

Monograph

Cambios en la Composición Corporal, Testosterona Libre, IGF-1 e IGFBP-3 Inducidos por el Entrenamiento de la Fuerza y el Reemplazo de Testosterona en Ancianos Débiles

Charles Lambert¹, Melinda Bopp², Larry Johnson^{1,3} y Dennis Sullivan^{1,3}¹Donald W. Reynolds Department of Geriatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Estados Unidos.²Geriatric Research Education and Clinical Center, Central Arkansas Veterans Healthcare System, Little Rock, Estados Unidos.

RESUMEN

El propósito de esta investigación fue examinar los efectos de dos intensidades para el entrenamiento con sobrecarga y del reemplazo de testosterona sobre los cambios en las concentraciones circulantes de hormonas y factores de crecimiento y su relación con los cambios en la composición corporal en ancianos débiles. En el presente estudio se utilizó un diseño factorial $2 \times 2 \times 2$ con drogas (100 mg/semana de testosterona; T o sin testosterona), Entrenamiento de Sobrecarga (baja intensidad y alta intensidad) y Tiempo (Pre y Post-intervención). La duración de las intervenciones fue de 12 semanas. En la presente investigación participaron sesenta y un hombres con una edad media de 77.8 ± 6.1 años, una concentración total de testosterona < 480 ng/dL, y que se encontraban en la fase de recuperación de una enfermedad reciente. Se realizaron análisis del suero para determinar las concentraciones de factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1), proteína fijadora de IGF 3 (IGFBP-3), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHGB), y testosterona total. Además se realizaron mediciones pre y post-intervención de la fuerza de las piernas y del área de sección transversal muscular del muslo medio. Como se esperaba, las concentraciones de testosterona total y testosterona libre se incrementaron significativamente con la administración de testosterona (cada una $p < 0.001$). Además con la administración de testosterona se observó una tendencia hacia la reducción de la concentración de IGFBP-3 ($p = 0.175$) y hacia un incremento en el índice IGF-1/IGFBP-3 ($p = 0.094$). Se halló un efecto significativo del tiempo con respecto a la concentración de IGF-1, observándose un incremento en la media de cuatro grupos a través del tiempo ($p = 0.013$). Se observaron correlaciones significativas entre las concentraciones post-intervención de testosterona total ($r = 0.385$; $p = 0.002$) y testosterona libre ($r = 0.315$; $p = 0.013$) y el % de cambio en el área de sección transversal muscular del muslo medio. El valor post-intervención del índice IGF-1/IGFBP-3 tuvo una correlación significativa con el área de sección transversal muscular del muslo medio ($r = 0.269$; $p = 0.036$) y con el % de cambio en la masa magra ($r = 0.261$; $p = 0.05$). Estos datos sugieren que el incremento en las concentraciones de testosterona libre y testosterona total así como también en el índice IGF-1/IGFBP-3, luego de la administración de testosterona pueden ser indicadores de los cambios en la masa muscular con la administración de testosterona en hombres ancianos con hipofunción gonadal que se encuentran en la fase de recuperación de una enfermedad.

INTRODUCCION

Está bien documentado que tanto la fuerza muscular como la masa muscular disminuyen a un ritmo constante con el avance de la edad. Laarson et al. (2) reportaron que la fuerza muscular se mantiene entre los 30 y los 50 años pero luego de pasados los 50 y hasta aproximadamente los 70 años de edad hay una disminución de aproximadamente el 30% en la fuerza muscular. También se sabe que la masa muscular es el determinante principal de los cambios en la fuerza muscular asociados con la edad (3). Aunque dicha declinación se produce incluso en individuos saludables a medida que estos envejecen, con frecuencia es el efecto combinado de las enfermedades agudas y crónicas y el envejecimiento lo que deriva en las pérdidas más profundas. Cualquier reducción en la masa muscular contribuye potencialmente a la reducción en las capacidades funcionales. Cuando la pérdida de masa muscular alcanza el punto en el cual el individuo ya no es capaz de compensar esta pérdida, puede ocurrir que los individuos ya no puedan realizar independientemente una o más de sus actividades diarias (4). El entrenamiento progresivo de la fuerza muscular ha sido utilizado exitosamente para incrementar los niveles de fuerza de individuos ancianos (5, 6, 7). Asimismo, se ha reportado que el ejercicio de sobrecarga de baja intensidad (40-50% de 1RM) fue igual de efectivo que el ejercicio de sobrecarga de alta intensidad (80% de 1RM) respecto de las ganancias de fuerza en individuos ancianos (8). El entrenamiento de la fuerza provoca el incremento de la fuerza a través del incremento en la activación neuromuscular por medio del incremento en la tasa de disparo y del incremento en el reclutamiento de unidades motoras y también a través del incremento en la hipertrofia de las fibras musculares existentes. Además, la terapia de reemplazo de testosterona solamente ha sido utilizada con éxito para incrementar la fuerza muscular en individuos ancianos (9, 10, 11). La testosterona provoca el incremento de la masa de las fibras musculares existentes a través del incremento en la concentración intramuscular de factores de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1) los cuales están involucrados en la estimulación de la síntesis de proteínas musculares. Además de estimular la liberación parácrina y/o autócrina de IGF-1, la administración de testosterona provoca el incremento en las concentraciones circulantes de hormona del crecimiento (GH) y de IGF-1 (12). Gentili et al. (12) han sugerido que el mecanismo por el cual la testosterona incrementa las concentraciones de GH e IGF-1 en la circulación es a través del incremento en la secreción de hormona liberadora de GH y/o a través de la reducción en la liberación de somatostatina. Aunque el entrenamiento de sobrecarga y la administración de testosterona han sido utilizados independiente y exitosamente en hombres ancianos saludables, para nuestro conocimiento, ningún estudio ha combinado estas intervenciones en hombres ancianos muy frágiles (i.e., función física severamente desmejorada) durante la fase de recuperación de una enfermedad reciente. El propósito de la presente investigación fue examinar los efectos del entrenamiento de sobrecarga de baja intensidad (20% de 1RM) y de alta intensidad (80% de 1RM) por si solo o conjuntamente con el reemplazo de testosterona, sobre las concentraciones circulantes de hormona/factor de crecimiento, así como también sobre la relación entre los cambios en estos factores humorales y los cambios en la composición corporal en individuos ancianos frágiles con concentraciones subnormales de testosterona circulante.

METODOS

Sujetos

Los médicos responsables por el cuidado de los pacientes internos y externos de las Clínicas de Evaluación y Manejo Geriátrico (GEM), y de la Unidad de Cuidado Transitorio del Hospital de Asuntos de Veteranos (*Transitional Care Unit from a Veterans Affairs hospital*) remitieron pacientes que tenían 65 o más años de edad y que hubiese tenido una reciente declinación en la función. El médico que remitía al paciente estimó que esta declinación en la función era reversible. Todos los sujetos habían sufrido una pérdida significativa de peso y/o su velocidad al caminar era menor que la media de referencia para la población de ancianos saludables. Además, el 70% de los pacientes enrolados describió su estado de salud como bastante pobre. Asimismo, todos los sujetos tenían una concentración sérica de testosterona total <480 ng/dL y se encontraban en condiciones de dar su consentimiento para participar en el estudio. Los sujetos fueron excluidos del estudio si presentaban una enfermedad cardiovascular inestable, un examen anormal de próstata sugerente de cáncer de próstata y/o historia de cáncer de próstata, y/o un antígeno específico de la próstata en concentración >10 ng/mL. Además se excluyeron del estudio a aquellos individuos que no podían ser atendidos de forma ambulatoria, tales como aquellos con enfermedades neurológicas permanentes o aquellos con artritis incapacitante. Todos los voluntarios fueron de sexo masculino y tenían una media±DE para la edad de 77.8±6.1 años con un rango de 65.3 a 93.2.

A todos los sujetos se les explicaron los requerimientos y posibles riesgos del estudio tanto de forma verbal como escrita. Antes de que se comenzaran con los procedimientos del estudio, cada sujeto firmó un consentimiento informado aprobado por el Comité de Revisión Institucional y un consentimiento del *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA). Los datos clínicos de los sujetos fueron revisados nuevamente por un médico perteneciente al grupo de investigación luego de lo cual se llevó a cabo un examen físico, incluyendo un examen rectal, de los sujetos.

Diseño Experimental

En el presente estudio se utilizó un diseño experimental $2 \times 2 \times 2$ con administración de droga (Testosterona o Placebo) \times Entrenamiento de sobrecarga de distinta intensidad (Alta Intensidad o Baja Intensidad) \times Tiempo (Pre-intervención y Post-intervención). Más adelante puede encontrarse una breve descripción del estudio. En otro artículo pueden encontrarse detalles adicionales respecto del diseño del estudio y de las características de los sujetos (13).

Entrenamiento de Sobrecarga

Los sujetos fueron instruidos tanto en el uso de la técnica apropiada como en el uso del equipamiento para el ejercicio. Se utilizaron dos ejercicios: 1) press de banca, y 2) prensa de piernas. El ejercicio de press de banca requiere de la utilización de los grupos musculares pectoral, deltoides frontal y tríceps mientras que la prensa de piernas requiere la utilización de los glúteos, cuádriceps e isquiotibiales. Las dos máquinas para el entrenamiento de sobrecarga eran dispositivos neumáticos (Keiser Sports Health Equipment, Fresno CA) cuyo uso requirió de contracciones isotónicas. Durante el entrenamiento los sujetos realizaron una serie que sirvió de entrada en calor y tres series de ocho repeticiones. La velocidad de repetición y el tiempo de pausa entre las series fueron ajustados para mantener la frecuencia cardíaca de los sujetos por debajo de los 110 latidos por minuto. Los criterios para la finalización del ejercicio fueron: 1) dolor en el pecho, 2) mareos ligeros, 3) severa falta de aliento, 4) caída en la presión sanguínea mayor de 20 mmHg, 5) incremento sostenido de la presión sanguínea $>200/100$ mmHg o 6) frecuencia cardíaca >140 latidos por minuto. Los sujetos también fueron aconsejados para que finalizaran con la sesión de ejercicios si se sentían muy débiles o enfermos como para continuar.

Entrenamiento de Baja Intensidad (LIT)

Los sujetos realizaron una serie que sirvió de entrada en calor con una carga de aproximadamente el 10% de una repetición máxima (1RM) (como se define más adelante) y posteriormente realizaron tres series de 8 repeticiones al 20% de 1RM. La duración del programa de entrenamiento con sobrecarga LIT fue de 12 semanas.

Entrenamiento de Alta Intensidad (HIT)

Durante la primera semana los sujetos entrenaron con cargas iguales al 20% de 1RM. La intensidad durante la semana 2 fue del 50% de 1RM y desde la semana 3 a la semana 12 la intensidad fue incrementada hasta alcanzar el máximo que cada sujeto pudiera tolerar durante 3 series, siendo el objetivo alcanzar $\geq 80\%$ de 1RM. La duración del programa de entrenamiento con sobrecarga HIT fue de 12 semanas.

Administración de Testosterona

En la segunda de las 3 visitas semanales durante las 12 semanas de intervención, los pacientes recibieron o enantato de testosterona o placebo. Para la semana uno, se disolvieron 50 mg de enantato de testosterona en aceite de semilla de sésamo o un volumen igual de placebo (aceite de semilla de sésamo) y se administró por vía intramuscular, mientras que en las subsiguientes semanas se administraron 100 mg de testosterona o un volumen igual de placebo.

Procedimientos

Área de Transversal del Músculo Muslo Medio

El área de sección transversal del muslo medio se determinó utilizando un tomógrafo computado de *Electric Medical Systems* (Waukesha, WI). Tanto antes como después del período de intervención se tomó una imagen de una sección de 10 mm en el punto medio entre la rótula y la cresta ilíaca derecha de la pierna dominante. Las imágenes pre y post-intervención fueron obtenidas en la misma ubicación para cada individuo mediante la utilización de marcas corporales. Las imágenes fueron analizadas en una computadora personal utilizando un programa de análisis de imágenes (SliceOmatic version 4.2, TomoVision, Montreal, Canadá). Las masas muscular, adiposa y ósea se determinaron con una sensibilidad de 0.01 cm^2 .

Masa Libre de Grasa mediante Pletismografía de Desplazamiento de Aire Corporal Total

El volumen corporal fue determinado utilizando este método y a partir de este dato se calcularon la masa y la densidad corporal ($D=M/V$). La masa grasa corporal fue calculada a partir de la densidad corporal utilizando la ecuación de Siri (14).

La masa libre de grasa fue calculada como la diferencia entre la masa corporal total y la masa grasa corporal.

Evaluación de la Fuerza Muscular

Para valorar la fuerza muscular en ambos ejercicios se utilizó el test de una repetición máxima (1RM), el cual mide la máxima cantidad de peso que un individuo puede levantar a través de todo el rango de movimiento con la técnica correcta. Durante la determinación de 1RM se monitorearon en forma frecuente los signos vitales de los sujetos y además se realizó el monitoreo de la función cardíaca mediante electrocardiograma. Antes de la determinación de la fuerza en 1RM se realizó una serie del ejercicio que sirvió de entrada en calor para lo cual se utilizó una carga igual al 20% de 1RM. La carga se incrementó gradualmente y se permitieron 30 segundos de recuperación entre cada contracción.

Análisis Bioquímicos

La concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) se midió utilizando el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas específicas (ELISA) con instrumental *Alpco Diagnostics* (Windham, NH). Las concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 fueron medidas utilizando el inmunoensayo *Quantikine® de R&D Systems*, Minneapolis, Minnesota. La concentración de testosterona total fue medida utilizando el sistema *Beckman Coulter, Inc. Access Testosterone* que utiliza un ensayo inmunoenzimático de competición. La concentración de testosterona libre (nmol/L) fue calculada a partir de las concentraciones de testosterona total y SHBG de acuerdo con la ley de acción de masas, tal como lo describieran Sodergard et al. (15). Para todas las muestras se utilizaron constantes de asociación de la SHBG y de la albúmina para la testosterona de 1×10^9 y 3×10^4 L/M, respectivamente.

Análisis Estadísticos

Como primer paso en los análisis, se realizó la transformación log a los datos de hormonas/factores de crecimiento (IGF-1, IGFBP-3, índice IGF-1/IGFBP-3, testosterona total y testosterona libre), composición corporal (área de sección transversal muscular del muslo medio y masa magra) y fuerza muscular (fuerza en press de banca y prensa de piernas). Para evaluar el efecto de las intervenciones sobre la IGF-1, IGFBP-3, IGF-1/IGFBP-3, testosterona total y testosterona libre, se utilizó el análisis de varianza ANOVA de tres vías, los factores fueron los siguientes: la administración de droga (testosterona vs. placebo), el ejercicio (entrenamiento de alta intensidad vs. entrenamiento de baja intensidad) y el tiempo (pre-intervención vs. post-intervención). Para evaluar el efecto de las intervenciones sobre el % de cambio en cada una de las hormonas/factores de crecimiento mencionadas previamente, se utilizó el análisis de varianza ANOVA de dos vías. La diferencia entre los valores iniciales y finales de los datos, luego de la transformación log, representó el porcentaje de cambio para cada variable. Para cada uno de estos análisis los factores fueron la administración de droga (placebo vs. testosterona) y el ejercicio (baja intensidad vs. alta intensidad). Cuando el análisis ANOVA revelaba un efecto significativo, los grupos individuales eran comparados utilizando el procedimiento de comparaciones múltiples de Tukey. Las relaciones entre el % de cambio en cada hormona/factor de crecimiento y el % de cambio en cada variable de composición corporal (área de sección transversal del muslo medio y masa magra) y de fuerza muscular (fuerza en press de banca y en prensa de piernas) fueron examinadas utilizando estadística univariable (correlación momento producto de Pearson). Para cada uno de estos análisis, la diferencia entre los valores iniciales y finales de los datos, luego de la transformación log, representó, nuevamente, el porcentaje de cambio para cada variable. La misma aproximación fue utilizada para valorar la fortaleza de las correlaciones entre la concentración post-intervención de hormonas/factores de crecimiento y el % de cambio en cada medida de la composición corporal. Para determinar si hubo efectos aditivos de las diferentes hormonas/factores de crecimiento sobre el % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio, se utilizó el análisis de regresión por cuadrados mínimos multivariable usando el procedimiento paso a paso (*forward stepwise*). Se llevaron a cabo dos análisis. Para el primero, se tomaron como variables independientes los valores post-intervención del índice IGF-1/IGFBP-3, y las concentraciones post-intervención de testosterona total y testosterona libre. En el segundo, las variables independientes fueron el % de cambio (definido como la diferencia entre el valor de admisión y el valor final de los datos luego de la transformación log) en la testosterona libre, la testosterona total y el índice IGF-1/IGFBP-3. En ambos análisis, el % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio fue la variable dependiente. Todos los análisis de este estudio se llevaron a cabo utilizando el programa SAS para Windows versión 9.1 (*SAS Institute Inc. Cary, NC, 2003*). La significancia estadística en cada análisis se definió como $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Efectos de las Intervenciones sobre los Indicadores del Estatus Hormonal

Se hallaron interacciones significativas Droga \times Tiempo tanto para la testosterona total [lo cual se ha reportado en otro

artículo (13)] como para la testosterona libre, y se halló que los valores post-intervención para los grupos que recibieron testosterona fueron significativamente mayores que los valores post-intervención para los grupos que no la recibieron ($p < 0.001$ para cada análisis). Se halló un efecto significativo del tiempo ($p = 0.013$) para la IGF-1, siendo la concentración media de IGF-1 post-intervención en cuatro de los grupos significativamente mayor que la media pre-intervención (Figura 1). También se halló un efecto significativo del tiempo ($p = 0.005$) para el índice IGF-1/IGFBP-3, pero no para la concentración de IGFBP-3. Se observó un efecto significativo de la administración de droga para el % de cambio en la testosterona total ($p < 0.001$) y para el % de cambio en la testosterona libre ($p < 0.001$), observándose un % de cambio significativamente mayor en la media de aquellos grupos que recibieron testosterona en comparación con la media de los grupos que no fueron tratados (Tabla 1). No se observaron efectos significativos de la administración de droga o del ejercicio sobre el % de cambio en la concentración de IGF-1, IGFBP-3 o en el índice IGF-1/IGFBP-3.

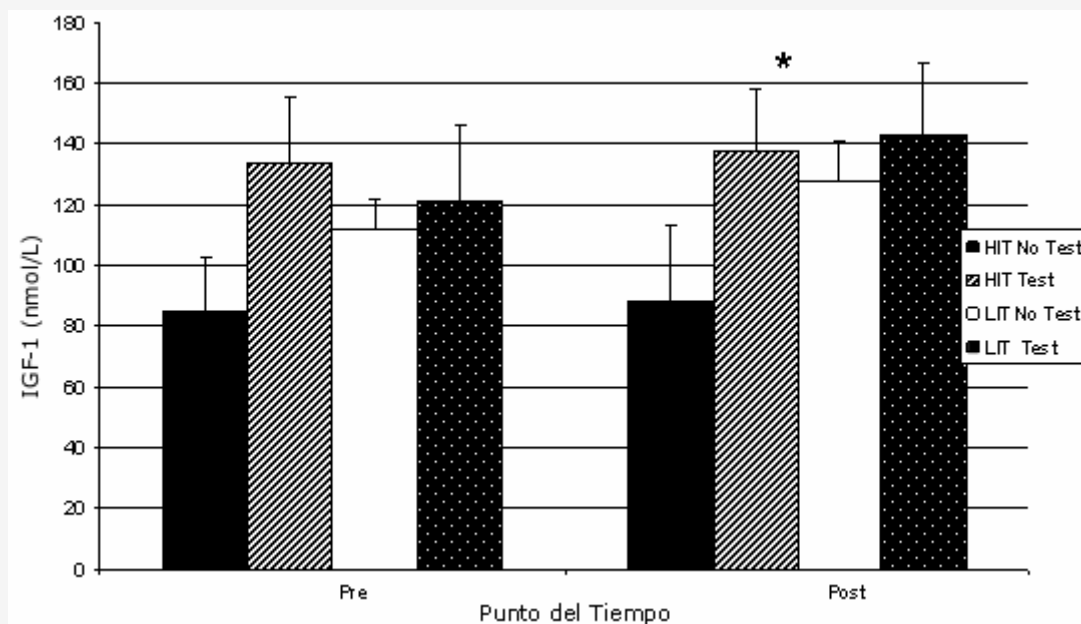


Figura 1. Concentración de factor de crecimiento tipo insulínico 1 (nmol/L) pre-intervención (Pre) y post-intervención (Post). El asterisco denota el efecto significativo del tiempo ($p = 0.013$), siendo los valores de la media post-intervención de los cuatro grupos significativamente mayor que la media pre-intervención.

Relaciones entre el Estatus Hormonal y los Cambios en la Composición Corporal y la Fuerza

Como se muestra en la Tabla 2, el % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio mostró correlaciones significativas con la concentración post-intervención de testosterona total ($r = 0.39$, $p = 0.002$), con la concentración post-intervención de testosterona libre ($r = 0.32$, $p = 0.013$) y con el índice post-intervención IGF-1/IGFBP-3 ($r = 0.27$, $p = 0.036$), pero no con el % de cambio en cualquiera de estas hormonas. También como se muestra en la Tabla 2, el % de cambio en la fuerza muscular de los brazos y las piernas no mostró correlaciones significativas con la concentración post-intervención de ninguna de las hormonas ni con el % de cambio en la concentración hormonal. El índice IGF-1/IGFBP-3 post-intervención mostró una correlación significativa con la concentración post-intervención de testosterona total ($r = 0.28$, $p = 0.032$) y de testosterona libre ($r = 0.26$, $p = 0.045$). Cuando se incluyeron los valores post-intervención del índice IGF-1/IGFBP-3, y de las concentraciones de testosterona libre y testosterona total en el modelo de regresión paso por paso, el factor de predicción más fuerte del % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio fue la concentración post-intervención de testosterona total seguido de la concentración post-intervención de testosterona libre (r^2 del modelo = 0.23, $p < 0.001$). Como se esperaba, cuando se utilizaron como variables independientes al % de cambio en el índice IGF-1/IGFBP-3, en la concentración de testosterona libre y en la concentración de testosterona total, el modelo no arrojó ninguna correlación.

DISCUSION

De los resultados obtenidos en el presente estudio, es interesante destacar que el índice IGF-1/IGFBP-3 post-intervención mostró una correlación significativa con el % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio y con la masa magra. Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio llevado a cabo con humanos en reportar una correlación significativa entre el índice IGF-1/IGFBP-3 y el cambio en cualquier indicador de la masa muscular. El índice IGF-1/IGFBP-3 puede ser un biomarcador importante del estado anabólico de los músculos esqueléticos. Zdanowicz y Teichberg (16) reportaron que el tratamiento de ratas cuyas extremidades estuvieron suspendidas durante 10 días con el complejo IGF-1, IGFBP-3 (inyecciones percutáneas de 50 mg/kg dos veces al día) resultó en una reducción en la pérdida de masa muscular y en una reducción en la degradación de proteínas musculares. Por lo tanto, existe cierta evidencia del mecanismo por el cual los cambios en el IGF-1, IGFBP-3 o en ambos factores puede mejorar el balance neto de proteínas musculares.

Sin embargo, nosotros no hallamos una relación significativa entre la fuerza muscular y el índice IGF-1/IGFBP-3. Esto es consistente con los hallazgos de Storer et al. (17), quienes no hallaron una correlación significativa ($r=0.18$ y $p=0.22$) entre el cambio en la fuerza en el ejercicio de prensa de piernas y la concentración sérica de IGF-1 en individuos que recibieron tratamiento con testosterona, pero no realizaron entrenamientos de sobrecarga. Nuestro hallazgo de una correlación no significativa entre la fuerza y el índice IGF-1/IGFBP-3, pero de una correlación significativa de la masa magra y de la masa muscular con este índice probablemente pueda ser explicado por la complejidad de los factores que resultan en la expresión de la fuerza. La fuerza es en gran parte dependiente de factores neurológicos: reclutamiento de unidades motoras y frecuencia de disparo de las unidades motoras. Para nuestro conocimiento, los andrógenos tienen muy poca influencia, si es que tienen influencia alguna, sobre los factores neurológicos involucrados en la expresión de la fuerza. Por lo tanto, no es sorprendente que no haya una relación significativa entre la fuerza y el índice IGF-1/IGFBP-3, pero que este índice sí tenga una relación significativa con la masa magra y la masa muscular.

Por otro lado, el índice IGF-1/IGFBP-3 post-intervención tuvo una fuerte correlación con las concentraciones post-intervención de testosterona libre y testosterona total. La administración de andrógenos incrementa la concentración de hormona del crecimiento (GH) en individuos con hipogonadismo (18-20). Además, se ha observado que la elevada concentración de GH en individuos con acromegalia resulta en un incremento de la relación entre las concentraciones circulantes de IGF-1 y IGFBP-3 (21). En contraste, el envejecimiento resulta en una reducción en la concentración de GH, lo cual deriva en la reducción de la relación entre las concentraciones circulantes de IGF-1 y IGFBP-3 (19, 20). Estos hechos son consistentes con los hallazgos realizados en el presente estudio que indican que la testosterona induce el incremento en el índice IGF-1/IGFBP-3, al provocar el incremento en la concentración de IGF-1 y la supresión de los IGFBP-3. El incremento en el índice IGF-1/IGFBP-3 indica una mayor disponibilidad de IGF-1 libre.

Otro hallazgo importante en la presente investigación fue que el % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio tuvo una correlación significativa con la concentración total de testosterona post-intervención, pero no con el % de cambio en la testosterona total. Esto sugiere que solo la concentración absoluta de testosterona circulante y no el % de cambio, es la responsable de la proporción de la hipertrofia muscular que ocurrirá con el tratamiento de reemplazo de testosterona. Además, parecería que el efecto de la testosterona libre o total sobre la masa muscular tuvo la misma significancia que el índice IGF-1/IGFBP-3. La fuerza de las correlaciones entre las concentraciones séricas finales de testosterona total y libre y el porcentaje de cambio en el área de sección transversal fueron de magnitud similar a las correlaciones observadas entre el índice IGF-1/IGFBP-3 y el área de sección transversal.

En el presente estudio no se observaron diferencias entre los grupos respecto del cambio en la concentración de IGF-1. Sin embargo hubo un efecto del tiempo para la concentración de IGF-1 con la media de cuatro grupos incrementándose a través del tiempo. El incremento general en la concentración de IGF-1 en estos grupos pudo haberse debido a que los sujetos de los grupos LIT y HIT participaron en entrenamientos de sobrecarga y/o a que los sujetos que interactuaron frecuentemente con el personal del estudio estuvieran realizando tratamientos prescritos por su equipo de atención médica que estuvieran ayudando en la recuperación de la reciente enfermedad. En efecto, se ha mostrado que el entrenamiento con sobrecarga induce el incremento en la concentración circulante de hormona de crecimiento (22). Además, Melikoglu et al. (23) reportaron que la realización de 7 y 15 días de ejercicio dinámico (caminata en cinta ergométrica) provocó un incremento significativo en la concentración circulante de IGF-1 pero que no resultó en cambios en la concentración de IGFBP-3 en pacientes con artritis reumatoidea. Sin embargo, no se observaron cambios en la concentración de IGF-1 en aquellos pacientes con artritis reumatoidea que realizaron ejercicios dentro del rango de movimiento. No obstante, en el presente estudio no puede establecerse con certeza cual fue la razón exacta del incremento general en la concentración de IGF-1 con el tiempo.

Otros investigadores han examinado los efectos del tratamiento de reemplazo de testosterona en ancianos con bajas

concentraciones de testosterona. Urban et al. (11) administraron 100 mg/semana de enantato de testosterona durante 4 semanas a individuos ancianos (edad media, 67 años) que tenían una concentración sérica de testosterona total <480 ng/dL y hallaron incrementos significativos en la fuerza de los cuádriceps e isquiotibiales así como también un incremento en la síntesis de proteínas musculares del vasto lateral. En un estudio llevado a cabo en el mismo laboratorio, Ferrando et al. (24) reportaron que 6 meses de administración de testosterona en hombres ancianos con una concentración sérica de testosterona total <480 ng/dL resultó en mejoras significativas en la fuerza de diversos grupos musculares y en un substancial incremento en el balance neto de fenilalanina, lo cual es indicativo de una respuesta anabólica. Asimismo, la masa magra corporal se incrementó en 4.2 kg. El presente estudio tiene la particularidad de que es el único estudio que ha examinado la combinación de entrenamiento de sobrecarga y el reemplazo de testosterona en hombres ancianos frágiles en la fase de recuperación de una enfermedad reciente. Linderman et al (25) reportaron que la administración de hormona de crecimiento solamente no atenuó la pérdida de masa muscular inducida por la suspensión de las extremidades traseras; sin embargo, cuando la administración de hormona de crecimiento se combinó con el entrenamiento de sobrecarga se observó una atenuación en la pérdida de masa muscular. Por lo tanto, el estudio de Linderman et al. (25) conjuntamente con los datos del presente estudio respaldan la combinación de entrenamiento de sobrecarga y la administración de hormonas para provocar el incremento de la masa muscular. En el presente estudio, al igual que en otros, se ha demostrado una asociación no significativa entre la administración de testosterona y el incremento de la fuerza muscular (13). Como puede observarse en la Tabla 2, el análisis de los datos revela una correlación no significativa entre la concentración final de testosterona y el incremento en la fuerza muscular. La falta de un efecto significativo de la administración de testosterona sobre la fuerza muscular puede deberse posiblemente a diversos factores. La edad de los participantes, en la presente investigación, fue considerablemente mayor que la de los sujetos involucrados en las dos investigaciones previamente mencionadas. Es posible que los ancianos de mayor edad tengan una menor respuesta a la administración de testosterona (con las dosis utilizadas en esta investigación) que los ancianos más jóvenes, o también es posible que, con el aumento de la edad, haya una mayor desmejora neuromuscular, lo cual reduciría los beneficios del tratamiento de reemplazo de testosterona. Diversos factores podrían explicar porque el incremento de la edad puede desmejorar la respuesta a la administración de testosterona. Además, en la investigación de Urban et al. (11) la fuerza se evaluó en forma isocinética, mientras que en el presente estudio esto fue realizado mediante el test de una repetición máxima con resistencia variable, y probablemente haya una mayor variabilidad inherente durante la evaluación de la fuerza en una repetición máxima que durante la evaluación de la fuerza en forma isocinética. Asimismo, probablemente habría que considerar otros factores cuando se estudia a individuos que se están recuperando de una enfermedad reciente, tales como la concentración de citoquinas circulantes. La concentración de estos mediadores pro-inflamatorios, que desmejoran la síntesis de proteínas musculares y aceleran la degradación de estas proteínas, probablemente fue mayor en los sujetos del presente estudio que en los sujetos que participaron en otros estudios, los cuales no estaban recuperándose de una enfermedad reciente.

Conclusiones

En el presente estudio se halló una importante correlación entre el % de cambio en el área de sección transversal del muslo medio, el índice IGF-1/IGFBP-3 post-intervención y las concentraciones post-intervención de testosterona libre y total. Este hallazgo es importante, ya que hay muy pocos marcadores que puedan ser medidos en sangre que indiquen un cambio en el estado anabólico específico de un músculo esquelético. Además, al parecer la mayor concentración sérica de testosterona total (en el presente estudio, concentración de testosterona total post-intervención) es un mejor factor de predicción del incremento en la masa muscular que el % de cambio en la concentración de testosterona total, luego de la administración de testosterona.

Agradecimientos

Este estudio fue respaldado por una subvención VA de mérito otorgada por el Departamento de Asuntos de Veteranos y la Universidad de Arkansas para el Centro de Investigación Clínica General de Ciencias Médicas, subvención M01 RR14288. Quisiéramos agradecer a Paula Roberson, PhD, por proporcionar el programa de computadora para calcular la concentración de testosterona libre.

Dirección para el Envío de Correspondencia

Dennis H. Sullivan, M.D., Geriatric Research Education Clinical Center (3J/NLR), Central Arkansas Veterans Healthcare System, 4300 W. 7th Street, Little Rock, AR 72205; Phone (501) 257-2503; Fax (501) 257-2501; correo electrónico: SullivanDennisH@uams.edu

REFERENCIAS

1. Volpi E, Nazemi R, Fujita S (2004). Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 7:405-10
2. Larsson L, Grimby G, Karlsson J (1979). Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol* 46:451-6
3. Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ (1991). A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 71: 644-50
4. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al (1998). Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-63
5. Flynn MG, Fahlman M, Braun WA, et al (1999). Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J Appl Physiol* 86: 1905-13
6. Trappe S, Godard M, Gallagher P, Carroll C, Rowden G, Porter D (2001). Resistance training improves single muscle fiber contractile function in older women. *Am J Physiol Cell Physiol* 281: C398-406
7. Trappe S, Williamson D, Godard M, Porter D, Rowden G, Costill D (2000). Effect of resistance training on single muscle fiber contractile function in older men. *J Appl Physiol* 89: 143-52
8. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, et al (2002). Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 50: 1100-7
9. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG (2001). Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M266-72
10. Page ST, Amory JK, Bowman FD, et al (2005). Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1502-10
11. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, et al (1995). Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 269: E820-6
12. Gentili A, Mulligan T, Godschalk M, et al (2002). Unequal impact of short-term testosterone repletion on the somatotrophic axis of young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 825-34
13. Sullivan DH, Roberson PK, Johnson LE, et al (2005). Effects of muscle strength training and testosterone in frail elderly males. *Med Sci Sports Exerc* 37:1664-72
14. Siri W.E (1961). Body Composition from fluid spaces and density: analysis of method. In: J Brozek, ed. *Techniques for Measuring Body Composition Washington D.C., National Academy of Sciences, National Research Council* :223-224
15. Sodergard R, Backstrom T, Shanbhag V, Carstensen H (1982). Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 16: 801-10
16. Zdanowicz MM, Teichberg S (2003). Effects of insulin-like growth factor-1/binding protein-3 complex on muscle atrophy in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 228: 891-7
17. Storer TW, Magliano L, Woodhouse L, et al (2003). Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1478-85
18. Ulloa-Aguirre A, Blizzard RM, Garcia-Rubi E, et al (1990). Testosterone and oxandrolone, a nonaromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency or the GH half-life. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 846-54
19. Liu L, Merriam GR, Sherins RJ (1987). Chronic sex steroid exposure increases mean plasma growth hormone concentration and pulse amplitude in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 651-6
20. Weissberger AJ, Ho KK (1993). Activation of the somatotrophic axis by testosterone in adult males: evidence for the role of aromatization. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1407-12
21. Juul A, Main K, Blum WF, Lindholm J, Ranke MB, Skakkebaek NE (1994). The ratio between serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and the IGF binding proteins (IGFBP-1, 2 and 3) decreases with age in healthy adults and is increased in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41: 85-93
22. Kraemer WJ, Dudley GA, Tesch PA, et al (2001). The influence of muscle action on the acute growth hormone response to resistance exercise and short-term detraining. *Growth Horm IGF Res* 11:75-83
23. Melikoglu MA, Karatay S, Senel K, Akcay F (2006). Association between dynamic exercise therapy and IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in the patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 26: 309-13
24. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, et al (2002). Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E601-7
25. Linderman JK, Gosselink KL, Booth FW, Mukku VR, Grindeland RE (1994). Resistance exercise and growth hormone as countermeasures for skeletal muscle atrophy in hindlimb-suspended rats. *Am J Physiol* 267: R365-71

Cita Original

Lambert C.P., Bopp M.M., Johnson L.E., Sullivan D.H. Resistance Training and Testosterone Replacement Induced Changes in Body Composition, Free Testosterone, IGF-I, and IGFBP-3 in the Frail Elderly. *JEPonline*; 10 (1): 48-56, 2007