentes o por

respuestas de autofagia defectuosa (Schmauck-Medina et al., 2022; López-Otín et al., 2023).

Todos estos mecanismos se manifiestan durante el envejecimiento normal. Cuando se agravan experimentalmente se acelera el envejecimiento y cuando se mejoran se debería favorecer la longevidad. (López-Otín et al., 2023).

Aunque la disfunción del sistema endocrino no está incluida en estos mecanismos moleculares, podría ser otro factor importante que contribuya al envejecimiento. En el ámbito fisiológico, el envejecimiento puede estar asociado a la pérdida de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) tanto en hombres (andropausia) como en mujeres (menopausia). Estas pérdidas pueden ser responsable del aumento de la fragilidad durante el envejecimiento y de la disminución de la longevidad o esperanza de vida (Horstman et al., 2012). Además de la disminución de los niveles de hormonas sexuales, durante el envejecimiento se produce una gran alteración de otras hormonas del eje hipotálamo-hipofisarios (figura 2).



**Figura 2. Alteraciones hormonales durante el envejecimiento** (van den Beld et al., 2018). *ACTH*: Hormona adrenocorticotrópica. *DHEA*: Dehidroepiandrosterona. *DHEAS*: Sulfato de dehidroepiandrosterona. *FGF23*: Factor de crecimiento fibroblástico 23. *AMH*: Hormona

*antimulleriana. LH: Hormona luteinizante. FSH: Hormona foliculoestimulante. GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina. SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales. GH: Hormona del crecimiento. IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. TSH: Hormona estimulante de la tiroides. FT<sub>4</sub>: Tiroxina. FT<sub>3</sub>: Triyodotironina. PTH: Parathormona.*

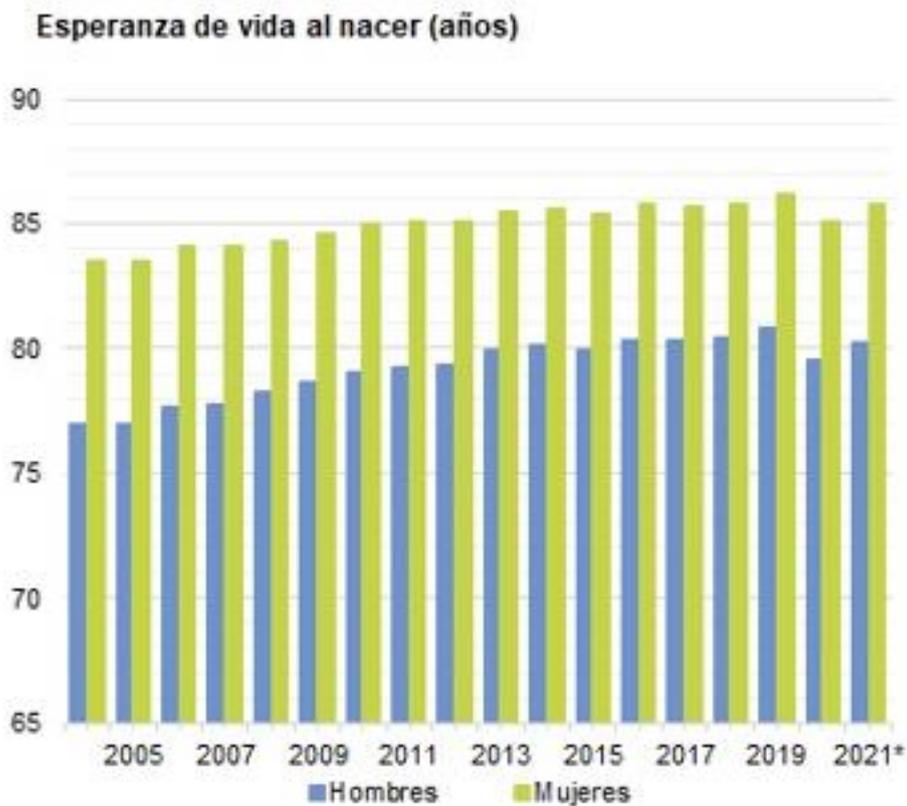
Además de los daños y las alteraciones que comprometen a las funciones celulares y tisulares, el envejecimiento puede dar lugar a enfermedades que en conjunto se denominan enfermedades asociadas a la edad, como, por ejemplo, las que se citan en la tabla 1.

**Tabla 1. Enfermedades asociadas al envejecimiento. Información obtenida de (Rughwani, 2011).**

<b>Cambios normales en anatomía y fisiología</b>	<b>Posibles enfermedades</b>
<b>CARDIOVASCULARES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatación de la aurícula izquierda (A).</li> <li>• Pérdida de alrededor del 10 % de las células del marcapasos cada década (B).</li> <li>• Aumento de la dilatación, elasticidad y rigidez de las paredes arteriales, con disminución de la sensibilidad a los agentes mediados por receptores (C, D, E).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Fibrilación auricular solitaria.</li> <li>B. Paro sinusal o síndrome de taquibradicardia.</li> <li>C. Aterosclerosis y aneurisma.</li> <li>D. Hipertensión sistólica.</li> <li>E. Émbolos y trombos.</li> </ul>
<b>RESPIRATORIOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pared torácica menos distensible y más rígida (A).</li> <li>• Músculos respiratorios y diafragma más débiles, este último en aproximadamente un 25% (A, B, C).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Aumento de la susceptibilidad a infecciones respiratorias.</li> <li>B. Disminución de la respiración forzada (dependiente del esfuerzo).</li> <li>C. Disminución de la reserva pulmonar y tolerancia al ejercicio.</li> </ul>
<b>HEMATOLÓGICOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la tasa de eritropoyesis e incorporación de hierro a los glóbulos rojos (A).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Ligera disminución en los valores promedio de hemoglobina y hematocrito.</li> </ul>
<b>GASTROINTESTINALES</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de las contracciones espontáneas no peristálticas del esófago (A).</li> <li>• Disminución en la producción de saliva (B).</li> <li>• Disminución de la masa pancreática y de las reservas enzimáticas (C).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A. Disfagia.</li> <li>B. Aumento de infecciones bucales y enfermedades de las encías.</li> <li>C. Disminución de la secreción de insulina y aumento de la resistencia a la insulina.</li> </ul>

<b>URINARIOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la capacidad de concentración y dilución de los riñones (A).</li> <li>• Disminución de la renina y la aldosterona sérica entre un 30 % y un 50 % (A).</li> </ul>	<p>A. Anomalías de líquidos y electrolitos que causan aumento de la depleción de volumen y deshidratación, hiperpotasemia y disminución de la excreción y conservación de sodio y potasio.</p>
<b>INMUNOLÓGICOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la función de las células T (A).</li> </ul>	<p>A. Menos respuestas primarias y secundarias a la infección</p>
<b>NEUROLÓGICOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la capacidad de la neurona para hacer crecer ramas tanto de axones como dendritas (A).</li> <li>• Potenciales de acción más lentos y propagación de la contracción de las células musculares (B, C).</li> </ul>	<p>A. Disminución del control motor.</p> <p>B. Tiempo prolongado requerido para que lleguen los impulsos, las células musculares se contraigan y se inicien los movimientos.</p> <p>C. Disminución de la fuerza muscular máxima al realizar movimientos rápidos.</p>
<b>ENDOCRINOS</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del ritmo diurno de melatonina (A).</li> <li>• Atrofia, con aumento de fibrosis y formación de nódulos (B).</li> <li>• Disminución de la función inmune (C).</li> </ul>	<p>A. Insomnio.</p> <p>B. Aumento de la tasa de hipotiroidismo e hipertiroidismo.</p> <p>C. Disminución de la función inmunológica aumentando el riesgo de infección y cáncer.</p>

En cuanto a la longevidad (aumento de la esperanza de vida) o envejecimiento saludable, según los datos recogidos en el Instituto Nacional de Estadística (INE), las mujeres son más longevas que los hombres (Figura 3), con una diferencia de 5,5 años en 2021. Esta diferencia de longevidad entre mujeres y hombres nos puede llevar a pensar que hay alguna o varias características que perjudican más a los hombres que a las mujeres. El objetivo general de este TFG es identificar algunos biomarcadores neuroendocrinos del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal relacionados con la longevidad, para ello se dará a conocer la contribución de los andrógenos y los estrógenos en la longevidad y, se analizará el impacto de la terapia de sustitución hormonal sobre la longevidad.



Fuente: Indicadores Demográficos Básicos. INE

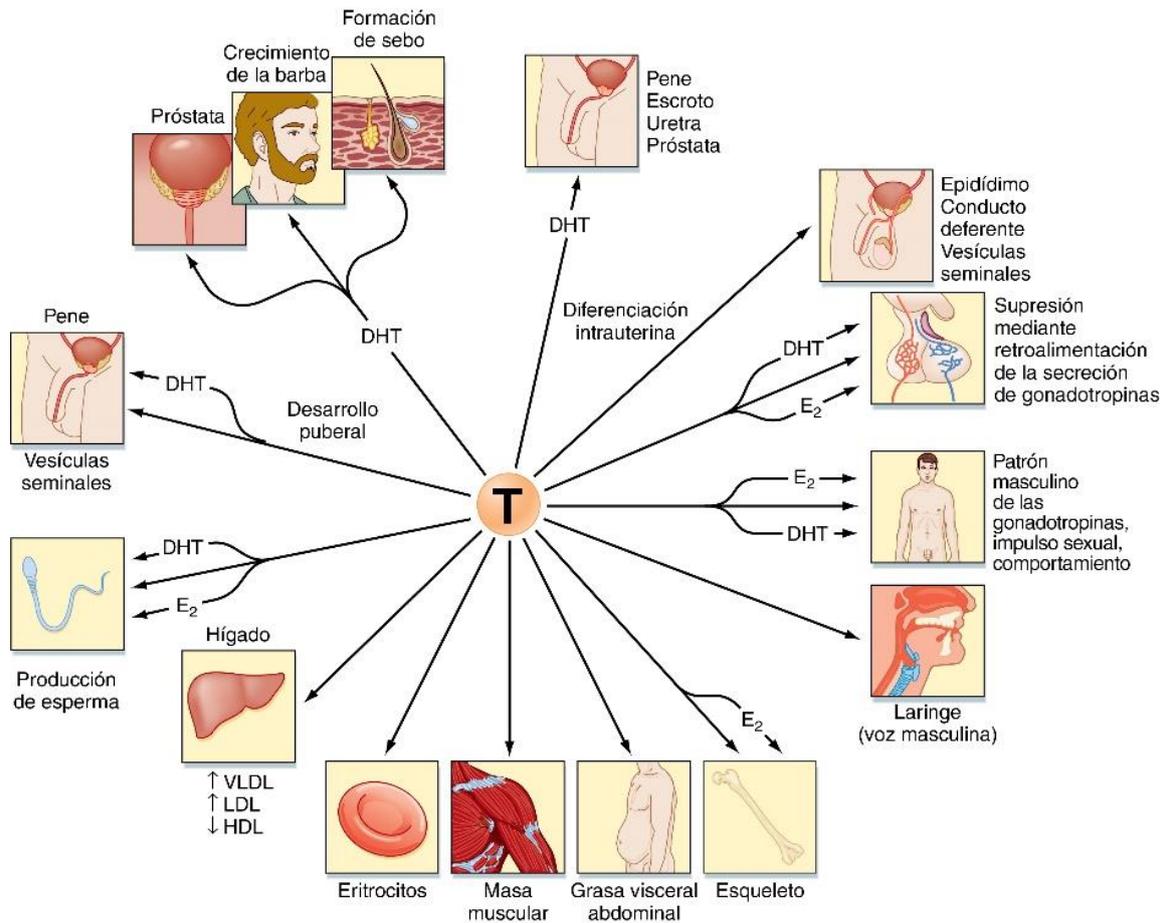
(\*) cifras provisionales

*Figura 3. Comparación de la esperanza de vida entre hombres y mujeres desde el 2005 hasta el 2021 (Instituto Nacional de Estadística, 2023).*

## 2. Resultados y discusión

### 2.1. Contribución de los andrógenos a la longevidad en hombres y mujeres.

El hipotálamo se encarga de producir y liberar una gran variedad de hormonas, entre ellas, la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Esta hormona va a actuar sobre la hipófisis estimulando la producción y liberación de otras dos hormonas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), cuyas funciones son el crecimiento y proliferación de las células de Leydig y las células de Sertoli respectivamente (Horstman et al., 2012; Melmed, 2021). Las células de Sertoli se encargan principalmente de la espermatogénesis y las células de Leydig, lo que hacen es sintetizar colesterol, a partir del cual, tras pasar por una serie de transformaciones, se forma la testosterona (andrógeno con mayor concentración en testículos). En la figura 4 se puede observar con mayor amplitud las acciones fisiológicas de la testosterona (T), de la dihidrotestosterona (DHT) y del estradiol (E<sub>2</sub>).



**Figura 4. Acciones fisiológicas de la testosterona** (Koeppen & Stanton, 2018). DHT: Dihidrotestosterona. E<sub>2</sub>: Estradiol. T: Testosterona. VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad. LDL: Lipoproteína de baja densidad. HDL: Lipoproteína de alta densidad.

La testosterona, estaría implicada, entre otras acciones, en el desarrollo del epidídimo, del conducto deferente y de las vesículas seminales. Además, produce efectos metabólicos, como aumentar las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las de baja densidad (LDL) y reducir las lipoproteínas de alta densidad (HDL). También aumenta la producción de eritrocitos y fomenta el crecimiento y la estabilidad de los huesos. En cuanto a la dihidrotestosterona, además de los cambios mencionados anteriormente, también interviene en el crecimiento y actividad de la próstata y en el oscurecimiento y plegamiento del escroto. Por último, el estradiol actúa sobre el esqueleto, favoreciendo el crecimiento y la fortaleza de los huesos, sobre la supresión de la secreción de gonadotropinas o sobre la producción de esperma (Koeppen & Stanton, 2018).

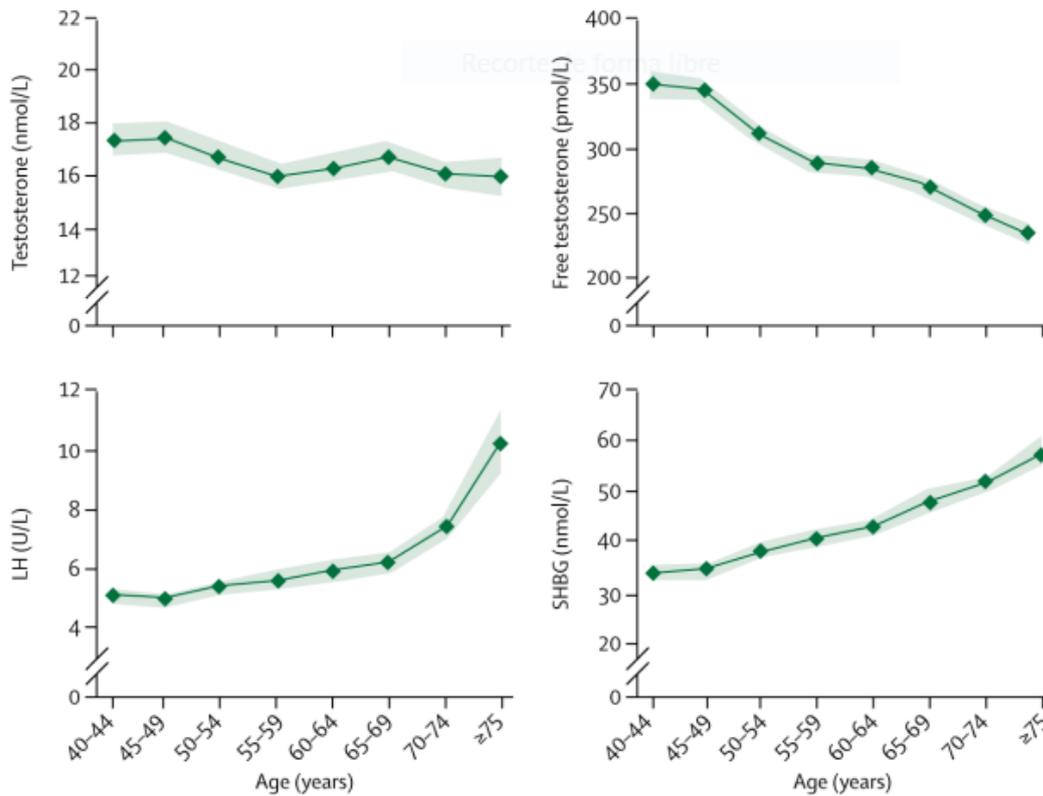
Es necesario destacar que los andrógenos los encontramos tanto en hombres como en mujeres, a pesar de que en hombres haya una concentración de testosterona entre 20 y 25 veces mayor que en mujeres (Horstman et al., 2012). Los andrógenos biológicamente activos en mujeres son el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), la dehidroepiandrosterona (DHEA), la androstenediona, la testosterona y la dihidrotestosterona. Aproximadamente el 25% de los andrógenos se producen en las glándulas suprarrenales (DHEAS, DHEA, androstenediona y testosterona), otro 25% en los ovarios (DHEA, androstenediona y testosterona) y el resto en la periferia. La DHT se forma por conversión mediante la 5 $\alpha$ -reductasa y se aromatiza en estradiol (Smith & Batur, 2021).

Los andrógenos comienzan a disminuir en las mujeres entre la tercera y la cuarta década y, tras la menopausia, presentan tan solo el 15% de los niveles de testosterona que tenían antes de ésta. Las deficiencias de esta hormona provocan la disminución de la función sexual, la masa corporal magra, la función cognitiva, las emociones, la pérdida ósea y la fragilidad (Horstman et al., 2012).

A nivel cardiometabólico se hizo un estudio de más de 2800 mujeres postmenopáusicas en el que se vio que una mayor proporción de testosterona que de estrógenos se correlacionó con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, mientras que los niveles más altos de estrógenos parecían tener un efecto protector. En cuanto al cabello, también se ha demostrado que las mujeres que sufren pérdida de pelo tienen proporciones más altas de testosterona que de estrógenos. Sin embargo, a nivel musculoesquelético se ha visto que los niveles bajos de andrógenos endógenos en mujeres menstruales y postmenopáusicas están asociados con una masa ósea baja y un mayor riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, mientras que niveles más altos se han asociado con un menor riesgo de fractura de cadera (Smith & Batur, 2021).

El envejecimiento se asocia con una disminución gradual de la producción endógena de testosterona y disminución de la musculatura en hombres (a esto se le denomina hipogonadismo de inicio tardío). De hecho, a partir de los 35 a los 40 años, la concentración de los niveles de esta hormona disminuye entre un 1% y un 3% cada año. Un dato relevante sobre esta disminución es que el 20% de los hombres mayores de 60 años y el 50% de los hombres mayores de 80 años presentan concentraciones séricas de testosterona por debajo del rango normal para hombres jóvenes (Bianchi et al., 2021).

Esta disminución de testosterona contribuye a un progresivo y pequeño aumento de la concentración de LH y FSH, una respuesta disminuida de testosterona a la LH exógena y un número reducido de células de Leydig (Figura 5).



**Figura 5. Relación entre la edad y las hormonas** (van den Beld et al., 2018). LH: Hormona luteinizante. SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales.

Con la edad también disminuyen las concentraciones séricas de dihidrotestosterona total y libre y la androstenediona (precursor de la testosterona). En cuanto al estradiol, las concentraciones séricas producidas por la aromatización de la testosterona y la androstenediona, no disminuyen durante el envejecimiento, sin embargo, el estradiol libre si puede hacerlo (van den Beld et al., 2018).

Como se puede observar en la figura 5, la concentración circulante de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) aumenta con la edad, por lo que los niveles de testosterona y estradiol libre van disminuyendo a medida que envejecemos, causando así múltiples patologías debidas a la deficiencia de testosterona (Tuck & Francis, 2009). Las altas concentraciones de SHBG en sangre pueden estar relacionados con enfermedades del hígado, hipertiroidismo o trastornos en la alimentación. Asimismo, en mujeres, las altas concentraciones de SHBG están vinculadas con pacientes tratadas con terapia de reemplazo

hormonal o consumo de píldoras anticonceptivas y en hombres con una baja producción de hormonas sexuales. Sin embargo, bajas concentraciones de esta hormona están relacionados con hipotiroidismo, uso excesivo de corticoides, síndrome de Cushing (trastorno hormonal) y, en mujeres, con el síndrome de ovario poliquístico (MedlinePlus, 2023).

### **2.1.1. Fragilidad y osteoporosis.**

Algunas de las funciones de la testosterona, como se puede ver en la figura 4 son el fortalecimiento de la masa y fuerza muscular y su distribución, por lo que, cuando los niveles de testosterona bajan, la fuerza y la masa muscular disminuye, provocando así problemas de equilibrio, mayor riesgo de caídas y lesiones, que en conjunto contribuyen a la fragilidad. Asimismo, otra de las funciones era el fortalecimiento óseo, de modo que, la disminución de esta hormona en hombres mayores de 60 años se asocia con un mayor número de casos de osteoporosis, una mayor prevalencia de fracturas de cadera y fracturas no vertebrales y una pérdida ósea más rápida en la cadera (Bianchi et al., 2021). Por lo tanto, niveles bajos de testosterona podrían considerarse un biomarcador para la longevidad, ya que la fragilidad debida a la insuficiencia de testosterona se asocia con hombres poco longevos.

Las diferencias que hay con la osteoporosis en mujeres (de la que se hablará más adelante) comienzan durante la pubertad, ya que, en niños, la testosterona induce a un aumento del diámetro óseo. Además, en los hombres, las fracturas de cadera se asocian con una mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que estas, en general, ocurren unos diez años más tarde que en mujeres, de manera que, son más graves y, en consecuencia, la mortalidad es mayor (Vescini et al., 2021). Esto, en conjunto puede ser un factor que de alguna forma explique por qué los hombres son menos longevos que las mujeres. Además, se conoce que uno de cada quince pacientes de 60 años o más con fractura de cadera muere durante la hospitalización, teniendo los hombres una mayor mortalidad que las mujeres (10% vs 5%). Un tercio de los que sobreviven mueren durante el siguiente año, volviendo a tener los hombres una mayor tasa de mortalidad (38% vs 28%) (Vilaca et al., 2022).

Además, como se ha comentado anteriormente, los niveles bajos de testosterona en hombres son un factor de riesgo para la disminución de la masa ósea relacionada con la edad y el aumento de las fracturas por fragilidad y, por otro lado, las personas con DM2 tienen un mayor riesgo de fracturas en comparación con las personas sin diabetes a pesar de tener una densidad mineral ósea (DMO) normal o normal alta. Por todo esto, teniendo en cuenta el

efecto individual del hipogonadismo y de la DM2 sobre la salud ósea, posiblemente, la combinación de ambas tenga un efecto peor sobre el hueso (Russo et al., 2021).

### **2.1.2. Inflamación causada por andrógenos.**

Por otro lado, los andrógenos están relacionados con la inflamación. Los niveles séricos de marcadores inflamatorios aumentan con la edad en ambos sexos, provocando un estado inflamatorio de bajo grado. Se ha descubierto que la testosterona es capaz de reducir las citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y estimular la citoquina antiinflamatoria interleucina-10, por lo que, en la vejez, los bajos niveles de este andrógeno contribuyen a un estado proinflamatorio que a su vez va a aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas asociadas a la edad tales como arterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (Horstman et al., 2012; Bianchi et al., 2021). En este caso, la disminución de la testosterona asociada con un estado proinflamatorio también podría considerarse un biomarcador para la longevidad.

Por ejemplo, se ha investigado que los hombres con bajas concentraciones de testosterona presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades asociadas a la edad de carácter inflamatorio como DM2, sin embargo, aquellos con altos niveles de testosterona tienen un 42% menos de riesgo de desarrollar esta enfermedad. De hecho, entre un tercio y dos tercios de todos los hombres con DM2 tienen concentraciones de testosterona por debajo de lo normal, y, aproximadamente un 75% de ellos, presentan niveles bajos de LH y FSH, lo que se traduce en hipogonadismo hipogonadotrópico (HH).

Asimismo, la obesidad, que normalmente va de la mano con la diabetes mellitus tipo 2, también se relaciona con concentraciones bajas de testosterona en hombres. En los pacientes obesos, los niveles de testosterona libre muestran una correlación inversa con el índice de masa corporal (IMC), mientras que los niveles de estradiol (E2) son elevados y se correlacionan positivamente con el IMC. Lo que ocurre es que los mecanismos hipotalámicos y pituitarios que regulan la liberación de LH y FSH suprimen aún más por el aumento de los niveles de E2 y de leptina y, por lo tanto, las concentraciones de testosterona se reducen en estos sujetos (Russo et al., 2021).

### **2.2. Contribución de los estrógenos a la longevidad en hombres y mujeres.**

Hay tres estrógenos comúnmente considerados, el más relevante fisiológicamente es el estradiol (E2), y los dos restantes, que pueden sintetizarse a partir de este mencionado anteriormente, son la estrona (E1) y el estriol (E3) (Birge, 2019). Los estrógenos son unas

moléculas esteroideas que están secretadas principalmente por los ovarios después de la pubertad y por la placenta durante el embarazo (en forma de estríol), aunque también pueden secretarse por los testículos en los hombres. A pesar de que los hombres también presenten estrógenos, las mujeres tienen aproximadamente una concentración cuatro veces mayor que éstos.

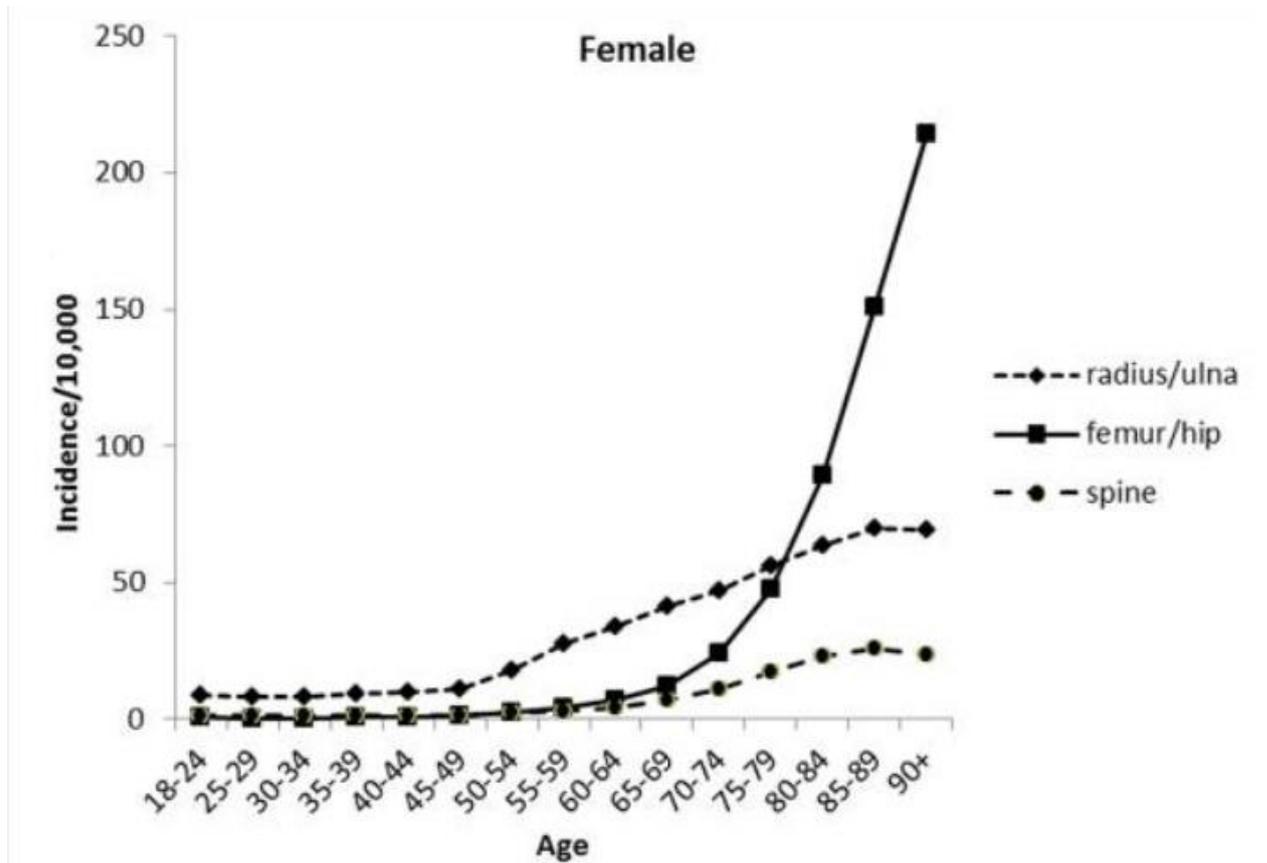
Algunas de las funciones de esta hormona son promover el desarrollo de órganos y genitales femeninos, el crecimiento del endometrio e inhibir la secreción de la hormona foliculoestimulante por parte de la hipófisis. Además, participan en el desarrollo y mantenimiento de la función sexual y reproductiva en las mujeres y pueden desempeñar un papel protector contra el estrés oxidativo y el daño muscular, ya que tienen propiedades antioxidantes y estabilizadoras de membrana (Bianchi et al., 2021). Asimismo, el estrógeno tiene un impacto significativo en el mantenimiento de la homeostasis del sistema endocrino, del sistema cardiovascular, del sistema metabólico y del desarrollo óseo (Li & Wang, 2018).

Los receptores de estrógenos en el cerebro participan en la modulación de la diferenciación neuronal, la proliferación, la neuroinflamación, el metabolismo del colesterol, la plasticidad sináptica y el comportamiento. Existen tres subtipos de receptores de estrógenos: el receptor de estrógeno Alpha ( $ER\alpha$ ), el receptor de estrógeno beta ( $ER\beta$ ) y el receptor de estrógeno 1 acoplado a proteína G (GPER1). Además, los receptores de estrógenos pueden unirse a otros factores de transcripción y actuar independientemente de E2, como por ejemplo al factor de crecimiento (GF) (Maioli et al., 2021).  $ER\alpha$  puede expresarse en varios tejidos como pueden ser el útero, el estroma de la próstata, los ovarios, los huesos, las mamas, el tejido adiposo blanco, el hígado y los músculos, y  $ER\beta$  se expresa en el colon, el epitelio de la próstata, los testículos, la glándula salival, la médula ósea y el endotelio vascular (Bianchi et al., 2021).

### **2.2.1. Fragilidad y osteoporosis.**

La osteoporosis es un problema de salud grave entre las mujeres postmenopáusicas. La masa ósea aumenta en la infancia, alcanzando un nivel máximo en la tercera o cuarta década de la vida de la mujer. A partir de entonces, comienza la pérdida ósea y se acelera en la menopausia. Esta pérdida ósea, en la mayoría de las mujeres está relacionada con la disminución de los estrógenos (Cheng et al., 2022). Según el estudio realizado por (Boschitsch et al., 2017), la tasa de osteoporosis se duplicó aproximadamente cada cinco años, comenzando con el rango de edad de 45 a 49 años, obteniendo un 3,3% de las mujeres con osteoporosis, y aumentando progresivamente hasta el 50,3% a la edad de 85 años o más.

De hecho, como se puede ver en la figura 6, en el caso del cúbito y del radio a partir de los 45-49 años y en el caso de la cadera, el fémur y la columna vertebral a partir de 60-64 años, comienzan a aumentar las fracturas en mujeres.



**Figura 6.** Tasas de incidencia por edad de fracturas en el radio/cúbito, fémur/cadera y columna vertebral (Bertoli et al., 2021).

Como se ha visto en el anterior estudio, la osteoporosis está muy relacionada con la disminución de los estrógenos, y esto (además de porque esta hormona sexual contribuye en el desarrollo óseo) es debido a que esta hormona sexual estimula la formación del hueso a través de los osteoblastos (ya que tanto osteoblastos como osteoclastos tienen receptores de estrógenos). Además, los osteoblastos regulan la formación de osteoclastos, haciendo así que no se produzca una proliferación excesiva de estos últimos. Otra característica de los estrógenos es que promueve la apoptosis de osteoclastos e inhibe la de osteoblastos y osteocitos (evitando así la degradación del hueso y promoviendo un correcto desarrollo de éste). Por último, esta hormona sexual estimula la actividad de la calcitonina (inhibe la actividad de los osteoclastos) e inhibe la de la parathormona (estimula absorción ósea). Por lo tanto, tras la menopausia, al bajar los niveles de estrógeno, se produce un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis. Por consiguiente, cuando se reduce la concentración de estrógenos

en mujeres tras la menopausia, se produce una desregulación del metabolismo óseo que conlleva a una mayor degradación del esqueleto y, como consecuencia, a la osteoporosis (Li & Wang, 2018). En el caso de las mujeres, esta disminución de estrógenos tras la menopausia podría ser un biomarcador para la longevidad.

### **2.2.2. Estrés oxidativo e inflamación.**

Además de la osteoporosis, los estrógenos están relacionados con la teoría oxidativo-inflamatoria del envejecimiento. Esta teoría relaciona el estado de estrés oxidativo del organismo ligado a la edad con la inflamación crónica de bajo grado por la interacción del sistema inmunitario también ligado a la edad. Asimismo, esta teoría propone que la fuga de especies reactivas de oxígeno (ERO) de las mitocondrias y las ERO producidas por enzimas oxidantes a lo largo del tiempo, al exceder los mecanismos de defensa antioxidantes, conduciría al establecimiento de una situación de estrés oxidativo, que mantenida en el tiempo puede dañar al ADN mitocondrial y nuclear, proteínas y lípidos en todas las células del organismo. Además, este estrés oxidativo se traduce en una condición inflamatoria crónica por la interacción del sistema inmunológico. En consecuencia, estas células disfuncionales dañadas por el estrés oxidativo pueden volverse senescentes y adquirir el estado asociado con la senescencia (De Toda et al., 2023).

En cuanto a la producción de especies reactivas de oxígeno, la producción general de ERO en las mujeres, según “la teoría mitocondrial del envejecimiento”, estaría de acuerdo con la mayor esperanza de vida de las hembras, ya que la tasa de producción de oxidantes por parte de las mitocondrias de las especies longevas es mucho menor que la de las especies poco longevas (Barja, 2013; De Toda et al., 2023). Además de las mitocondrias, hay enzimas específicas que también están implicadas en la formación de radicales libres, como las enzimas xantina oxidasa (XO) o la NADPH- oxidasa (NOX). En cuanto a las diferencias relacionadas con el sexo en XO, se ha descrito que la actividad de esta enzima es menor en mujeres que en hombres (Watanabe et al., 2021). Respecto a las enzimas NOX, su único propósito es producir ERO, por lo que pueden jugar un papel más determinante en las diferencias del estado de estrés oxidativo entre sexos, de hecho, varios estudios han demostrado que la actividad y la función de esta enzima es menor en las mujeres (Kander et al., 2017).

Además, se ha propuesto que las mujeres tienen una ventaja antioxidante ligada a los estrógenos, y que esta ventaja se pierde en la etapa postmenopáusicas. Para prevenir daños

en las biomoléculas existen enzimas antioxidantes que trabajan para mantener los niveles de ERO dentro de un cierto rango, como puede ser la enzima superóxido dismutasa (SOD), que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno, la catalasa o la enzima glutatión peroxidasa (GPx), estas dos últimas convierten el peróxido de hidrógeno en agua (De Toda et al., 2023). En humanos se ha demostrado que hay una mayor actividad de SOD en los eritrocitos y en el plasma de mujeres que en los de los hombres (Semenova et al., 2022). Otro informe encontró que una mayor actividad de SOD se asocia con una menor mortalidad por todas las causas, en mujeres, pero no en hombres de elevada edad (Mao et al., 2019). Respecto a la actividad de la catalasa, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos sexos, lo que sugiere que la actividad de esta enzima puede no verse afectada por las hormonas sexuales (De Toda et al., 2019). Por último, en cuanto a la enzima GPx, parece que esta enzima está regulada por hormonas sexuales como la testosterona y la progesterona. Estudios demostraron que hay una mayor actividad en sangre de esta enzima durante la adolescencia y el periodo premenopáusicos en mujeres que en hombres. Sin embargo, esta diferencia ya no se observó en mujeres postmenopáusicas y en hombres de la misma edad. GPx se correlacionó positivamente con los niveles de estrógenos en mujeres postmenopáusicas y premenopáusicas, lo que sugiere que los estrógenos inducen la expresión de GPx. Apoyando esta hipótesis, se ha demostrado que las mujeres premenopáusicas con histerectomía total tuvieron una disminución en la expresión de SOD y GPx después de la cirugía, y que esta expresión se recuperó tras la terapia de reemplazo hormonal. Todo esto sugiere que la expresión génica de SOD y de GPx depende de estrógenos mientras que la de catalasa no (Alkazemi et al., 2021; De Toda et al., 2023).

La inflamación está mediada por células inmunocompetentes y requiere la participación de citoquinas. La inflamación fisiológica puede ser una respuesta aguda que se detiene por completo cuando cesa el daño, sin dejar secuelas o causando un daño mínimo asociado con un proceso de curación. Sin embargo, la respuesta inflamatoria puede volverse crónica (Garavelli et al., 2018).

Para señalar las diferencias relacionadas con el sexo respecto a la inflamación se indican los recuentos de células inmunitarias y los receptores de reconocimiento de patrón y se han representado en la tabla 2.

**Tabla 2. Marcadores de inflamación en hombres y mujeres.**

MARCADORES DE INFLAMACIÓN			
	HOMBRES	MUJERES	REFERENCIAS
Recuento de células inmunitarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑T CD8+</li> <li>• ↓CD4/CD8 *<sub>1</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓T CD8</li> <li>• ↑CD4/CD8</li> </ul>	(Bupp et al., 2018)
Receptores Toll o Toll-like receptors (TLR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑TLR2</li> <li>• ↓TLR4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓TLR2</li> <li>• ↑TLR4</li> <li>• ↑TLR7*<sub>2</sub></li> </ul>	(Souyris et al., 2018; Martínez-García et al., 2020)
Receptores NOD o NOD-like receptors (NLR)	↑Inflamasoma NLRP3 * <sub>3</sub> (La testosterona induce su activación)	↓Inflamasoma NLRP3 (Los estrógenos inhiben su activación)	(Alves et al., 2020; Zheng et al., 2020)

\*<sub>1</sub>Un cociente bajo de CD4/CD8 está postulado como un biomarcador en el envejecimiento.

\*<sub>2</sub>La mayor expresión de este receptor en mujeres produce una mayor activación secundaria más intensa de las células T CD8+.

\*<sub>3</sub>El inflamasoma NLRP3 es una plataforma de multiproteínas citosólicas que permite la activación de las caspasas proinflamatorias.

Debido a que los estrógenos se asocian con un menor estrés oxidativo, con una mayor producción de antioxidantes y con una mayor protección frente a estados inflamatorios, esto también podría ser un biomarcador en la longevidad.

### **2.3. Análisis del impacto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la longevidad**

#### **2.3.1. Terapia de reemplazo hormonal en mujeres**

La terapia de sustitución hormonal para mujeres con menopausia es un tratamiento que se utiliza para aliviar los síntomas comunes de la menopausia como puede ser la disminución de la masa ósea (Terapia hormonal para la menopausia y el cáncer).

El uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres menopáusicas ha sido un tema bastante polémico en la salud de la mujer en las últimas décadas. Esta terapia fue utilizada por muchas mujeres postmenopáusicas hasta 2002, cuando la junta de monitoreo de datos y seguridad recomendó a la fundación “Women’s Health Initiative” (WHI) suspender los ensayos de estrógeno + progestina versus placebo (5,2 años de seguimiento) y de estrógeno

versus placebo (7,2 años de seguimiento). En este estudio participaron más de 27.000 mujeres sanas de 59 a 70 años y sus objetivos fueron ver si la TRH previene las enfermedades cardíacas y las fracturas óseas en las mujeres postmenopáusicas y determinar si aumenta el riesgo de cáncer de mama. Ambos estudios se interrumpieron antes de terminar (el primero en 2002 y el segundo en 2004) cuando vieron que los riesgos eran mayores que los beneficios (Beverly & Volkar, 2021). Sin embargo, se continuó el seguimiento a largo plazo de las participantes con el fin de proporcionar nueva información sobre los efectos de la TRH. Esta investigación determinó que, en cuanto a las fracturas de cadera y vértebras, las mujeres que tomaron estrógeno solo o estrógeno con progestina tuvieron menor riesgo de fractura de cadera y de vértebras que las mujeres que tomaron placebo y que, en ambos casos el beneficio desapareció tras dejar de usar este tratamiento. Por el contrario, en cuanto a los derrames cerebrales, ataques cardíacos y coágulos de sangre, las mujeres que tomaron cualquiera de los dos tratamientos tuvieron mayor riesgo de padecer estas situaciones adversas que las que tomaban placebo y que, tras dejar de tomar el medicamento, el riesgo volvió a los niveles normales. Por último, con respecto al cáncer de mama, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron un menor riesgo de cáncer que las que tomaban placebo, pero las que tomaban estrógeno más progestina tuvieron más riesgo de padecer esta enfermedad que a las que se le administraba placebo. Asimismo, también determinaron que cuanto más tiempo habían estado tomando este tratamiento, mayor era el riesgo de sufrir cáncer de mama (Terapia hormonal para la menopausia y el cáncer).

Tras esto, la fundación WHI propone que hay que tener en cuenta el papel de la edad y el momento de inicio de la TRH ya que, según esta fundación, cuando este tratamiento se inicia dentro de los primeros diez años de la menopausia, se reduce la mortalidad por todas las causas y los riesgos de enfermedad coronaria, osteoporosis y demencia. Asimismo, antes de considerar la prescripción de la TRH para mujeres menopáusicas, hay que evaluar además de las comorbilidades, la formulación y la vía de administración de este tratamiento. Hay dos opciones de tratamientos: el tratamiento sistémico o el tratamiento local. Los tratamientos sistémicos sirven para tratar los sofocos y la osteoporosis y solo pueden darse como medicamentos orales, parches transdérmicos, geles o aerosoles y como implantes. Por el contrario, el TRH local se utiliza para tratar síntomas genitourinarios, como puede ser la sequedad vaginal. Este último tratamiento se puede administrar en forma de cremas, tabletas y anillos (Flores et al., 2021; Terapia hormonal para la menopausia y el cáncer).

En mi opinión, este tratamiento de reemplazo hormonal en mujeres aún no llega a ser del todo efectivo ya que, aunque pueda solucionar los problemas de osteoporosis, podría producir otros efectos adversos como el cáncer de mama o enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, para tratar la osteoporosis, antes que la TRH, se podría recomendar otro tratamiento alternativo como el Denosumab (medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas).

### **2.3.2. Terapia de reemplazo hormonal en hombres**

El objetivo de esta terapia es aliviar los síntomas y los signos de insuficiencia de testosterona, incluida la disminución de la libido, la disfunción eréctil, el estado de ánimo depresivo, la anemia y la pérdida de masa muscular y ósea manteniendo las concentraciones séricas dentro del rango fisiológico. En la mayoría de los pacientes hipogonadales que reciben testosterona, las concentraciones promedio óptimas son aproximadamente de 400 a 800 ng/dL (Travison et al., 2017; Barbonetti et al., 2020).

La TRH con testosterona se ha utilizado durante los últimos 70 años y desde entonces se han desarrollado numerosas preparaciones y formulaciones para mejorar su uso. Las vías de administración aprobadas para su uso en el mundo occidental incluyen la bucal, nasal, subdérmica, transdérmica e intramuscular (Barbonetti et al., 2020).

Como se ha comentado en apartados anteriores, la testosterona también se aromatiza a estradiol y, resulta que la ausencia de la enzima aromatasa puede dar como resultado una masa ósea baja. Investigaciones clínicas demuestran que después del reemplazo de testosterona en hombres con hipogonadismo, el aumento de las concentraciones de testosterona está relacionada con el aumento de la relación hematocrito/hemoglobina, la masa corporal magra, la densidad mineral ósea y la disminución de masa grasa en hombres jóvenes y mayores. Además, en estudios experimentales en los que se coadministró un inhibidor de la aromatasa con testosterona a hombres con concentraciones bajas de esta hormona sexual, el aumento de la masa ósea y la disminución de la masa grasa se redujeron en comparación con el tratamiento con testosterona sola (Wang & Swerdloff, 2022). Más recientemente se ha demostrado que el deseo y la actividad sexual, pero no la función eréctil, están relacionados con el aumento de testosterona, así como con las concentraciones de estradiol conseguidas después de la TRH. Estos estudios sugieren que los andrógenos aromatizables como la testosterona pueden ser preferibles a los andrógenos modificados no

aromatizables para el reemplazo de andrógenos en hombres hipogonadales (Cunningham et al., 2016).

Según las “Pautas para el uso de andrógenos en hombres” de la OMS, el andrógeno ideal para la terapia de reemplazo debe ser seguro, eficaz para corregir los síntomas, económico, fácil de administrar, que garantice niveles circulantes reproducibles de testosterona, flexible en la dosificación y capaz de mantener los niveles fisiológicos normales de la testosterona. (Barbonetti et al., 2020).

Desde varias décadas atrás se ha descrito que el cáncer de próstata es una de las contradicciones para no usar la TRH con testosterona en hombres que sufren esta enfermedad, ya que se creía que además de aumentar el riesgo de padecerlo, aumentaba su gravedad, sin embargo, (Kaplan et al., 2016), tras hacer un repaso de varios estudios se ha mostrado que el uso de la terapia con testosterona no aumenta ni el riesgo ni la gravedad del cáncer de próstata. Por el contrario, es cierto que no se recomienda el uso de este tratamiento para hombres con hematocrito elevado ya que esto podría producir un mayor riesgo de mortalidad por enfermedad cardíaca (Bhasin et al., 2018). Tampoco es recomendable para pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos seis meses, o trombofilia. En el caso de que se decida dar esta terapia a pacientes con estas características habría que hacer un seguimiento con mediciones periódicas de testosterona y hematocrito. Por último, tampoco deberían utilizar este tratamiento los hombres que deseen tener hijos en los próximos 6-12 meses, ya que puede producir problemas de fertilidad (Barbonetti et al., 2020).

Según todo lo anterior se puede decir que mientras este tratamiento de reemplazo hormonal se utilice en pacientes aptos (aquellos que no tengan un hematocrito elevado, que no hayan sufrido insuficiencia cardíaca crónica grave, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en los últimos seis meses y los que no tengan previsión de tener hijos en los próximos 6-12 meses) y se escoja la terapia con andrógenos aromatizables (testosterona), posiblemente se obtengan resultados satisfactorios como podría ser el aumento de la densidad mineral ósea o la disminución de masa grasa. Por lo tanto, este podría un tratamiento recomendable.

### **3. Conclusiones**

A medida que envejecemos se producen cambios hormonales, entre ellos, la disminución de las hormonas sexuales. Esta disminución puede contribuir a la diferencia de longevidad entre hombres y mujeres.

Con la edad, una disminución de los andrógenos, por ejemplo, la testosterona, da lugar a la disminución de la fuerza y la masa muscular, provocando así problemas de equilibrio y mayor riesgo de caídas y lesiones, que en conjunto contribuyen a la fragilidad, lo cual influye negativamente en la longevidad. En cuanto a la osteoporosis, que es producida por la disminución de los andrógenos con la edad, en los hombres es más grave debido a que suele aparecer unos diez años más tarde que en mujeres, por lo que disminuye la longevidad de los hombres al causar más fracturas y hospitalizaciones.

Asimismo, al disminuir los niveles de testosterona, la cual tiene un efecto antiinflamatorio, se puede generar un estado proinflamatorio, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas asociadas a la edad y, como consecuencia, también contribuye a disminuir la longevidad.

Los estrógenos contribuyen al desarrollo óseo, ya que estimulan la formación del hueso a través de los osteoblastos y, además, promueve la apoptosis de los osteoclastos, de manera que, tras la menopausia, cuando disminuyen las concentraciones de estrógenos en mujeres, se produce una desregulación del metabolismo óseo que puede causar múltiples fracturas esqueléticas. Esta disminución de la concentración de estrógenos también causa la degradación del esqueleto, lo que provoca el desarrollo de la osteoporosis.

Otra de las causas que pueden contribuir a que la mujer sea más longeva que los hombres es el estrés oxidativo. Se ha estudiado que la tasa de producción de oxidantes por parte de las mitocondrias y que las enzimas que producen especies reactivas de oxígeno son menores en mujeres que en hombres. Asimismo, las mujeres tienen una ventaja antioxidante ligada a estrógenos, pudiendo combatir mejor el estrés oxidativo que los hombres, que, en consecuencia, puede hacerles más longevas. Además, se ha reportado que las mujeres, gracias a los estrógenos, tienen respuestas inflamatorias más fuertes frente a una infección que los hombres.

Por último, en cuanto a la terapia de reemplazo hormonal, en mujeres, se ha visto una clara mejora en la osteoporosis con cualquiera de los dos tratamientos, sin embargo, se ha descrito

que puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama o enfermedades cardiovasculares, por lo que, con los datos obtenidos hasta día de hoy, la terapia de reemplazo hormonal en mujeres sería más perjudicial que beneficiosa.

Por el contrario, en hombres, tras administrar testosterona exógena en hombres hipogonadales, aumentó la relación hematocrito/hemoglobina, la masa corporal magra, la densidad mineral ósea y la disminución de masa grasa en hombres jóvenes y mayores. Además, también se demostró que los andrógenos aromatizables son preferibles a los no aromatizables para este tratamiento y, por tanto, un tratamiento de reemplazo hormonal con andrógenos aromatizables sería beneficioso en hombres mayores con deficiencia de testosterona.

#### 4. Bibliografía

- Alkazemi, D., Rahman, A., & Habra, B. (2021). Alterations in glutathione redox homeostasis among adolescents with obesity and anemia. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82579-5>
- Alves, J.N., Da Costa, R. E. A. R., Pereira, C. P., Fedoce, A. G., Silva, C. A., Carneiro, F. S., Lobato, N. S., & Tostes, R. C. (2020). Supraphysiological Levels of Testosterone Induce Vascular Dysfunction via Activation of the NLRP3 Inflammasome. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01647>
- Barbonetti, A., D'Andrea, S., & Francavilla, S. (2020). Testosterone replacement therapy. *International Journal of Andrology*, 8(6), 1551-1566. <https://doi.org/10.1111/andr.12774>
- Barja, G. (2013). Updating the Mitochondrial Free Radical Theory of Aging: An Integrated View, Key Aspects, and Confounding Concepts. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19(12), 1420-1445. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5148>
- Beverly, R., & Volkar, J. (2021). Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. En *Oxford University Press eBooks* (pp. 262-266). <https://doi.org/10.1093/med/9780190947088.003.0048>
- Bhasin, S., Brito, J. P., Cunningham, G. R., Hayes, F. J., Hodis, H. N., Matsumoto, A. M., Snyder, P. J., Swerdloff, R. S., Wu, F. C. W., & Yialamas, M. A. (2018). Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice

- Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *103*(5), 1715-1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>
- Bianchi, V. E., Bresciani, E., Meanti, R., Rizzi, L., Omeljaniuk, R. J., & Torsello, A. (2021). The role of androgens in women's health and wellbeing. *Pharmacological Research*, *171*, 105758. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105758>
- Birge, S. J. (2019). The Role of Estrogen in Brain Aging and Alzheimer's Disease. En *Springer eBooks* (pp. 145-149). [https://doi.org/10.1007/978-0-585-37973-9\\_21](https://doi.org/10.1007/978-0-585-37973-9_21)
- Boschitsch, E., Durchschlag, E., & Dimai, H. P. (2017). Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*, *20*(2), 157-163. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1282452>
- Bupp, M. R. G., Potluri, T., Fink, A. L., & Klein, S. L. (2018). The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity. *Frontiers in Immunology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01269>
- Cheng, C., Chen, L., & Chen, K. (2022). Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(3), 1376. <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>
- Cunningham, G. R., Stephens-Shields, A. J., Rosen, R. C., Wang, C., Bhasin, S., Matsumoto, A. M., Parsons, J. A., Gill, T. J., Molitch, M. E., Farrar, J. T., Cella, D., Barrett-Connor, E., Cauley, J. A., Cifelli, D., Crandall, J. P., Ensrud, K. E., Gallagher, L., Zeldow, B., Lewis, C. E., . . . Snyder, P. J. (2016). Testosterone Treatment and Sexual Function in Older Men With Low Testosterone Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(8), 3096-3104. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1645>
- Davalli, P., Mitić, T., Caporali, A., Lauriola, A., & D'Arca, D. (2016). ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2016*, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2016/3565127>
- De Toda, I. M., González-Sánchez, G., Cerro, E. D., Valero, G., Carracedo, J., & Guerra-Pérez, G. (2023). Sex differences in markers of oxidation and inflammation.

- Implications for ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, 211, 111797. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2023.111797>
- De Toda, I. M., Vida, C., Garrido, A., & De La Fuente, M. (2019). Redox Parameters as Markers of the Rate of Aging and Predictors of Life Span. *The Journals of Gerontology*. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz033>
- Flores, V. A., Pal, L., & Manson, J. E. (2021). Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocrine Reviews*, 42(6), 720-752. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab011>
- Garavelli, S., De Rosa, V., & De Candia, P. (2018). The Multifaceted Interface Between Cytokines and microRNAs: An Ancient Mechanism to Regulate the Good and the Bad of Inflammation. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03012>
- Horstman, A. M. H., Dillon, E. L., Urban, R. J., & Sheffield-Moore, M. (2012). The Role of Androgens and Estrogens on Healthy Aging and Longevity. *The Journals of Gerontology*, 67(11), 1140-1152. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls068>
- Instituto Nacional de Estadística. (s. f.). *Productos y Servicios / Publicaciones / Publicaciones de descarga gratuita*. [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259944484459&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaIndicador¶m3=1259947308577#:~:text=Las%20cifras%20provisionales%20de%20la,2%20a%C3%B1os%20para%20los%20hombres](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259944484459&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleFichaIndicador¶m3=1259947308577#:~:text=Las%20cifras%20provisionales%20de%20la,2%20a%C3%B1os%20para%20los%20hombres)
- Kander, M. C., Cui, Y., & Liu, Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(5), 1024-1032. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13038>
- Kaplan, A., Hu, J. C., Morgentaler, A., Mulhall, J. P., Schulman, C., & Montorsi, F. (2016). Testosterone Therapy in Men With Prostate Cancer. *European Urology*, 69(5), 894-903. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.005>
- Koepfen, B. M., & Stanton, B. A. (2018). *Berne y Levy. Fisiología. Elsevier Health Sciences*.
- Li, L., & Yang, X. (2018). Ovarian Aging and Osteoporosis. En *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 199-215). Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978->

- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, *153*(6), 1194-1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*, *186*(2), 243-278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
- Maioli, S., Leander, K., Nilsson, P., & Nalvarte, I. (2021). Estrogen receptors and the aging brain. *Essays in Biochemistry*, *65*(6), 913-925. <https://doi.org/10.1042/ebc20200162>
- Mao, C., Yuan, J., Lv, Y., Gao, X., Yin, Z., Kraus, V. B., Luo, J., Chei, C., Matchar, D. B., Zeng, Y. X., & Shi, X. (2019). Associations between superoxide dismutase, malondialdehyde and all-cause mortality in older adults: a community-based cohort study. *BMC Geriatrics*, *19*(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1109-z>
- Martel, J., Ojcius, D. M., Ko, Y., Ke, P., Wu, C., Peng, H., & Young, J. (2019). Hormetic Effects of Phytochemicals on Health and Longevity. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *30*(6), 335-346. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.001>
- Martínez-García, M. Á., Ojeda-Ojeda, M., Rodríguez-Martín, E., Insenser, M., Moncayo, S., Álvarez-Blasco, F., Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H. F. (2020). TLR2 and TLR4 Surface and Gene Expression in White Blood Cells after Fasting and Oral Glucose, Lipid and Protein Challenges: Influence of Obesity and Sex Hormones. *Biomolecules*, *10*(1), 111. <https://doi.org/10.3390/biom10010111>
- Córdoba, M.C. & Bertoli, A. (2021). Riesgo de fracturas en pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento con corticoides orales crónicos. *Revista Methodo.*, *6*(1). [https://doi.org/10.22529/me.2021.6\(1\)03](https://doi.org/10.22529/me.2021.6(1)03)
- Melmed, S. (2021). *Williams. Tratado de endocrinología. Elsevier Health Sciences.*
- Miwa, S., Kashyap, S., Chini, E. N., & Von Zglinicki, T. (2022). Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *Journal of Clinical Investigation*, *132*(13). <https://doi.org/10.1172/jci158447>
- Prueba de sangre de SHBG. (s. f.). <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de->

*laboratorio/prueba-de-sangre-de-shbg/*

- Ren, R., Ocampo, A., Liu, G., & Belmonte, J. C. I. (2017). Regulation of Stem Cell Aging by Metabolism and Epigenetics. *Cell Metabolism*, 26(3), 460-474. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.019>
- Roger, L., Tomas, F., & Gire, V. (2021). Mechanisms and Regulation of Cellular Senescence. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 13173. <https://doi.org/10.3390/ijms222313173>
- Rughwani, N. (2011). Normal Anatomic and Physiologic Changes with Aging and Related Disease Outcomes: a Refresher. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 78(4), 509-514. <https://doi.org/10.1002/msj.20271>
- Russo, V., Chen, R., & Armamento-Villareal, R. (2021). Hypogonadism, Type-2 Diabetes Mellitus, and Bone Health: A Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.607240>
- Schmauck-Medina, T., Molière, A., Lautrup, S., Zhang, J., Chlopicki, S., Madsen, H., Cao, S., Soendenbroe, C., Mansell, E., Vestergaard, M. B., Li, Z., Shiloh, Y., Opresko, P. L., Egly, J., Kirkwood, T. B. L., Verdin, E., Bohr, V. A., Cox, L. S., Stevnsner, T., . . . Fang, E. F. (2022). New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging*, 14(16), 6829-6839. <https://doi.org/10.18632/aging.204248>
- Semenova, N. A., Rychkova, L., Darenskaya, M. A., Kolesnikov, S. I., Nikitina, O. A., Petrova, A., Vyrupeva, E., & Kolesnikova, L. (2022). Superoxide Dismutase Activity in Male and Female Patients of Different Age with Moderate COVID-19. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 173(1), 51-53. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05491-6>
- Smith, T. J., & Batur, P. (2021). Prescribing testosterone and DHEA: The role of androgens in women. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 88(1), 35-43. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20030>
- Souyris, M., Cenac, C., Azar, P., Daviaud, D., Canivet, A., Grunenwald, S., Pienkowski, C., Chaumeil, J., Mejía, J. A. S., & Guéry, J. (2018). TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Science immunology*, 3(19). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aap8855>

- Terapia hormonal para la menopausia y el cáncer. Instituto Nacional del Cáncer.* <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/hormonas/hoja-informativa-hormonas-menopausia#qu-es-la-terapia-hormonal-para-la-menopausia>
- Travison, T. G., Vesper, H. W., Orwoll, E. S., Wu, F. C. W., Kaufman, J., Wang, Y., Lapauw, B., Fiers, T., Matsumoto, A. M., & Bhasin, S. (2017). Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(4), 1161-1173. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2935>
- Tuck, S., & Francis, R. M. (2009). Testosterone, Bone and Osteoporosis. En *Frontiers of Hormone Research* (pp. 123-132). Karger Publishers. <https://doi.org/10.1159/000176049>
- Turner, K. J., Vasu, V., & Griffin, D. K. (2019). Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*, *8*(1), 73. <https://doi.org/10.3390/cells8010073>
- Van Den Beld, A. W., Kaufman, J., Zillikens, M. C., Lamberts, S. W. J., Egan, J. M., & Van Der Lely, A. J. (2018). The physiology of endocrine systems with ageing. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *6*(8), 647-658. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30026-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30026-3)
- Vescini, F., Chiodini, I., Falchetti, A., Palermo, A., Salcuni, A. S., Bonadonna, S., De Geronimo, V., Cesareo, R., Giovanelli, L., Brigo, M., Bertoldo, F., Scillitani, A., & Gennari, L. (2021). Management of Osteoporosis in Men: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(24), 13640. <https://doi.org/10.3390/ijms222413640>
- Vilaca, T., Eastell, R., & Schini, M. (2022). Osteoporosis in men. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, *10*(4), 273-283. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00012-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00012-2)
- Wang, C., & Swerdloff, R. S. (2022). Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *51*(1), 77-98. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.11.005>
- Zheng, D., Liwinski, T., & Elinav, E. (2020). Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discovery*, *6*(1).

<https://doi.org/10.1038/s41421-020-0167-x>