

VERDADES Y ESPERANZAS DE LA DEHIDROEPIANDROSTERONA

Carlos Giovani Castro Cuenca* Germán Barón Castañeda**

A puertas del siglo XXI, los avances científicos en todos los campos nos atropellan con sorprendentes hallazgos y descubrimientos, a los cuales debemos estar atentos pero con ánimo de sana crítica.

La dehidroepiandrosterona (DHEA) fue conocida inicialmente tan sólo como una hormona del ser humano con mínimo efecto androgenizante y sometida posteriormente a profundos análisis que partieron de la premisa de su alta producción en la glándula suprarrenal. Durante la década de los 70's fue denominada la hormona de la década y en la actualidad la DHEA ha sido anunciada como la superhormona o la hormona de la eterna juventud y trata esta revisión de aclarar ciertos conceptos alrededor de la misma.

FILOGENIA Y DHEA

Las diferencias entre los DNA del ser humano y del chimpancé son tan sólo de un 1,2%; se ha vinculado a la DHEA con el proceso de evolución puesto que se cree que los homínidos sufrieron este cambio gracias a dos procesos primarios 1)- El aumento de la producción de testosterona en ambos sexos y 2)- El aumento de la utilización cerebral de melatonina y DHEA.

Los homínidos presentaron a diferencia de los póngidos (chimpancés y gorilas) un significativo aumento en la masa cerebral con relación a su peso corporal total. La testosterona incrementa la agresividad, el patrón de apareamiento, y aumenta la captación de DHEA por los tejidos ávidos de ella como la corteza cerebral (estudios in vitro demuestran como pequeñas cantidades de DHEA incrementan la diferenciación y sobrevida de las neuronas).

La hipótesis fundamental consiste en que la DHEA es necesaria para la duplicación y transcripción del DNA, así pues los estudios de crecimiento, desarrollo y mantenimiento de funciones así como también el envejecimiento son dependientes de la producción y de la acción de la DHEA.

ONTOGENIA Y DHEA

Durante la vida fetal, la glándula suprarrenal fetal se diferencia alrededor de las 7 semanas hacia dos capas:

Una gruesa capa interna, "la zona fetal" que ocupa cerca del 80% de la misma y cuya principal función es la producción de DHEA. Posteriormente, esta capa involucre y durante la vida adulta no es posible identificarla.

Otra capa delgada externa, "la zona definitiva" que per-

manece hasta la edad adulta y que se diferenciará en las zonas glomerular, fascicular y reticular.

El desarrollo de la glándula durante el embarazo es considerable alcanzando un tamaño igual o mayor que el de los riñones al final del primer trimestre después del cual disminuye lentamente de tamaño con un segundo período de crecimiento hacia las 34 ó 35 semanas de gestación; después del parto la zona fetal involucre rápidamente.

La siguiente es la distribución de los niveles de DHEA a lo largo de la vida del ser humano:

Durante la infancia y la adolescencia la producción de DHEA disminuye progresivamente alcanzando niveles muy bajos a los 5 años a partir de cuando aumenta nuevamente y alrededor de los 8 años dos antes que se active el eje hipotálamo hipófisis gónada cuando se detecta un incremento en los niveles circulantes de andrógenos de origen suprarrenal especialmente DHEA, cambios relacionados con el fenómeno de la adrenarquia.

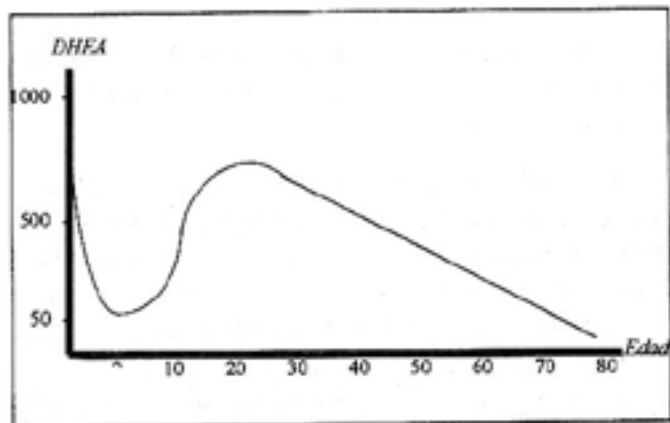
Además, histológicamente puede detectarse un nuevo cambio en la composición de la corteza suprarrenal con un incremento progresivo de la importancia de la zona reticular y un aumento de la concentración de enzimas relacionadas con la esteroidogénesis en especial la 17 hidroxilasa y la 17 - 20 desmolasa, cuyos niveles elevados se mantienen hasta prácticamente los 15 años de edad.

La curva muestra un aumento progresivo alcanzando su pico máximo entre los 25 y 30 años de edad; después del pico de la tercera década las concentraciones declinan progresivamente tanto en hombres como en mujeres llegando hasta un 10% de los niveles máximos a partir de la séptima y octava décadas de la vida conocida como adrenopausa o quizás envejecimiento (?).

Todos los tejidos compiten por obtener DHEA del suero pero entre los diferentes órganos, el sistema nervioso tiene mayor afección que cualquier otro, siendo así como el tejido cerebral tiene su mayor tasa de crecimiento durante las etapas del desarrollo humano en las cuales se cuenta con más DHEA.

Así como es claro que para los individuos del género femenino la menopausia corresponde con el cese de su función menstrual con hipoestrogenismo que causa una gran variedad de consecuencias y síntomas deletéreos tales como osteoporosis, dislipemias, enfermedad cardiovascular y otros para los que se han diseñado varios esquemas de terapia de suplencia hormonal al identificar la significativa disminución de estrógenos que incluyen por supuesto estrógenos pero también otros esteroides como la DHEA, tema de esta revisión.

Para el género masculino no ha sido fácil identificar el déficit hormonal específico puesto que las concentraciones de los principales andrógenos no declinan en la forma esperada con respecto a la edad. También entonces podría considerarse a la DHEA como una alternativa para terapia de suplencia hormonal a los hombres, idea que se encuentra en proceso de investigación y que alberga grandes esperanzas para un futuro quizás no muy lejano.



METABOLISMO

La DHEA es un esteroide de 19 carbonos con una doble unión entre los carbonos 4 y 5 del anillo B, secretado principalmente por la glándula suprarrenal en hombres y mujeres en una tasa de 15 mg/d. la cual es significativamente mayor que la de otros esteroides más conocidos como el cortisol.

La estructura básica de todas las hormonas esteroideas es la molécula de ciclopentano-perhidrofenantreno o anillo de colesterol, compuesta por 3 anillos de 6 carbonos y uno de 5 con diferencias químicas menores que conllevan cambios en su actividad biológica.

La hormona es producida exclusivamente en la glándula suprarrenal siguiendo la siguiente ruta:

Del anterior diagrama concluimos además que la DHEA es importante precursor para andrógenos y estrógenos por su ubicación en la vía de la esteroidogénesis pudiendo entonces ejercer acciones de acuerdo con las necesidades del organismo bien sea como andrógenos o como estrógenos.

La DHEA se puede encontrar en forma aislada o en su forma sulfatada:

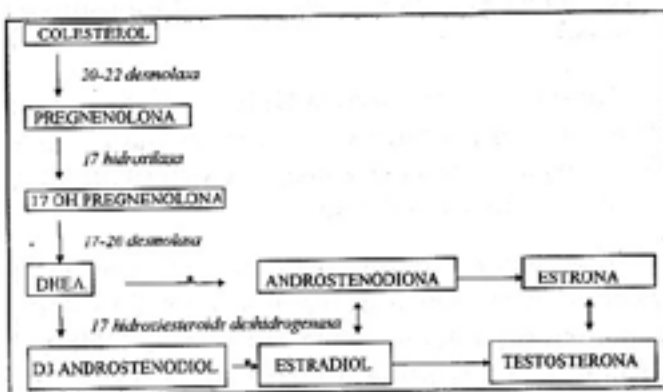
La DHEA sulfato circula en la sangre en forma libre sin unión a la albúmina ni a otras proteínas plasmáticas. El principal sitio de metabolismo es el hígado.

Durante el embarazo la DHEA sulfato es uno de los más importantes precursores para la producción placentaria de es-

trógenos obteniéndose tanto de síntesis materna como fetal.

En el ovario hay una estrecha relación entre las concentraciones circulantes de DHEA sulfato y testosterona; luego de la entrada de DHEA al folículo es convertida a DHEA sulfato por una sulfatasa y ésta a su vez a androstenediona y testosterona. De manera inversa la DHEA sulfato puede ser convertida a DHEA por medio de una reacción de hidrólisis.

El metabolismo de la DHEA sulfato es lento manteniendo así unas concentraciones relativamente estables de DHEA siendo una prehormona importante especialmente en el ovario para la testosterona; la DHEA es en cambio metabolizada rápidamente y es el principal precursor esteroideo para la producción placentaria de estrógenos durante el embarazo.



MECANISMOS DE CONTROL

Poco se sabe acerca de los mecanismos de control de la secreción de DHEA. Se han postulado diversos factores tales como los genéticos, su relación con la ACTH y otros péptidos intra y extra adrenales, citoquinas etc.

Se han demostrado variaciones importantes en individuos bajo condiciones ambientales similares en cuanto al patrón de producción y metabolismo de DHEA, concluyendo que existen factores genéticos en su producción.

En cuanto al control por la ACTH se acepta en general que es uno de sus principales reguladores, sin embargo se han identificado situaciones en las que la producción de DHEA es independiente de la misma. Una estimulación con corticotropina causa una elevación aguda de los niveles de DHEA pero tiene un efecto crónico variable; la administración de dexametasona causa disminución de los niveles de cortisol y DHEA de manera diferente y la supresión de la administración crónica de dexametasona causa un regreso rápido a niveles normales de cortisol más no de DHEA. Llama además la atención que en fetos con retardo de crecimiento intrauterino se encuentran niveles anormalmente elevados de cortisol pero disminuidos de DHEA. Durante el envejecimiento, los niveles séricos de aldosterona y cortisol permanecen sin

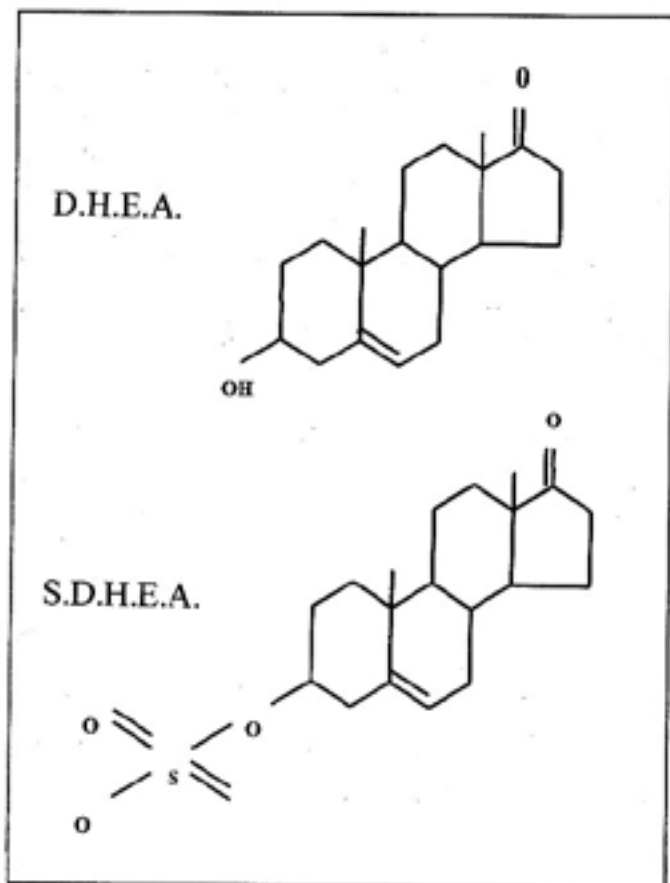
variación mientras que los de DHEA descienden notablemente. En algunas enfermedades crónicas los niveles de cortisol permanecen elevados en contraste con los de DHEA que se encuentran disminuidos.

Se han propuesto reguladores intra adrenales tales como la actividad de la sulfotransferasa en la zona reticular; el flujo sanguíneo hacia la glándula suprarrenal desde la zona fasciculada a la reticular y otros que no explican sus fluctuaciones tanto fisiológicas como patológicas.

Entre los factores extra adrenales, los estrógenos por ejemplo causan inhibición in vitro de la 3 B hidroxisteroide deshidrogenasa ocasionando aumento de las concentraciones de DHEA como se puede inferir del diagrama de producción de la misma. Se han mencionado otros factores tales como la prolactina, la angiotensina II, la endotelina I, la hormona del crecimiento y otros sin encontrarse claras asociaciones.

Dada su relación con el sistema inmunológico como se describe posteriormente, se han enunciado posibles mecanismos de control y regulación por la vía de las citoquinas o simplemente con inhibiciones competitivas de su producción contra la del cortisol.

Hay evidencia que la insulina reduce los niveles de DHEA sulfato en hombres, tales como el encontrar niveles elevados de DHEA en individuos con pérdida de peso o ayuno, al parecer mediados por el IGF I.



BIBLIOGRAFIA

1. Vanrell K. Fertilidad y Esterilidad Humanas, De. Salvat, 1992.
2. Speroff. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Williams and Wilkins 1994.
3. Cason P. DHEA Administration to Humans, Seminars in Reproductive Endocrinology 1995; 13: 247-57.
4. Hennebold J. DHEA and Immune Function, Seminars in Reproductive Endocrinology 1995; 13: 257-70.
5. Longcope C. The Metabolism of Dehydroepiandrosterone Sulfate, Seminars in Reproductive Endocrinology, 1995; 13: 270-5.
6. Parker L. Control of DHEAS Secretion, Seminars in Reproductive Endocrinology, 1995; 13: 275-82.
7. Nestler J. Are there Sex Especific Effects of Insuline on Human DHEA Metabolism? Seminars in Reproductive Endocrinology, 1995; 13: 282 - 8.
8. Hanning R. Testosterone, a Follicular Regulator, Seminars in Reproductive Endocrinology, 1995; 13: 288 - 99.
9. Herbert J. The Age of Dehydroepiandrosterona. The Lancet, 1995; 343: 1193 - 4.
10. Journal of Neurochemistry 1991; 56: 812.
11. DHEA & Melatonin, Internet, <http://www.health-n-energy.com/dheault.htm>
12. Journal of Neuroscience Research 1987; 17: 225.
13. Llano GM. Más sobre el espejismo de la superhormona, El Tiempo, marzo 16 de 1997.
14. Ebeling P. Phisiological Importance of Dehydroepiandrosterona, The Lancet. 1994; 343: 1479 - 81.
15. Novak, Gynecology. Williams and Wilkins 1996.
16. Dehydroepiandrosterona Replacement in Postmeno-pusal Women: Present Status and Future Promise. Menopause, 1997; 4: 225 - 31.