

UNIVERSIDAD DE



EXTREMADURA

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA.
FACULTAD DE CIENCIAS DEL DEPORTE.
Departamento de Fisiología.



EFFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO AERÓBICO
EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS:
PERFIL ESTEROIDEO Y ELEMENTOS TRAZA.

Memoria que presenta María Concepción Robles Gil para
optar al grado de Doctor con mención europea por la
Universidad de Extremadura.

Cáceres, octubre de 2012.

UNIVERSITY OF EXTREMADURA.

SPORT SCIENCES FACULTY.

Department of Physiology.



**EFFECTS OF AEROBIC EXERCISE IN PRE AND
POSTMENOPAUSAL WOMEN:
STEROID PROFILE AND TRACE ELEMENTS.**

**Report presented by María Concepción Robles Gil
for European Doctor`s degree by University of
Extremadura.**

Cáceres, october 2012.



Universidad de Extremadura.

Facultad de Ciencias del Deporte.

Departamento de Fisiología.

Los doctores **D. Marcos Maynar Mariño** (Departamento de Fisiología), **Dña. María Jesús Caballero Loscos** (Departamento de Terapéutica Médico Quirúrgica) y **D. Diego Muñoz Marín** (Departamento de Didáctica de la Expresión Musical, Plástica y Corporal) de la Universidad de Extremadura,

CERTIFICAN:

Que D^a **María Concepción Robles Gil**, Licenciada en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte por la Universidad de Extremadura, ha realizado la Tesis Doctoral titulada **“EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS: PERFIL ESTEROIDEO Y ELEMENTOS TRAZA”** bajo nuestra dirección y que, a nuestro juicio, reúne las condiciones exigidas para poder optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, expedimos el presente certificado.

Cáceres, octubre de 2012.

Dr. Marcos Maynar Mariño

Dra. María Jesús Caballero Loscos

Dr. Diego Muñoz Marín

Financiación económica.

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo económico de la **Universidad de Extremadura**, a través de una **Beca de Investigación**, Desarrollo Tecnológico e Innovación para no Doctores (A2-37) del II Plan de Iniciación a la Investigación, y la **Junta de Extremadura junto la Universidad de Extremadura** a través de un **Proyecto de Iniciación a la Investigación**, titulado “Niveles de metales traza (tóxicos y no tóxicos) en mujeres postmenopáusicas sedentarias y sometidas a un programa de ejercicio físico”, dirigido por el Dr. Diego Muñoz Marín.

A la persona que con sólo una mirada consigue alegrar mis días y cuya sonrisa me reporta una felicidad infinita...

Al motor de mi vida...

Mi pequeña Sofía.

A mi familia: mis padres y hermanas.

Por ser mi más preciado tesoro.

AGRADECIMIENTOS

Comenzar a escribir estas líneas implica el final de una etapa importante de mi vida, en la que he aprendido muchas cosas pero que también me ha permitido darme cuenta de todo lo que aún me queda por aprender. Espero que este punto y aparte sea la señal de salida para un nuevo recorrido, que me aporte al menos lo mismo que éste que culmina. En estos años han sido muchísimas las personas que me han acompañado y ayudado, muchísimas personas a las que les estaré siempre enormemente agradecida por haber estado ahí de un modo u otro.

Me gustaría comenzar dando las gracias a los Directores de esta Tesis Doctoral: al Dr. Marcos Maynar Mariño por permitirme aprender de él y con él durante todos estos años, por confiar en mí y transmitirme todo su entusiasmo y energía. Gracias Marcos, espero que esto sólo sea el comienzo de todo lo que nos queda por hacer. Al Dr. Diego Muñoz Marín por haber sido mi guía en el Laboratorio, por estar siempre dispuesto a ayudar y por hacerlo siempre con una sonrisa. Gracias Diego. A la Dr. María Jesús Caballero Loscos por su paciencia y su buen hacer, por sus precisas y acertadas correcciones. Gracias María Jesús.

También han sido fundamentales en todo este proceso todos y cada uno de mis compañeros del Laboratorio de Fisiología, los de siempre, los que ya se fueron y los que acaban de empezar. Gracias a todos, por hacer muy amenos todos estos años de trabajo. A los compañeros del grupo FIQASAC, por abrirme las puertas y sin los cuales no habría llegado hasta aquí. Merecen una mención especial el Dr. Juan Maynar Mariño por su constante ayuda, el Dr. A. Fermín Toribio Delgado y el Dr. Francisco Llerena Ruiz por sus fundamentales participaciones en el desarrollo de esta Tesis y por estar siempre dispuestos a ayudar, y la Lcda. Carmen Crespo Coco por su apoyo, por estar siempre ahí para escucharme y regalarme un buen consejo, por ser mi amiga además de una estupenda compañera. Gracias a todos.

Todo este trabajo, así como mi formación, no habrían sido posibles sin la colaboración del Departamento de Fisiología, el Departamento de Química Analítica, el grupo REPICA, el Dr. Eduardo Pinilla, la Dr. Rosario Palomo, el Dr. Armando Raimundo de la Universidad de Évora. Gracias.

A todas las participantes en este estudio, porque sin su ilusión, sus ganas, su colaboración e implicación no habría sido posible. Gracias por conseguir que cada uno de los muchos momentos que hemos pasado juntas, durante muchos meses, hayan estado cargados de sonrisas y felicidad.

A todos mi amigos y compañeros. Por haber estado ahí en los malos y en los buenos momentos, por hacer que esta etapa de estudio y formación se quede marcada por infinidad de buenos recuerdos. Gracias a todos por acompañarme siempre.

Y por último, aunque siempre para mí estarán en mi primer lugar, a mi familia. A mis padres por enseñarme el valor del esfuerzo y sacrificio, por ser mis guías y por levantarme todas las veces que he tropezado en este camino. Gracias papá, gracias mamá. A mis hermanas Carmen y Mari Ángeles por permitirme aprender de ellas, por estar siempre ahí y por ser un ejemplo para mí. Gracias pequeñas. A mi abuela, porque toda su vida es un ejemplo para nosotros. Y concluyo dando las gracias a mi pequeña Sofía, por conseguir que intente ser mejor persona cada día. Todo por ti y para ti. Te quiero, mi vida.

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE ESTA TESIS.

Comunicaciones y pósters presentados a Congresos.

Robles Gil MC, Brazo J, Maynar M, Olcina G, Muñoz D. Efectos de un programa de ejercicio aeróbico sobre el perfil lipídico de mujeres postmenopáusicas. Congreso: Federación Española de Medicina del Deporte, Sevilla (2007).

Robles Gil MC, Muñoz D, Brazo FJ, Olcina GJ, Timón R, Maynar M. Beneficios percibidos de un programa de ejercicio físico sobre la salud de mujeres postmenopáusicas. Congreso: VI Congreso Hispano-Luso de Psicología del Deporte, Cáceres (2008).

Toribio Delgado AF, Palomo R, Llerena F, Muñoz D, Calvo L, Maynar JI, Robles MC, Caballero MJ, Pinilla E, Maynar M. Evaluation of control parameters for the determination of major and trace elements in urine by sample dilution and quadrupole ICP-MS. EuroAnalysis, Austria (2009).

Toribio Delgado AF, Robles MC, Olcina GJ, Maynar M, Caballero MJ, Maynar JI. Analysis of steroid hormones in plasma of pre and postmenopausal women. Differences between populations. Jornadas de Análisis Instrumental, Barcelona (2011).

Robles Gil MC, Toribio AF, Crespo C, Grijota FJ, Ramírez A, Muñoz D. Eliminación urinaria de progesterona y sus metabolitos en mujeres pre y postmenopáusicas sometidas a un programa de ejercicio aeróbico. Congreso Internacional de Ciencias del Deporte, Pontevedra (2011).

Robles Gil MC, Brazo J, Olcina G, Toribio AF, Crespo C, Timón R, Maynar M. Urinary androgens changes in pre and postmenopausal women after 6 months of aerobic training. ACSM Annual Meeting, San Francisco (2012).

Robles Gil MC, Llerena F, Crespo C, Palomo R, Grijota F, Maynar M, Caballero MJ. Urine toxic trace elements in pre and postmenopausal women: effects of aerobic exercise. European Congress of Sport Science, Bruges (2012).

Artículos publicados en revistas científicas.

Robles Gil MC; Brazo J, Olcina G, Muñoz D, Timón R, Maynar M. Desaturación arterial de oxígeno en mujeres pre y postmenopáusicas durante la realización de ejercicio aeróbico. Ciencia, Cultura y Deporte, 2009 (167-172).

Robles Gil MC, Brazo J, Muñoz D, Maynar M. Efectos de un programa de ejercicio aeróbico sobre el estado de ánimo de mujeres postmenopáusicas. *Kronos*, 2008 (55-58).

Robles Gil MC, Muñoz D, Olcina GJ, Timón R, Maynar M. Modificaciones de la composición corporal de mujeres pre y postmenopáusicas sometidas a un programa de aeróbic. *Apunts Medicina de l'esport*, 2010 (5).

Robles Gil MC, Timón R, Toribio AF, Muñoz D, Maynar JI, Caballero MJ, Maynar M. Effects os aerobic exercise on urinary estrogens and progestagen in pre and postmenopausal women. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Jan;112(1):357-64. Epub 2011 May 11.

Toribio Delgado AF, Maynar M, Caballero MJ, Robles MC, Olcina GJ, Maynar JI. Qualification and quantification of seventeen natural steroids in plasma by GC/Q-MS and GC/IT-MS/MS. *J Chromatogr Sci*. 2012 Apr;50(4):349-57.

ÍNDICE.

ÍNDICE

RESUMEN.....	27
ABSTRACT.....	29
JUSTIFICACIÓN.....	35
1. INTRODUCCIÓN.....	41
1.1. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS.....	41
1.2. CONDICIÓN FÍSICA Y SALUD GENERAL.....	45
1.2.1. Composición corporal y menopausia.....	46
1.2.2. Tensión arterial y menopausia.....	49
1.2.3. Resistencia cardiorrespiratoria y menopausia.....	54
1.2.4. Fuerza de prensión manual y del tren inferior.....	56
1.2.5. Flexibilidad y menopausia.....	57
1.3. PERFIL ESTEROIDEO EN LA MUJER.....	59
1.3.1 Aspectos básicos y clasificación de las hormonas esteroideas.....	59
1.3.2. Las hormonas esteroideas en la mujer.....	62
1.3.2.1. Órganos de producción en la mujer.....	62
1.3.2.2. Biosíntesis de las hormonas esteroideas.....	66
1.3.2.3. Transporte de las hormonas esteroideas.....	74
1.3.2.4. Metabolismo y excreción.....	76
1.3.2.5. Regulación.....	84
1.3.3. Modificaciones en el perfil esteroideo con la menopausia.....	88
1.3.4. Efectos del ejercicio físico en el perfil esteroideo.....	89
1.4. MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA.....	93
1.4.1. Definición y clasificación.....	93
1.4.2. Niveles de referencia en la población humana.....	97
1.4.3. Importancia de los minerales y elementos traza para la salud humana.....	98
1.4.3.1. Generalidades sobre el metabolismo de los elementos traza.....	99
1.4.3.2. Macroelementos esenciales.....	102
1.4.3.3. Elementos traza esenciales.....	116
Elementos traza esenciales con función esencial sospechada.....	131
1.4.3.4. Elementos tóxicos.....	137
1.4.3.5. Otros elementos.....	160
2. OBJETIVOS.....	167
2. OBJECTIVES.....	168
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	173
3.1. REACTIVOS UTILIZADOS.....	173
3.1.1. Reactivos utilizados para la determinación del perfil esteroideo.....	173
3.1.2. Reactivos utilizados para la determinación de elementos traza en orina.....	174

3.1.3. Reactivos utilizados para la determinación de creatinina en orina.	175
3.2. INSTRUMENTAL Y EQUIPOS UTILIZADOS.	175
3.2.1. Instrumental empleado.....	175
3.2.2. Equipos utilizados.	177
3.3. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	180
3.4. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	183
3.4.1.-Descripción del programa de ejercicio.	184
3.4.2. Procedimiento para la recogida de muestras de orina y de plasma.....	185
3.5 VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA.	186
3.6. VALORACIÓN DEL RENDIMIENTO FÍSICO.....	188
3.6.1. Valoración de la flexibilidad.	188
3.6.2. Valoración de la fuerza de miembros inferiores y fuerza de prensión manual.....	189
3.6.3. Valoración espirométrica basal.....	189
3.6.4. Valoración cardiorrespiratoria el esfuerzo.....	190
3.7. VALORACIÓN DEL PERFIL ESTEROIDEO.	193
3.7.1 Determinación del perfil esteroideo plasmático.	193
3.7.2. Determinación del perfil esteroideo urinario.	195
3.7.3. Condiciones instrumentales.....	197
3.7.4. Límites de detección (LD) y límites de cuantificación (LC) del método.....	198
3.8. VALORACIÓN DE MACROELEMENTOS Y ELEMENTOS TRAZA EN ORINA.	199
3.8.1. Tratamiento de las muestras de orina.....	201
3.8.2 Condiciones instrumentales.....	202
3.9. VALORACIÓN DE LOS NIVELES DE CREATININA EN ORINA.....	202
3.9.1 Recta de calibrado de la creatinina.....	203
3.9.2 Preparación y medida de la muestra problema.	204
3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	205
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	209
4.1. VALORACIÓN DE LA CONDICIÓN FÍSICA Y SALUD GENERAL.....	209
4.1.1. Composición corporal.....	209
4.1.2. Tensión arterial.	211
4.1.3. Espirometría basal.	213
4.1.4. Consumo máximo de oxígeno.	214
4.1.5. Fuerza y flexibilidad.....	219
4.2. VALORACIÓN DEL PERFIL ESTEROIDEO.	221
4.2.1. Valoración de los niveles de andrógenos.....	222
4.3.1.1. Valoración de los metabolitos androgénicos.	231
4.2.2. Valoración de los niveles de estrógenos.....	236
4.2.3. Valoración de los niveles de progestágenos.	243

4.2.4. Valoración de los niveles de glucocorticoides.....	245
4.2.5 Relaciones anabólicas/catabólicas.....	250
4.2.5. Valoración de la actividad enzimática.....	253
4.3. VALORACIÓN DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE ELEMENTOS TRAZA.....	257
4.3.1. Eliminación urinaria de macroelementos.....	258
4.3.1.1. Magnesio.....	259
4.3.1.2. Fósforo.....	260
4.3.1.3. Silicio.....	263
4.3.2. Eliminación urinaria de elementos esenciales.....	264
4.3.2.1. Cobalto.....	266
4.3.2.2. Litio.....	268
4.3.2.3. Manganeso.....	269
4.3.2.4. Molibdeno.....	271
4.3.2.5. Zinc.....	273
4.3.2.6. Níquel.....	276
4.3.2.7. Estroncio.....	277
4.3.2.8. Estaño.....	280
4.3.3. Eliminación urinaria de elementos tóxicos.....	281
4.3.3.1. Aluminio.....	282
4.3.3.2. Berilio.....	285
4.3.3.3. Bismuto.....	286
4.3.3.4. Cadmio.....	287
4.3.3.5. Mercurio.....	292
4.3.3.6. Plomo.....	294
4.3.3.7. Renio.....	299
4.3.3.8. Teluro.....	299
4.3.3.9. Talio.....	300
4.3.3.10. Uranio.....	302
4.3.3.11. Wolframio.....	303
4.3.4. Eliminación urinaria de otros elementos.....	305
4.3.4.1. Antimonio.....	305
4.3.4.3. Cesio.....	307
4.3.4.7. Rubidio.....	308
5. CONCLUSIONES.....	313
5. CONCLUSIONS.....	315
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	321
LISTADOS.....	351
Listado de tablas.....	351
Listado de ilustraciones.....	353
Listado de abreviaturas.....	355
ANEXOS.....	357

RESUMEN.

ABSTRACT.

RESUMEN.

La mujer experimenta una serie de cambios hormonales con la llegada de la menopausia, que repercuten negativamente en su salud. Esto sumado al aumento de la esperanza de vida, hacen que la mujer viva casi un tercio de su vida en estado postmenopáusico, con un riesgo incrementado de padecer numerosas patologías. El ejercicio físico se ha demostrado como una herramienta útil y eficaz para mejorar la salud de la mujer postmenopáusica.

La práctica continua de actividad física provoca numerosas modificaciones a nivel fisiológico y bioquímico, que pueden suponer una mejora de la salud de la mujer. Puede dar lugar a una serie de cambios en el sistema endocrino, concretamente en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y/u ovárico, que pueden ser transitorios o más o menos permanentes. No todos los tipos de ejercicio físico y programas de entrenamiento producen las mismas modificaciones, observándose que son altamente específicas del tipo de actividad realizada. Por ello, nos hemos propuesto analizar los efectos de un programa de ejercicio físico, basado en la práctica de aeróbic, por ser ésta una de las actividades que con mayor frecuencia practican las mujeres.

Contamos con la participación de dos grupos de mujeres, pre y postmenopáusias, lo que también nos permite valorar los efectos de la menopausia sobre las variables analizadas, además del análisis de los efectos del ejercicio físico. Se ha planteado un programa de entrenamiento aeróbico de seis meses de duración, con una frecuencia de tres días por semana. Hemos realizado una valoración de los cambios que sufre el perfil esteroideo, tanto a nivel plasmático como urinario, así como las relaciones de hormonas anabólicas/catabólicas que indicarían la adaptación al programa de

entrenamiento. Por otro lado, se ha realizado un análisis de la eliminación urinaria de un grupo amplio de elementos traza, sobre los cuales el conocimiento actual es creciente ya que se le está prestando mucha atención a la implicación de éstos en determinadas patologías, bien por su carácter esencial o por su toxicidad.

Se han empleado técnicas analíticas altamente específicas, como son la cromatografía de gases-espectrometría masas (GC/MS) para la valoración del perfil esteroideo, y la espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS) para la determinación de los niveles urinarios de elementos traza.

Los resultados obtenidos muestran diferencias hormonales entre los grupos estudiados, observándose en las mujeres premenopáusicas mayores niveles de andrógenos y estrógenos, así como una predominancia del anabolismo con respecto a las mujeres postmenopáusicas. Tras el programa de ejercicio físico, se ha observado un incremento en los niveles de andrógenos junto con una disminución de los glucocorticoides, dando lugar a un aumento significativo de la relación anabolismo/catabolismo en las mujeres postmenopáusicas. Además, se constata una disminución significativa de los niveles urinarios de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas, lo que se ha asociado en la bibliografía con un balance energético positivo y con una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama. Por último, el ejercicio físico propuesto ha provocado una disminución significativa de los niveles urinarios de progesterona en ambos grupos, junto con un aumento no significativo de los niveles plasmáticos de este esteroide. Esta mayor retención por parte del organismo supondría una adaptación muy positiva para la salud de la mujer ya que la progesterona ejerce efectos beneficiosos al reducir el riesgo de padecer osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas y cáncer de mama.

Con respecto a los elementos traza, se observa de manera general que los niveles urinarios de elementos esenciales son más elevados en mujeres premenopáusicas. Con respecto a los elementos tóxicos se observa que las

mujeres premenopáusicas los eliminan en mayor medida que las postmenopáusicas, observándose que, de manera general, el ejercicio físico tiende a disminuir los niveles de excreción urinaria de estos elementos. Suponemos que debido a la toxicidad de los mismos, los menores niveles urinarios reflejarían inferiores niveles circulantes, lo que implicaría menor riesgo de sufrir determinadas patologías como ocurre con el Alzheimer en el caso del aluminio y el mercurio o la hipertensión en el caso del plomo.

Junto con esta serie de cambios se observaron modificaciones en las variables que determinan el nivel de condición física. Así aumentaron significativamente los niveles de consumo de oxígeno, los niveles de fuerza y flexibilidad principalmente en las mujeres postmenopáusicas y se redujeron las cifras de tensión arterial.

ABSTRACT.

Women experience a series of hormonal changes with menopause, which adversely affect their health. This coupled with rising life expectancy, make women live nearly a third of their life in postmenopausal state, with an increased risk of many diseases. Physical exercise has been shown as a useful and effective tool for improving health in postmenopausal women.

Continued practice of physical activity causes physiological and biochemical changes, which can lead to improve women's health. It can lead to a series of changes in the endocrine system, specifically in the hypothalamic-pituitary-adrenal and/or ovarian axis, which may be temporary or more or less permanent. Not all types of exercise and training programs produce the same modifications, which are found to be highly specific depending on the type of

activity performed. Therefore, we intend to analyze the effects of an exercise program, based on the practice of aerobic dance, because this is the most practiced by women.

Two groups of women participated in the study, pre and postmenopausal. We assess the effects of menopause and physical exercise on the variables analyzed. They participated on six month aerobic training program, three times a week. We analyzed changes by the steroid profile, in plasma and urine, and the relationships of anabolic/catabolic hormones that indicate adaptation to training program. Furthermore, we studied the urinary excretion of a group of trace elements on which current knowledge is growing as they are being paid close attention nowadays in the involvement of the latter in certain pathologies, either by their essential nature or toxicity.

Analytical techniques highly specific have been employed, such as gas chromatography-mass spectrometry (GC / MS) for assessing the steroid profile and mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS) for determining urinary levels of trace elements.

The results show hormonal differences between the groups studied, observing higher levels of androgens and estrogens in premenopausal women, and a predominance of anabolism regarding postmenopausal women. After the physical exercise program, there has been an increase in androgen levels and a decreased in glucocorticoids, resulting in a significant increase in the ratio anabolism/catabolism in postmenopausal women. Furthermore, there has been a significant decrease in urinary levels of estrogen in postmenopausal women, which has been associated in the bibliography with a positive energy balance and a decreased risk of breast cancer. Finally, the proposed physical exercise has caused a significant decrease in urinary progesterone levels in both groups, with increase in plasma levels of this steroid. This greater retention by the body would be positive for women's health because progesterone has beneficial effects by reducing the risk of osteoporosis, neurodegenerative diseases and breast cancer.

Regarding trace elements, it is generally observed that urinary levels of essential elements are higher in premenopausal women. As far as toxic elements are concerned, there are higher urinary levels in premenopausal women, and it has been observed that exercise tends to reduce urinary levels in both groups. Assumed that due to the toxicity, lower urinary levels reflect lower circulating levels, implying reduced risk of certain diseases such as Alzheimer in the case of aluminum and mercury or hypertension in the case of lead.

Along with this series of modifications changes in the variables were observed that determine the level of fitness. Therefore, levels of oxygen consumption significantly increased as well as levels of strength and flexibility in postmenopausal women and blood pressure levels were highly reduced.

JUSTIFICACIÓN.

JUSTIFICACIÓN.

La sociedad occidental actual se caracteriza, entre otras cosas, por su longevidad y por su exigencia de bienestar. Durante las últimas décadas se ha observado un notable incremento de la esperanza de vida, dando lugar a un proceso denominado “rectangularización” de la sociedad. Esta expresión se debe a que, como consecuencia de la disminución de la mortalidad a edades tempranas y de la mayor supervivencia, la ilustración tradicionalmente conocida como pirámide poblacional ha tomado el aspecto de un rectángulo. Este fenómeno es de gran trascendencia social y sanitaria, sobre todo si se considera que, en nuestra sociedad, concretamente en la española, se ha producido una gran disminución en la tasa de natalidad. La consecuencia es que se produce un envejecimiento social, con un relevante ascenso de la edad media de la población; en este tipo de sociedad hay menos individuos jóvenes productivos y más individuos seniles dependientes, que requieren mayores cuidados sanitarios.

Además, debe señalarse que el aumento de la esperanza de vida se observa más en la población femenina que en la masculina, lo que tiene como consecuencia que el futuro de las sociedades española y europea se dibuje como el de una sociedad envejecida con importante predominio de mujeres seniles.

Uno de los aspectos más destacables en la mujer es la llegada de la menopausia, y si a este hecho le sumamos el presente aumento de la esperanza de vida, las mujeres viven aproximadamente un tercio de sus vidas después de la claudicación ovárica. Actualmente, en España, la menopausia tiene lugar a la edad de 51 años, oscilando entre los 48 y los 54 años.

El número de mujeres en edad climatérica crece rápidamente en el mundo desarrollado, en consonancia con los actuales patrones demográficos. En 1996, 189.910 mujeres mayores de 50 años residían en nuestra comunidad. En

2004, este número aumentó hasta 197.891 mujeres de esta misma edad. Ya en el año 2011, en Extremadura residían 215.276 mujeres mayores de 50 años, según el Censo del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2011). En el conjunto total de la población española, la tendencia que puede observarse es la misma.

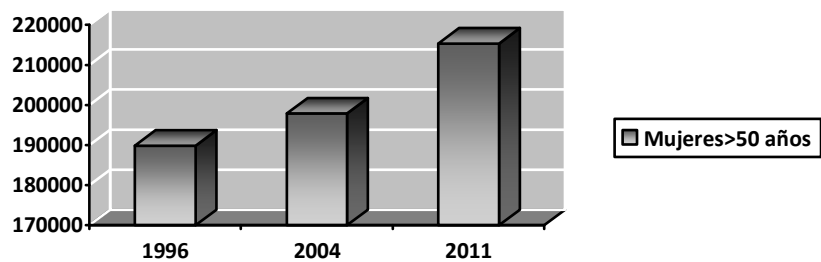


Ilustración 1. Población española femenina mayor de 50 años
Fuente INE (2011), elaboración propia.

El aumento de la incidencia y prevalencia de determinadas patologías en este periodo de la vida, de tipo cardiovascular, osteoarticular y neoplásicas, así como trastornos psicológicos, convierten a estas mujeres en frecuentes usuarias del sistema sanitario, de su médico de cabecera y servicios de ginecología. Por tanto, nos encontramos ante un grupo de población en aumento predispuesto a sufrir un gran número de patologías.

Los cambios hormonales más significativos durante la menopausia son las reducciones drásticas de los niveles de estradiol y progesterona por el ovario, lo que refleja el cese de la foliculogénesis y la ovulación (Judd y Fournet, 1994). Se observa también una disminución de la secreción de andrógenos ováricos, aunque la gónada postmenopáusica segrega directamente más testosterona después que antes de la menopausia (Judd y Fournet, 1994).

La disminución de los niveles de estrógenos que afecta a todos los órganos que tienen receptores específicos para este tipo de hormonas, como son

el ovario, el endometrio, el epitelio vaginal, el hipotálamo, el tracto urinario, el esqueleto, la piel y el sistema cardiovascular.

Estas características peculiares han hecho que este colectivo y la menopausia, sean el objeto de estudio de cada vez más investigaciones, dedicándose un número creciente de recursos humanos y económicos a la prevención y tratamiento de enfermedades asociadas con este período de la vida de la mujer.

Una de las medidas no farmacológicas recomendadas a las mujeres postmenopáusicas, es la práctica de actividad física junto con unos hábitos de vida saludables. El número de investigaciones que trata de valorar los posibles efectos de la práctica de ejercicio físico sobre la salud de mujeres, tanto pre como postmenopáusicas, ha ido creciendo a lo largo de los últimos años (Maltais y cols., 2009; Martyn-St James y Carroll, 2009; Zanesco y Zaros, 2009; Leite y cols., 2010; Marin y cols., 2010; Bowen y cols., 2011; Daley y cols., 2011; Mishra y cols., 2011; Sternfeld y Dugan, 2011) pudiendo destacarse que las prácticas deportivas estudiadas son muy diversas.

Si analizamos las modalidades deportivas con mayor número de practicantes, dentro de la población española, observamos que la actividad más practicada entre las mujeres es la natación recreativa (42,2%) seguida del aeróbic (26,7%) y de la gimnasia de mantenimiento (20,8%) (Fuente: Centro de Investigaciones Sociológicas, 2005). Estos datos se tuvieron en cuenta a la hora de determinar qué tipo de ejercicio físico sería el que propondríamos a las participantes en nuestro estudio. Además, se valoró que para la práctica de la natación se precisaba disponer de una instalación específica y unos conocimientos previos, por lo que esta actividad fue descartada. Por ello, en este estudio se planteó un programa de ejercicio basado en la práctica de aeróbic, por ser una de las actividades preferidas por el colectivo femenino, precisar instalación y material sencillo, así como por resultar una actividad motivante que garantizaría la adherencia al protocolo establecido.

Por último, cada vez existen más evidencias sobre los efectos fisiológicos o tóxicos de determinados metales en humanos, observándose que hay determinados factores, como el género o la edad, que pueden afectar a la toxicología de cada elemento. Sin embargo, las referencias sobre este tema son escasas. También son mínimas las referencias que analizan la influencia de la práctica de actividad física sobre los niveles de elementos traza en el organismo humano. Estas razones, junto con la creciente atención generada en torno a las funciones fisiológicas que desempeñan determinados elementos traza, así como la influencia de algunos en la fisiopatología de determinadas enfermedades, nos han llevado a incluir este tema como uno de los temas centrales de este trabajo. Así, trataremos de analizar las diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas, en cuanto a niveles de eliminación urinaria de un numeroso grupo de elementos traza, así como la posible influencia de la práctica de actividad física.

Pensamos que las razones previamente expuestas justifican plenamente el presente estudio, considerando que profundizar en el conocimiento de las relaciones investigadas podría contribuir a mejorar la salud de este sector de población y, en consecuencia, traducirse en beneficios sanitarios, humanos, sociales y económicos.

1. INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS.

Se hace necesaria una definición inicial de términos, debido al poco consenso aún existente en torno a la terminología referida al climaterio femenino. La inclusión de grupos de mujeres pre y postmenopáusicas en este estudio justifica esta clarificación inicial de conceptos.

Climaterio.

El término climaterio, del griego “klimar” (gradación) y “thero” (animal), hace referencia a la fase de la vida de las mujeres que marcan la transición de la fase reproductora al estado no reproductor, como consecuencia del deterioro ovárico. Esta fase engloba la perimenopausia, y se extiende hasta después de ésta (Utian, 1999).

Los cambios metabólicos durante el climaterio deben encuadrarse dentro del proceso de envejecimiento, en donde confluyen la disregulación de varios ejes neuroendocrinos: el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (menopausia), el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (caída de dehidroepiandrosterona (DHEA), adrenopausia) y el eje hipotálamo-hipófisis (disminución hormona del crecimiento, somatopausia) (Lamberts y cols., 1997).

Menopausia.

El término menopausia deriva del griego “men” (mes) y “pauis” (desaparición) y se define como el cese permanente de menstruación debido a la pérdida de actividad ovárica. La menopausia natural se reconoce tras 12 meses consecutivos de amenorrea, sin que exista ninguna otra causa patológica o fisiológica obvia. Por tanto, la menopausia ocurre con el último período

menstrual, que sólo es conocido con certeza de forma retrospectiva después de un año o más de la última regla. No existe un parámetro biológico independiente adecuado para su diagnóstico. En España, la menopausia se sitúa alrededor de los 51,4 años con un espectro que va de los 48 a los 54 años.

Etapas del climaterio.

Clásicamente, el climaterio se ha dividido en dos grandes periodos, la premenopausia, periodo de tiempo anterior a la menopausia y la postmenopausia, que comienza al año de la última menstruación. Son términos que aún se siguen utilizando, pero la premenopausia tiene un comienzo poco claro y sin definir exactamente y, por otro lado, es demasiado prolongado y con una problemática bien distinta a la de la menopausia. La postmenopausia tiene un comienzo más definido: al año de la última menstruación y precede a la senectud. Si sólo se utilizan estos dos términos queda un lapso de un año, entre la menopausia y la postmenopausia, que no está englobado por los mismos (Parrilla, 1999).

El término perimenopausia, aparecido con posterioridad, englobaría el año posterior a la última menstruación, al que seguiría la postmenopausia. Antes de este período encontraríamos la premenopausia, de la que se diferencia por aparecer alteraciones menstruales y hacerse evidentes algunos síntomas clínicos. Sería sólo una época entre la pre y la postmenopausia, una verdadera etapa de transición, mientras que el climaterio sería mucho más amplio y englobaría todo el periodo peri y postmenopáusico (Li y cols. 1996).

Mientras que el final de la perimenopausia está bastante establecido (al año de la última menstruación), el comienzo de la misma plantea más problemas tanto para clínicos, como para investigadores, epidemiólogos y para la propia mujer. Una definición concreta puede ser la de Brambilla y McKinlay (1994). Para ellos la perimenopausia comienza cuando la mujer tiene al menos tres meses de amenorrea o cuando se produce un incremento en las irregularidades del ciclo.

Según estos autores, la aparición de síntomas neurovegetativos o hipermenorreas no son muy predictivos de la aparición de la menopausia (Brambilla y McKinlay, 1994). Cuando las alteraciones menstruales son mínimas o aisladas, las mujeres son clasificadas como premenopáusicas, aunque tengan más de 45 años y algunos síntomas neurovegetativos.

En 1999, el *Board* de la *International Menopause Society* recomendó utilizar unas definiciones consensuadas para evitar errores terminológicos (Utian, 1999) (Ilustración 2):

- **Premenopausia:** este término se usa a menudo ambiguamente, refiriéndose a 1 ó 2 años anteriores a la menopausia o a todo el período reproductor anterior a la menopausia. Se recomienda que el término se use únicamente en el segundo sentido, para abarcar la totalidad del período reproductor desde la menarquía (primera menstruación) hasta el último período menstrual.
- **Perimenopausia:** el término perimenopausia abarca el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando se inician los síntomas biológicos, endocrinos y clínicos de aproximación de la menopausia) hasta el primer año después de la menopausia. Puede ser descrita como una fase de transición.
- **Postmenopausia:** se define como el período que transcurre a partir del último período menstrual, sin tener en cuenta si la menopausia ha sido inducida o espontánea.

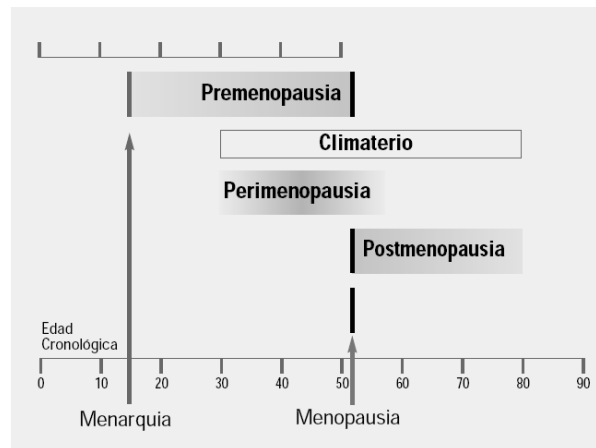


Ilustración 2. Duración de las etapas de la vida reproductiva
 Adaptado de Utian, 1999.

Durante el climaterio, se producen cambios hormonales que, en general, se correlacionan clínicamente con cambios en los ciclos menstruales. El origen de estos cambios reside en el ovario, al que se considera el centro del eje reproductivo. Se pueden establecer tres fases (Tabla 1), que con variaciones interpersonales, se producen de manera progresiva (Bailón y cols., 2003).

Tabla 1. Fases del proceso fisiológico del climaterio (Bailón y cols. 2003)			
	Primera fase	Segunda fase	Tercera fase
Estrógenos	Normales o ↓	↓↓	↓↓↓
FSH	↑	↑↑	↑↑↑
LH	Normal	↓	↑
Características	Ciclos acortados	Ciclos anovulatorios	FSH/LH<1
Menstruación	Proimenorrea	Hipermenorrea	Amenorrea

En una primera fase las concentraciones de estrógenos pueden estar disminuidas o ser normales. La reducción progresiva de los folículos ováricos y su menor sensibilidad a la hormona folículoestimulante (FSH), lleva a que se produzcan menos estrógenos. Este hecho hace que aumenten los niveles de FSH para conseguir la maduración folicular. Esta maduración se produce de forma irregular, dando lugar a un acortamiento de los ciclos. Además, el aumento de FSH puede ser debido a que la reducción progresiva de los folículos determina una

menor producción de la inhibina, hormona que fisiológicamente produce una supresión selectiva de la liberación de FSH, lo que explica que la FSH aumente y los niveles de estrógenos puedan ser normales en esta fase.

En una segunda fase las concentraciones de estrógenos continúan disminuyendo y la FSH continúa aumentando. En esta etapa son frecuentes los ciclos anovulatorios. No se produce progesterona por lo que no hay oposición a los estrógenos en el endometrio, respondiendo éste como si existiese un hiperestrogenismo y apareciendo una hipermenorrea.

En una tercera fase la reducción progresiva de los estrógenos conduce a la instauración definitiva de la amenorrea. La concentración de la FSH sigue aumentando haciendo que se invierta el cociente FSH/LH. Tanto los valores de estradiol como de estrona disminuyen, pero es en la postmenopausia cuando el descenso de la estrona es menor que el de estradiol, por lo que ésta se convierte en el estrógeno principal. Aproximadamente a los 6 meses de la menopausia los niveles de estradiol se estabilizan, siendo sus valores similares a los que aparecen tras la extirpación ovárica, por lo que se cree que dicho estradiol es producto de la conversión periférica de otros estrógenos como la estrona y la testosterona. Tras la menopausia, y hasta 1-3 años después, la FSH alcanza hasta 10-20 veces su valor basal y la hormona luteinizante (LH) aumenta hasta 3 veces, para posteriormente ir disminuyendo progresivamente.

1.2. CONDICIÓN FÍSICA Y SALUD GENERAL.

Cuando pensamos en la condición física necesaria para gozar de una buena salud llegamos al concepto de condición física saludable, que puede definirse como un “estado dinámico de vitalidad que permite a las personas llevar a cabo las tareas diarias habituales, disfrutar del tiempo de ocio activo y afrontar las emergencias imprevistas sin una fatiga excesiva, a la vez que ayuda a evitar las

enfermedades hipocinéticas y a desarrollar el máximo de la capacidad intelectual, manteniendo plena la alegría de vivir” (Rodríguez y cols., 1998).

Los parámetros de condición física relacionados con la salud, o componentes de la condición física saludable, más importantes son: la composición corporal, la resistencia cardiorrespiratoria (aeróbica), la fuerza y la resistencia muscular, la flexibilidad y el equilibrio (Alonso, 2001; Devís, 2001; Piédrola, 2003).

1.2.1. Composición corporal y menopausia.

La menopausia es una de las etapas críticas en la vida de la mujer en la que se favorece la ganancia de peso y el desarrollo o agravamiento de la obesidad. Es en esta época cuando se encuentra la prevalencia de obesidad más elevada (Wildman y Sowers, 2011). Varios estudios han demostrado que la menopausia se asocia específicamente, e independientemente de la edad, a un aumento de peso y esta ganancia ponderal, que se ha estimado en torno al 6%, se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa (Toth y cols., 2000).

La etiología del aumento de peso durante la menopausia no está totalmente aclarada. Algunas causas no tienen relación directa con ella, sino más bien con la edad, y otras son relacionadas claramente con la disminución de estrógenos endógenos (Wang y cols., 1994).

Durante la menopausia la principal fuente de estrógenos endógenos es la aromatización de androstenodiona a estrona y la conversión periférica de estrona a estradiol. El hipoestrogenismo se ha relacionado con cambios fisiológicos que serán, en parte, responsables de la ganancia de peso en este periodo. Las concentraciones de estrona en suero son hasta un 40% superiores en mujeres postmenopáusicas obesas que en no obesas (Liedtke y cols., 2012).

La leptina es una proteína segregada en el tejido adiposo que informa al cerebro de la magnitud de las reservas energéticas. Los estrógenos intervienen en la regulación de esta hormona estimulando su secreción. En mujeres en edad fértil los niveles circulantes de leptina son significativamente más elevados durante la fase lútea y su concentración declina tras la menopausia (Tommaselli y cols., 2001).

Los estrógenos también parecen intervenir en la regulación del apetito (Milewicz y cols., 2001). La sensación de saciedad estimulada por la hormona colecistoquinina se ve aumentada por estrógenos. Se ha demostrado una correlación positiva entre esta hormona y los niveles de estrógenos, así como un aumento de la concentración de colecistoquinina tras tratamiento sustitutivo con los mismos.

El descenso de los niveles estrogénicos también se ha asociado con una disminución de la actividad de péptidos opioides endógenos como la β -endorfina. Estas relaciones parecen indicar un posible efecto de la deprivación estrogénica sobre la ingesta de grasas y carbohidratos en mujeres postmenopáusicas. Otros neuropéptidos implicados en el comportamiento alimentario se han relacionado con ciertas preferencias de las menopáusicas por los alimentos grasos; así los niveles de galanina, estimulante de la ingesta de grasas, se encuentran aumentados y los de neuropéptido Y, que estimula la ingesta de hidratos de carbono, disminuidos con respecto a mujeres en edad fértil.

Aún teniendo en cuenta todos estos factores, no está claro por qué algunas mujeres son especialmente vulnerables a una ganancia de peso ponderal rápida e importante al instaurarse la menopausia. Se han barajado factores genéticos, socioeconómicos y relacionados con la historia menstrual y reproductiva, el comportamiento alimentario y la actividad física (Lovejoy, 2003). Así por ejemplo, en un estudio en el que se comparaba a gemelas se observó que los factores genéticos explicaban el 60% de la variación del acúmulo graso total y abdominal (Samaras y cols., 1997).

Otra de las causas de la obesidad en este período, no relacionada con la menopausia, puede ser la edad y el proceso natural de envejecimiento. La disminución del gasto metabólico basal y la menor actividad del sistema simpático pueden contribuir al aumento de peso corporal (Milewicz y cols., 2001).

También la actividad de la 17,20-desmolasa declina con la edad con la consiguiente caída de los niveles de la DHEA y su sulfato (DHEAS). Es lo que se denomina adrenopausa. En roedores la suplementación con DHEA tiene un efecto antiobesidad (Pérez-Heredía y cols., 2008). Esto podría sugerir un papel significativo de la DHEA en la obesidad menopáusica, aunque aún no se han probado estos efectos en mujeres.

Durante la menopausia, también se han observado cambios en la distribución regional de la grasa así como un aumento de la grasa visceral, pudiendo ser la causa el hipoestrogenismo además de la edad. La lipoproteinlipasa es una enzima determinante para la reserva intracelular de triglicéridos y su acción está influenciada por hormonas sexuales. Así, los estrógenos y la progesterona estimulan la lipoproteinlipasa en adipocitos de la región glúteo-femoral, y en mujeres premenopáusicas su actividad en tejido adiposo femoral y glúteo es significativamente mayor que en grasa abdominal, determinando la tendencia al depósito graso "ginoide". El cese en la secreción de estrógenos gonadales, con el consiguiente desbalance andrógenos/estrógenos, favorece el depósito graso abdominal con aumento de la grasa visceral (Milewicz y cols., 2001).

La disminución de la hormona de crecimiento y su mediador IGF-1 también está relacionada con la cantidad y distribución del tejido adiposo, agravando así los cambios que suceden en las mujeres climatéricas (Rosen y cols., 1998).

Esta ganancia de peso corporal se asocia a consecuencias adversas para la salud, que se agravan por los cambios de distribución grasa que se observan

durante la menopausia. El aumento de la grasa visceral facilita el desarrollo de insulinoresistencia y sus consecuencias clínicas como las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la dislipemia con el consiguiente aumento de riesgo cardiovascular (Rappelli, 2000), entre otras complicaciones.

Dado que la menopausia parece asociarse con una reducción del gasto energético debido a la disminución de la tasa metabólica y la actividad física, la mayor parte de las mujeres que entran en el periodo perimenopáusico deberían desarrollar estrategias de comportamiento que las llevaran a aumentar el ejercicio físico y a disminuir la ingesta calórica (Wildman y Sowers, 2011).

Se ha demostrado que un programa de ejercicio de intensidad moderada (bicicleta estática, tapiz rodante) realizado durante 45 minutos, 5 días por semana, durante 12 meses, consigue una pérdida de peso moderada (1,3 kg con respecto a la basal) pero con una considerable pérdida de grasa intrabdominal medida por escáner (Irwin y cols., 2003). Incrementando la duración del ejercicio se consiguen mayores reducciones en la grasa corporal (Irwin y cols., 2003). Otros estudios observacionales muestran que las mujeres postmenopáusicas que realizan habitualmente actividad física tienen menor proporción de grasa corporal y abdominal, así como menos probabilidades de ganar masa grasa durante la menopausia, que las sedentarias (Astrup y cols., 1999). El efecto del ejercicio puede considerarse como “dosis dependiente” (Morss y cols., 2004). Por tanto, un tratamiento de pérdida de peso basado en dieta (pobre en grasas) y ejercicio puede ser particularmente beneficioso para reducir la adiposidad visceral y el riesgo cardiovascular (Wildman y Sowers, 2011).

1.2.2. Tensión arterial y menopausia.

Actualmente, la tasa de mortalidad por enfermedades cardiovasculares es más alta en mujeres que en hombres, cuando hace años la tendencia era la opuesta. Según datos del INE (2010), la principal causa de muerte entre las

mujeres españolas, a partir de los 50 años de edad, son las enfermedades cardiovasculares, mientras que en el caso de los hombres, este primer lugar lo ocupan los tumores.

Se piensa que las razones de este cambio reciente, aunque aún no estén bien justificadas, deben buscarse en la tendencia de las mujeres a adquirir un estilo de vida cada vez menos saludable, como lo indica el aumento en la incidencia de obesidad y tabaquismo entre las mujeres. Además, el aumento progresivo de la esperanza de vida tiene un papel clave, lo cual desenmascara las consecuencias negativas de la menopausia.

Tras la menopausia, la disminución relativa de estrógenos tiene consecuencias específicas en todos los órganos que poseen receptores estrogénicos, como son el ovario, el endometrio, el epitelio vaginal, el hipotálamo, el tracto urinario, el esqueleto, la piel y el sistema cardiovascular. En lo que respecta a este último se ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos a todos los niveles de la estructura arterial: células endoteliales, células de músculo liso vascular y células nerviosas de la adventicia (Sarrel y cols., 1994), habiéndose comprobado una fuerte asociación entre la expresión del receptor estrogénico y la ausencia de aterosclerosis coronaria en mujeres premenopáusicas.

Por tanto, el inicio de la menopausia se debe considerar un momento clave después del cual una mujer se encuentra con un riesgo cardiovascular más alto debido al proceso de envejecimiento y la caída de las concentraciones de estrógenos. Por esto, es fundamental implementar todos los abordajes terapéuticos disponibles para controlar de forma adecuada, no sólo la presión arterial, sino también el perfil lipídico y el peso corporal.

Los cambios de la tensión arterial (TA) relacionados con la menopausia son difíciles de evaluar porque coinciden con el envejecimiento, aumento de peso, cambios en el estilo de vida y presencia de otros factores de riesgo

cardiovascular. Pero, aunque aún en discusión, existen evidencias de que la deficiencia estrogénica puede inducir disfunción endotelial e hiperactividad simpática y potenciar el aumento de la presión sistólica relacionado con la edad (Ratiani y cols., 2012).

Los datos epidemiológicos demuestran una diferencia relacionada con el género en el patrón de la hipertensión, al aumentar la edad. De hecho, hasta los 45 años, la prevalencia de hipertensión es más alta en hombres; en el rango de mayor edad (45 a 54 años), la diferencia tiende a desaparecer e incluso se invierte en los adultos mayores (Lawes y cols., 2006). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por su siglas en inglés), la prevalencia total de la hipertensión es más alta en mujeres que en hombres (Lawes y cols., 2006), principalmente en los rangos de edad que comprenden la postmenopausia.

Este fenómeno juega un papel clave en la determinación del perfil de riesgo cardiovascular en mujeres mayores, dado que los datos epidemiológicos sugieren que, entre los factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión tiene mayor impacto: es responsable del 11% de la mortalidad, 50% de la arteriopatía coronaria y 75% de la enfermedad vascular cerebral en países occidentalizados (Ezzati y cols., 2002). Sin embargo, aunque la hipertensión es el principal factor que contribuye a la morbilidad y la mortalidad en mujeres posmenopáusicas, los datos de la Iniciativa para la Salud de las Mujeres (WHI, por sus siglas en inglés) demuestran que sólo 64,3% de las mujeres posmenopáusicas hipertensas se encuentran bajo tratamiento (Wassertheil-Smoller y cols., 2000).

Fisiopatología de la hipertensión arterial en la menopausia.

Tanto en hombres como mujeres, el proceso de envejecimiento se relaciona con un endurecimiento progresivo de la estructura arterial y el espesor de la íntima-media, que aumenta significativamente con la edad. Debido a esto, las grandes arterias tienen una menor capacidad de expansión durante la sístole,

reduciendo así su acción amortiguadora y, consecuentemente, se produce una elevación en la presión arterial sistólica (Coylewright y cols., 2008).

Hasta la cuarta década de vida, los hombres tienen unos niveles de presión arterial sistólica y diastólica más altos que las mujeres. Conforme avanza la edad, las diferencias se hacen mínimas y llegan a invertirse. Las razones exactas de este fenómeno aún no son claras. Una hipótesis plausible se refiere a los efectos negativos de una caída súbita de las concentraciones de estrógenos en la presión arterial. De hecho, las mujeres posmenopáusicas tienen una presión arterial sistólica y diastólica más alta en comparación con las mujeres premenopáusicas, incluso realizando un ajuste en función de la edad (Staessen y cols., 1989).

A nivel vascular, tanto en las células endoteliales como musculares lisas, los estrógenos tienen una respuesta de dos tipos, una rápida o inmediata (respuesta no genómica), y otra tardía (o respuesta genómica), que aparece al cabo de horas o días de la administración de los estrógenos. Entre las acciones no genómicas la más característica es la vasodilatación inmediata (Casado y cols., 2001). Por un lado, los estrógenos a concentración fisiológica actuarían estimulando la apertura de los canales de potasio activados por el calcio a través de una vía dependiente del óxido nítrico (NO) y de la guanosín-monofosfato cíclico, lo cual relajaría la musculatura, dando lugar a vasodilatación, y por otro se produciría un aumento de la producción de NO debida a la unión de los estrógenos a un receptor estrogénico tipo alfa situado en la membrana celular, lo que aumentaría la actividad de la enzima óxido-nítrico sintetasa (NOS) de forma rápida y no dependiente de la expresión genética (Cen y cols., 1999). A largo plazo, los estrógenos aumentan la expresión de enzimas como la NOS y la prostaciclina sintetasa (Binko y Majewski, 1998). Por lo tanto, el déficit estrogénico ocasiona alteraciones tanto del tono vascular como de la estructura de la pared del vaso que pueden contribuir al aumento de la TA y acelerar el proceso arteriosclerótico.

El déficit estrogénico afecta a la expresión del sistema renina-angiotensina (SRA), con una sobreexpresión de los receptores AT1 (Martell y cols., 2000). Se sabe que la exposición a los estrógenos aumenta las concentraciones circulantes de angiotensina, renina y angiotensina I (Coylewright y cols., 2008); sin embargo, estas modificaciones no se relacionan con un aumento en la presión arterial, dado que los estrógenos inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II e inhiben la expresión y la sensibilidad de los receptores de angiotensina II (Coylewright y cols., 2008). Se han evaluado los niveles de renina en mujeres postmenopáusicas con y sin Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), no encontrando diferencias entre los grupos en las cifras de TA, pero los niveles de renina fueron menores en las mujeres que recibían tratamiento estrogénico que en las que no lo seguían (Martell y cols., 2000). Dadas las potentes acciones tanto vasoconstrictoras como proliferativas de la angiotensina II, ésta podría ser otra de las vías para explicar el posible efecto que la deficiencia estrogénica tiene sobre la TA.

Otra de las consecuencias de la disminución de los niveles de estrógenos, y por tanto, de la pérdida de la regulación del SRA es un aumento en la sensibilidad a la sal, la cual en realidad aumenta con la edad en ambos sexos, en parte, como consecuencia de una vasodilatación renal deteriorada (Coylewright y cols., 2008). Sin embargo, las mujeres postmenopáusicas parecen ser más sensibles a la sal que las mujeres premenopáusicas, mientras el tratamiento con estradiol transdérmico la reduce (Coylewright y cols., 2008). También se ha observado una diferencia entre géneros, así las mujeres postmenopáusicas parecen tener más sensibilidad a la sal que los varones de la misma edad (Tominaga y cols., 2001). Este hecho parece deberse a la acción de la disfunción endotelial, de la hiperactividad simpática y del hiperinsulinismo en caso de sobrepeso, lo que da lugar a vasoconstricción renal y disminución de excreción renal de sodio.

El sistema nervioso simpático (SNS) también es uno de los principales reguladores de la presión arterial y la disminución de los niveles de estrógenos, típica de la menopausia, se acompaña de una hiperactividad simpática (Martell y cols., 2000). Se ha observado que mujeres hipertensas (tanto pre como postmenopáusicas) tienen un mayor aumento de la secreción de noradrenalina después de un estímulo fisiológico que las mujeres normotensas, lo que indicaría una mayor activación del SNS cuando se padece hipertensión (Villeco y cols., 1997). Los mayores cambios en los valores de noradrenalina con respecto a los niveles basales se observaron en el grupo de mujeres postmenopáusicas. Se ha observado también que los niveles de noradrenalina se correlacionan de manera inversa con los niveles de estrógenos circulantes (Tominaga y cols., 1991).

En conclusión, la privación de estrógenos en la menopausia, directa e indirectamente, es responsable de las alteraciones bioquímicas y mecánicas que contribuyen al aumento de las cifras de presión arterial y que podrían justificar la mayor incidencia de hipertensión en el período postmenopáusico, en comparación con el periodo de la premenopausia. Sin embargo, otros factores concomitantes al proceso de envejecimiento, como sería el aumento de peso corporal y la mayor edad, contribuyen a la elevación de la TA en personas mayores, independientemente del género. Por ello se precisan más estudios que permitan clarificar en qué medida contribuyen cada uno de estos factores en la patogénesis de la hipertensión arterial en la mujer postmenopáusica.

1.2.3. Resistencia cardiorrespiratoria y menopausia.

El consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx), índice de la función cardiovascular máxima, disminuye con la edad, acelerándose con cada década a partir de los 30 años (Fleg y cols., 2005; Hollenberg y cols., 2006). La disminución de la capacidad aeróbica máxima con la edad no es lineal, sino curvilínea, con lo cual la tasa de disminución se hace más pronunciada con la edad (Fleg y cols., 2005; Jackson y cols., 2009).

Las mujeres tienen menores niveles de VO_2 máx que los hombres, siendo también menor su ratio de declive (Fleg y cols., 2005; Hollenberg y cols., 2006). Por ejemplo, se ha observado una reducción del 24% en hombres y 18% en mujeres mayores de 55 años tras una década (Hollenberg y cols., 2006). Aún así, los estudios que analizan los efectos de la edad sobre los niveles de VO_2 máx, específicamente en mujeres, son escasos, ya que en la mayoría de los casos se utilizan cohortes mixtas.

Además, la frecuencia cardíaca máxima (FCmáx) disminuye como consecuencia del envejecimiento. Mientras los valores infantiles superan las 200 pulsaciones/minuto (ppm), el sexagenario medio presenta una FCmáx de 160ppm. Se calcula que la FCmáx disminuye poco menos de 1ppm al año cuando envejecemos (Willmore y Costill, 2007).

La disminución del VO_2 máx como consecuencia de la edad se debe a: 1) reducción del gasto cardíaco máximo provocada fundamentalmente por el descenso de la FCmáx; 2) reducción de la diferencia arteriovenosa de oxígeno (Weiss y cols., 2006). Estos fenómenos biológicos ocurren más rápido en hombres que en mujeres, si bien estas diferencias entre géneros tienden a disiparse en las últimas décadas de la vida. Para otros autores, son la reducción de la FCmáx y el volumen espiratorio forzado (VEF) lo que explicaría la disminución de la capacidad aeróbica por la edad (Hollenberg y cols., 2006).

Estos cambios en la función cardiovascular no se deben únicamente al proceso de envejecimiento, sino también a la inactividad física (Heckman y McKelvie, 2008). Teniendo en cuenta que la capacidad aeróbica está significativamente relacionada con la dependencia funcional y la calidad de vida, es un indicador claro de protección frente a enfermedades cardiovasculares (Fleg y cols., 2005), por lo que debe incluirse siempre como recomendación a las personas mayores.

Función respiratoria basal.

La función pulmonar cambia considerablemente en las personas sedentarias con el envejecimiento. Tanto la capacidad vital (CV, volumen total de aire espirado tras una inhalación máxima) como el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF) disminuyen linealmente con la edad, empezando entre los 20 y 30 años. Mientras estos valores disminuyen, el volumen residual (VR, cantidad de aire que no se puede exhalar) aumenta, y la capacidad pulmonar total se mantiene sin cambios esenciales (Willmore y Costill, 2007).

Estos cambios se acompañan de modificaciones en la capacidad ventilatoria máxima durante un ejercicio agotador. La ventilación espiratoria máxima (VEmáx) aumenta durante el crecimiento hasta alcanzar la madurez física y luego disminuye con la edad (Willmore y Costill, 2007).

Los cambios en la función pulmonar por envejecimiento probablemente son el resultado de varios factores. El más importante es la pérdida de elasticidad del tejido pulmonar y la pared torácica cuando envejecemos, lo cual aumenta el trabajo respiratorio. El entrenamiento de resistencia en adultos mayores reduce el grado de pérdida de elasticidad de los pulmones y la pared torácica. Así, los deportistas mayores sólo sufren un ligero declive en la capacidad de ventilación pulmonar.

1.2.4. Fuerza de prensión manual y del tren inferior.

El declive de la masa y la fuerza muscular relacionado con el envejecimiento está bien documentado en la literatura (Akima y cols., 2001; Landers y cols., 2001; Forrest y cols., 2007; Jansen y cols., 2008). Se observa una disminución de la masa muscular asociada a un declive de la fuerza muscular que llega hasta el 20-40% entre la tercera y la octava década de vida (Jansen y cols., 2008). Aproximadamente, una reducción del 30% de la fuerza tiene lugar entre los 50 y los 70 años de edad.

Diferentes estudios transversales y longitudinales han verificado que se reduce la fuerza de prensión manual en mujeres y hombres conforme aumenta la edad (Forrest y cols., 2007; Araujo y cols., 2008; Jansen y cols., 2008). Esta disminución es significativa a partir de la década de los 50 años en mujeres y de los 30 ó 40 en hombres (Vianna y cols., 2007; Schlussek y cols., 2008).

Esta reducción también ocurre en la fuerza de piernas, siendo esta pérdida mayor a la que se produce en la fuerza de brazos (Landers y cols., 2001). Una baja fuerza muscular, tanto de piernas como de prensión manual, son predictores fuertes e independientes de mortalidad en personas mayores (Newman y cols., 2006; Gale y cols., 2007; Ruiz y cols., 2008) y están asociados con limitaciones de la movilidad (Visser y cols., 2005). Esto justificaría la indispensable inclusión del trabajo de esta cualidad en los programas de ejercicio para personas adultas y mayores.

1.2.5. Flexibilidad y menopausia.

La flexibilidad es un término general que abarca el rango de movimiento de una o múltiples articulaciones y la habilidad para realizar tareas específicas. El rango de movimiento de una articulación depende primariamente de la estructura y función del tejido óseo, muscular y conectivo, y otros factores como son el dolor y la capacidad para generar suficiente fuerza muscular. El envejecimiento afecta tanto a la estructura de esos tejidos como a su función, en términos de rango específico de movimiento articular y flexibilidad en la realización de tareas motoras gruesas.

Los cambios causados por el proceso de envejecimiento en la estructura muscular también provocan un aumento de la rigidez muscular y de la resistencia a la tracción; el aumento del colágeno muscular (muy resistente al estiramiento) con el envejecimiento y la degeneración de las fibras de elastina (menos resistentes al estiramiento) contribuyen a este aumento de la rigidez muscular (Araujo, 2008).

La flexibilidad sufre una reducción progresiva, pero no lineal, conforme avanza la edad. El máximo rango de movimiento ocurre en la mitad y finales de la década de los 20 para hombres y mujeres respectivamente (Hagberg y cols., 1993). El efecto de la edad es específico para cada articulación y para cada movimiento articular (Doriot y Wang, 2006; Araujo, 2008). Los valores medios tienden a ser sistemáticamente mayores en mujeres que en hombres, incluso a edades tempranas (Barnes y cols., 2001; Araujo, 2008), pero según otros autores el efecto del género es más débil que la edad (Doriot y Wang, 2006).

En un estudio transversal en el que se aportan datos normativos de rangos de movimientos de la columna lumbar de personas de 16 a 90 años, determinan que la flexión frontal y la flexión lateral disminuyen un 45 y un 48%, respectivamente, a lo largo del rango de edad. La extensión se reduce en un 79%, y por el contrario no disminuye la rotación axial (Troke y cols., 2005).

Dado que gran parte de los gestos de la vida cotidiana requieren de recorridos articulares amplios, esta capacidad facilita la independencia funcional de la persona mayor y por tanto, se garantiza una mayor calidad de vida. Por este motivo, la flexibilidad debe formar parte de las recomendaciones de ejercicio físico en esta fase de la vida.

1.3. PERFIL ESTEROIDEO EN LA MUJER.

1.3.1 Aspectos básicos y clasificación de las hormonas esteroideas.

Las funciones del cuerpo están reguladas por dos sistemas principales de control: 1) el nervioso y 2) hormonal o sistema endocrino. En general, el sistema hormonal se relaciona sobre todo con las diversas funciones metabólicas del organismo, controla la intensidad de funciones químicas en las células, rige el transporte de sustancias a través de las membranas celulares y otros aspectos del metabolismo celular, como crecimiento y secreción. En el caso de la mujer controla el ciclo menstrual y el aparato reproductivo (Denenberg, 1995). Algunos efectos hormonales se producen en segundos, otros requieren varios días para iniciarse y este efecto puede durar semanas, meses, o incluso años.

Por definición, una hormona es una sustancia química secretada a la sangre por una célula o un grupo de células y que ejerce efecto fisiológico sobre el control de otras células del organismo. Desde el punto de vista químico las hormonas son de tres tipos básicos como se resume en la Ilustración 3.

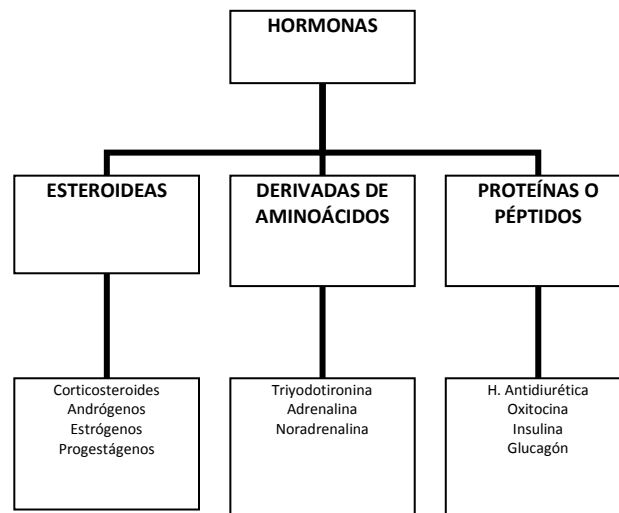


Ilustración 3. Clasificación general de hormonas.

Desde el punto de vista químico, las hormonas esteroideas derivan del colesterol (Rone y cols., 2009). Este tipo de hormonas pueden ser secretadas por la corteza suprarrenal, los ovarios, testículos, neuronas (Fragkaki y cols., 2009) e incluso la placenta (Morales-Miranda y cols., 2007).

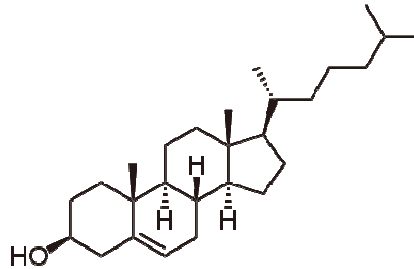


Ilustración 4. Estructura química del colesterol

La presencia del colesterol en el ser humano es de particular importancia, ya que este esteroide interviene en muchos aspectos fundamentales del organismo, por ser el precursor de otros esteroides endógenos. El colesterol se forma en muchos tejidos, entre ellos el hígado, la piel, los intestinos, arterias y glándulas que producen hormonas esteroideas. Por consiguiente, tanto él como sus metabolitos son necesarios para el desarrollo de casi todas las formas de vida.

Las hormonas esteroideas se biosintetizan principalmente a partir del acetil-CoA, precursor del colesterol. El catabolismo del colesterol y de las hormonas esteroideas tiene lugar principalmente en el hígado, y mayoritariamente se excretan vía urinaria. Aunque los productos que se encuentran en la orina y las heces dependen de la hormona que actúa en el catabolismo, muchas de las reacciones metabólicas son similares para estos compuestos.

Las hormonas esteroideas son eficaces en muy bajas concentraciones (Higashi y cols., 2005) y por lo tanto se sintetizan en cantidades relativamente pequeñas. Se pueden clasificar como sigue:

a) Hormonas adrenales: Se biosintetizan en la corteza de las glándulas suprarrenales y se subdividen en:

1.-Mineralocorticoides: segregados por la zona glomerular de la corteza adrenal. Actúan principalmente sobre el metabolismo inorgánico, sobre todo del sodio, estando relacionado con el transporte de electrolitos y, por tanto, con la distribución de agua en el organismo. Ejemplos de este grupo son: la Aldosterona y la 11-Deoxicorticosterona.

2.-Glucocorticoides: segregados por la zona fascicular de la corteza adrenal. Poseen una acción predominante sobre el metabolismo orgánico, especialmente de los hidratos de carbono, actuando también sobre el de las proteínas y los lípidos, sobre los que ejerce una acción catabólica. Ejemplos de este grupo son: el Cortisol y la Cortisona.

A los mineralocorticoides y glucocorticoides se les denomina corticosteroides.

3.-Andrógenos adrenales: segregados por la zona reticular de la corteza adrenal. Ejemplos de este grupo son: la Dehidroepiandrosterona, la Androstenodiona y la Testosterona.

b) Hormonas sexuales: Favorecen el crecimiento y la formación de las características sexuales primarias y secundarias. Dentro de este grupo se clasifican en:

1.-Hormonas masculinas (Andrógenos): Como la Testosterona, la Androstenodiona y la Dehidroepiandrosterona, estas últimas en menor cuantía que son segregadas por los testículos.

2.-Hormonas femeninas: Que pueden ser estrógenos como el β -Estradiol y el Estriol o progestágenos, como la Progesterona, que son segregados en los ovarios.

c) **Otras hormonas esteroideas:** Como la Vitamina D₃.

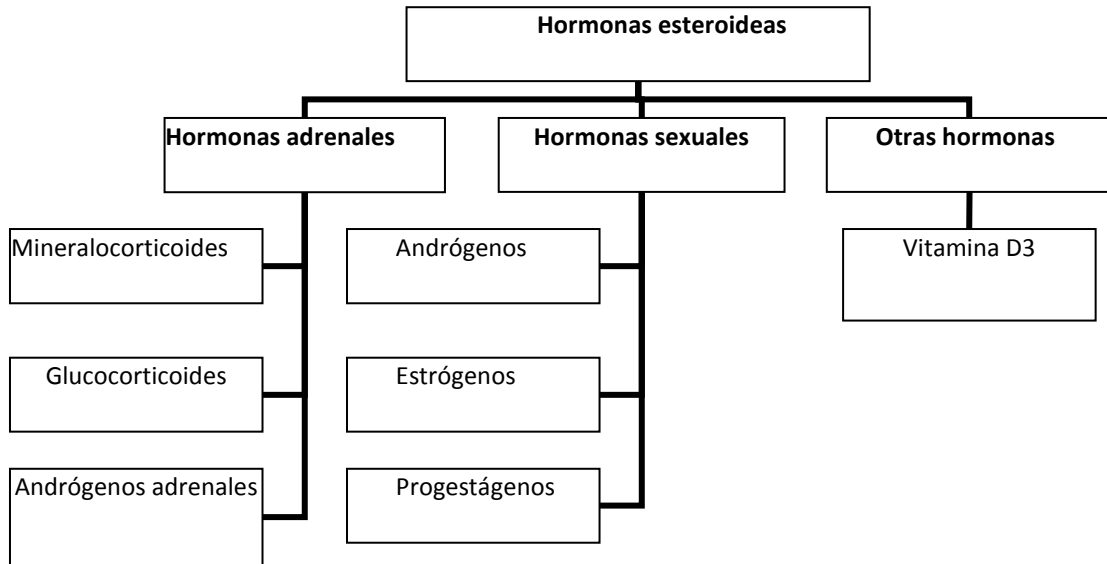


Ilustración 5. Clasificación de las hormonas esteroideas

1.3.2. Las hormonas esteroideas en la mujer.

1.3.2.1. Órganos de producción en la mujer.

En la mujer, la secreción de hormonas esteroideas corresponde a órganos como los ovarios, la placenta y la corteza adrenal, aunque se ha observado que pequeñas cantidades también pueden ser producidas en otros tejidos u órganos, como la piel, el hígado, el tejido mamario y adiposo, a partir de precursores esteroideos que circulan en la sangre, en incluso en el cerebro (Hu y cols., 1987) en donde se producen de *novo*.

En la corteza adrenal, podemos distinguir tres capas, dos de las cuales segregan hormonas esteroideas: la zona reticular, más interna, segrega principalmente andrógenos; la zona fascicular es la encargada de segregar

glucocorticoides y también progesterona. La tercera capa es la glomerular relacionada con la secreción de mineralocorticoides.

La síntesis de andrógenos en la mujer tiene lugar tanto en el ovario como en la glándula adrenal. Cuantitativamente, las mujeres segregan mayores cantidades de andrógenos que de estrógenos. Los andrógenos que circulan en mayor cantidad en el plasma son la DHEAS, DHEA, androstenodiona, testosterona y dihidrotestosterona (DHT) en orden descendente. Los tres primeros son considerados prohormonas, ya que requieren su conversión a testosterona para expresar sus efectos androgénicos (Burger, 2002).

La corteza adrenal produce principalmente DHEA y DHEAS, que son esteroides delta5 (Δ_5) a partir de los cuales, por conversión periférica se generan andrógenos delta4 (Δ_4) más potentes, como la testosterona y la DHT (Havelock y cols., 2006).

La DHEAS es un producto casi único de la corteza adrenal y es producido en una tasa de 3,5 a 20 mg/día durante la vida reproductiva de la mujer (Burger, 2002). Sus concentraciones no se alteran significativamente durante el ciclo menstrual, ni están relacionadas con la transición climatérica a la menopausia. La DHEAS es el esteroide más abundante en la circulación en mujeres postmenopáusicas (Le Bail y cols., 2002). Los niveles plasmáticos de DHEAS en hombres y mujeres adultos son de 100 a 500 veces mayores que la testosterona, y de 1000 a 10000 veces mayor que los de estradiol, lo que supone un gran reservorio para la conversión a andrógenos o estrógenos en el tejido periférico.

La DHEA es producida en un 50% en la zona reticular adrenal, en un 20% en el ovario y el 30% restante es derivado de la conversión periférica de DHEAS. La tasa de producción está entre 6 y 8 mg/día, disminuyendo sus niveles con la edad. En las mujeres postmenopáusicas todos los estrógenos y casi todos los andrógenos son producidos en tejido periférico a partir de DHEA. Se ha observado que la DHEA administrada en mujeres postmenopáusicas, es transformada en

andrógenos y estrógenos activos en el tejido periférico intracrino sin o con mínimo aporte de estrona, estradiol y testosterona a la circulación (Labrie y cols., 2007).

La androstenodiona es secretada en un 50% por la corteza adrenal y en un 50% por el estroma ovárico, pero variando durante el ciclo menstrual. La tasa de producción oscila entre 1,4 y 6,2 mg/día, descendiendo la concentración plasmática en mujeres postmenopáusicas.

La testosterona es segregada en un 25% por la corteza adrenal, en un 25% por el estroma ovárico y el 50% restante es el resultado de la conversión periférica sobre todo de androstenodiona y, en menor medida de DHEAS. Tanto la testosterona como la androstenodiona muestran una variación circadiana, que en la testosterona alcanza sus niveles culminantes en las primeras horas de la mañana.

Una parte de los andrógenos suprarrenales se transforman en testosterona en los tejidos periféricos, así como en estrógenos mediante procesos de aromatización, por lo que podría decirse que la corteza adrenal es un origen indirecto de estrógenos sobre todo en mujeres postmenopáusicas. En la mujer, el 60% de la testosterona plasmática proviene de la conversión periférica de los andrógenos suprarrenales y el resto es de origen ovárico (Rivero, 2002).

Los ovarios cumplen dos funciones fundamentales: ser portadores de los gametos femeninos y ser glándula endocrina produciendo hormonas sexuales que regulan el proceso femenino de la reproducción.

Los ovarios, a diferencia de las glándulas suprarrenales, no tienen 21-hidroxilasa y 11-hidroxilasa, por lo cual no pueden sintetizar corticoides, pero segregan estrógenos en cantidades importantes durante el período fértil.

Se han identificado en la mujer hasta seis estrógenos plasmáticos naturales, pero sólo tres en cantidades notables: estradiol (en su forma 17 β -

estradiol), estrona y estriol. El 17β -estradiol es el producto más importante secretado por el ovario.

La secreción de estrógenos varía a lo largo del ciclo menstrual de la mujer, encontrando el nivel más bajo de estrógenos en el momento en que se inicia la menstruación, elevándose gradualmente hasta la ovulación, para disminuir y volver a incrementarse para llegar a un segundo pico 4 o 5 días tras la ovulación.

La mayor parte de la estrona circulante proviene del 17β -estradiol, de origen ovárico, y alrededor del 20-30% proviene de la conversión de la androstenodiona en tejidos periféricos.

Con respecto a los progestágenos, el ovario sólo produce 17α -progesterona. A diferencia de los estrógenos, no hay conversión periférica de otros precursores hacia progesterona. Su producción depende de la secreción ovárica y suprarrenal.

Tabla 2. Producción de andrógenos en la mujer. (Modificada de Devlin, 1988)

Órgano/%producción	Androstenodiona	Testosterona	DHEA	DHEAS
Corteza adrenal	50%	0-30%	50%	95%
Ovario	50%	5-20%	20%	0-5%
Conversión a partir de precursores		50% a partir de androstenodiona y DHEA	30% a partir de DHEAS.	

Los andrógenos son segregados por el estroma de las células de la teca, tanto de los folículos en desarrollo como de los atrésicos de los cuerpos lúteos, y de las masas fibrotecales. Parte de ellos son transformados a estrógenos y otra parte es excretada al torrente circulatorio. En el tejido adiposo pueden ser transformados en estrógenos. El andrógeno producido en mayor cantidad en el ovario es la androstenodiona que tiene una débil acción androgénica, pero puede transformarse en testosterona periféricamente o por el contrario, en estrógenos. Los ovarios liberan cantidades mínimas de DHEA y DHEAS pero sintetizan esteroides Δ_4 como la androstenodiona, la testosterona y la DHT (Havelock y cols., 2006).

La testosterona de origen ovárico, presenta valores mínimos al inicio de la fase folicular del ciclo; a mitad del ciclo menstrual aumentan los niveles circulantes de androstenodiona y testosterona, alcanzándose los mayores valores de testosterona en la fase lútea. Los niveles de testosterona no se ven afectados drásticamente por la transición menopáusica, pero van disminuyendo lentamente con la edad.

La placenta produce progesterona y es la principal fuente de estrógenos en la mujer durante el embarazo. La placenta produce estradiol y estrona, pero además secreta estriol (estrógeno más abundante durante la gestación). La placenta además tiene aptitud para la aromatización de andrógenos a estrógenos (White, 2006). Se han identificado más de veinte estrógenos en la orina y plasma de mujeres embarazadas.

Tabla 3. Órganos de producción de hormonas sexuales en la mujer (Modificada de Devlin, 1988)

Órgano	Lugar de producción	Hormona segregada	Hormona de control
Corteza adrenal	Zona Fascicular	Cortisol Progesterona.	Adrenocorticotropa (ACTH)
	Zona Reticular	Progesterona DHEA Androstenodiona	
Ovario	Folículo (Teca y granulosa fase folicular, cuerpo lúteo fase lútea)	Estrógenos: 17β-estradiol Estrona	FSH y LH
	Estroma de las células tecaes del folículo	Androstenodiona DHEA Testosterona	LH
	Cuerpo lúteo	17α-progesterona	LH
	Teca intersticial	Androstenodiona Testosterona Estrona (pequeña cantidad)	LH
Placenta		17β-estradiol 17α-progesterona Estrona	Gonadotropina coriónica humana (hCG)

1.3.2.2. Biosíntesis de las hormonas esteroideas.

El proceso de esteroidogénesis suele ser similar independientemente del lugar de origen, diferenciándose únicamente por el tipo de enzimas que catalizan las reacciones químicas. El proceso parte del colesterol, que principalmente es sintetizado a partir del acetato (Acetil-CoA) o tomado directamente del torrente sanguíneo (unido a lipoproteínas LDL).

El primer paso es la producción de pregnenolona a partir del colesterol (Ilustración 6). Esta reacción está regida por la enzima desmolasa y es el factor limitante de la síntesis de todos los esteroides.

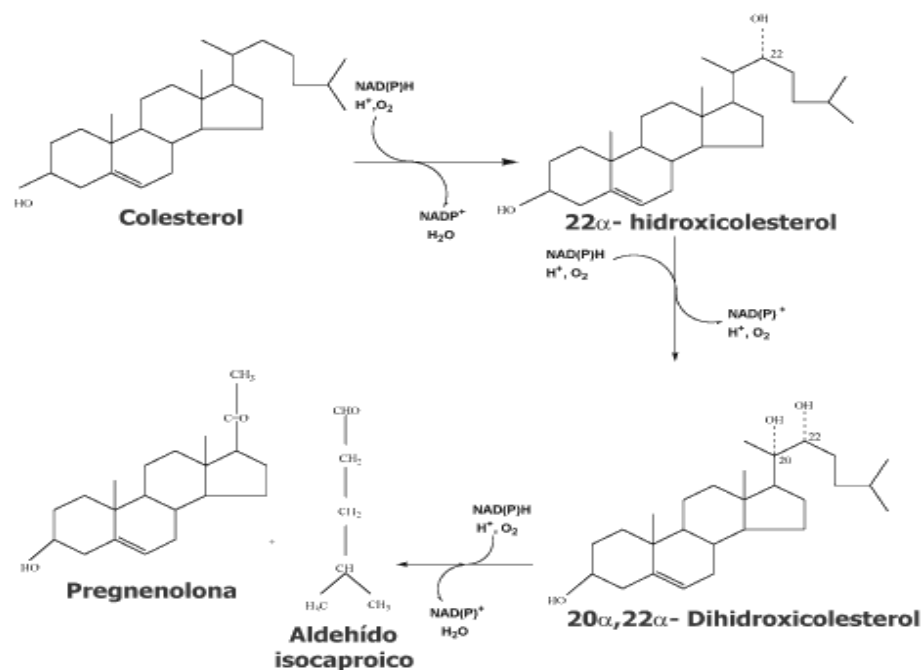


Ilustración 6. Biosíntesis de pregnenolona a partir de colesterol (Herrera, 1991).

A partir de la pregnenolona se pueden seguir inicialmente dos rutas metabólicas que abocarán a la síntesis de esteroides. Cada paso de la cadena es catalizado por una enzima que va transformando cada producto en el siguiente, hasta llegar al esteroide final de la cadena. Los esteroides finales de cada vía son los únicos que tienen la capacidad de retroinhibición sobre el hipotálamo e hipófisis.

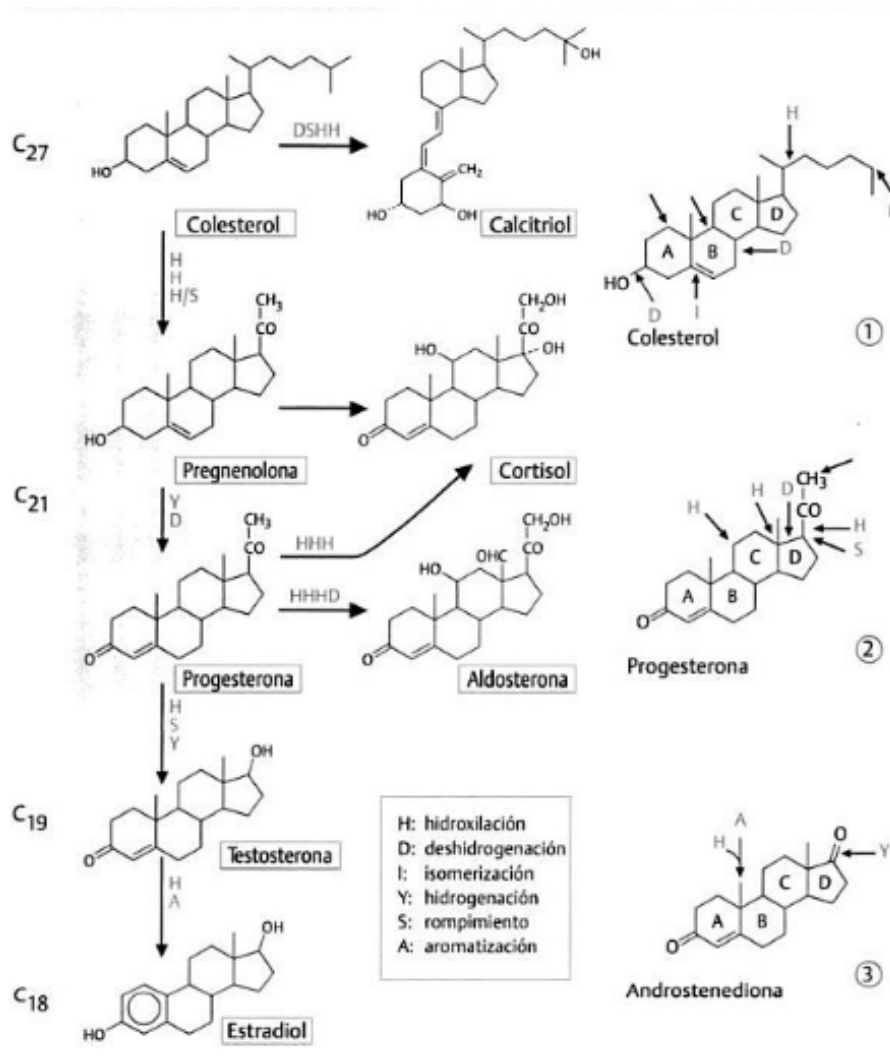


Ilustración 7. Vías de síntesis de hormonas esteroideas(Koolman, 2005).

Las dos principales vías de síntesis que se pueden seguir a partir de la pregnenolona son la vía delta 4 (Δ_4) o vía de las cetonas y la vía delta 5 (Δ_5).

a) Vía delta 4 (Δ_4) o de las cetonas.

La vía Δ_4 , llamada así porque el doble enlace está en posición 4-5, es típica de la esteroidogénesis ovárica y testicular.

La pregnenolona se convierte en progesterona mediante dos fases enzimáticas que implican a la 3 β -ol-deshidrogenasa (3 β -hidroxiesteroide

deshidrogenasa, también representada como 3β -HSD), que convierte el grupo hidroxilo en posición 3 en un grupo cetónico, y a la $\Delta^{5,4}$ -isomerasa que traslada el doble enlace de la posición 5-6 a la posición 4-5.

La hidroxilación de la progesterona en el carbono 17, por la 17α -hidroxilasa, da lugar a la 17α -hidroxiprogesterona (17α -OH-progesterona). Ésta desdobla su cadena lateral mediante la 17-20-desmolasa y la sustituye por una cetona en posición 17, convirtiendo a la 17α -OH-progesterona en androstenodiona.

La androstenodiona puede ser reducida mediante una 17-hidrogenación, por la 17β -ol-deshidrogenasa (17β -HSD) (Bricout, 2000; Van Luu y cols., 2001; Burger 2002) para formar testosterona. Así mismo, la 17β -HSD tipo 2 degrada la testosterona a androstenodiona (Labrie y cols., 1994a). La hidroxilación de la testosterona en el carbono 16 da lugar a la 16-hidroxitestosterona (16-OH-testosterona).

b) Vía delta 5-3 hidroxisteroide (Δ_5).

Es la vía principal en la glándula suprarrenal. El doble enlace está en posición 5-6, de ahí su nombre.

La pregnenolona por hidroxilación en el carbono 17, mediante la 17α -hidroxilasa, se convierte en 17α -hidroxipregnenolona (17α -OH-pregnenolona). Ésta desdobla su cadena lateral mediante la 17-20-desmolasa y la sustituye por una cetona en posición 17, convirtiéndose en la DHEA.

La DHEA puede ser reducida mediante una 17-hidrogenación para formar androstenodiol, un 17-alcohol (Bricout, 2000). La 17β -HSD tipo 4 convierte el androstenodiol en DHEA (Labrie y cols., 1994a). Mientras que la hidroxilación del androstenodiol en el carbono 16 da lugar al androstenotriol.

c) Transformación de esteroides Δ_5 en esteroides Δ_4 .

La acción de la 3β -HSD produce la sustitución del grupo hidroxilo por un grupo cetónico en posición 3, y a la $\Delta^{5,4}$ -isomerasa traslada el doble enlace desde la posición 5-6 a la 4-5, obteniéndose 17α -OH-progesterona a partir de 17α -OH-pregnenolona, y androstenodiona a partir de DHEA (Burger, 2002). Idénticos cambios transforman al androstenodiol en testosterona (Jiménez y cols., 2006) y al androstenotriol en 16 -OH-testosterona.

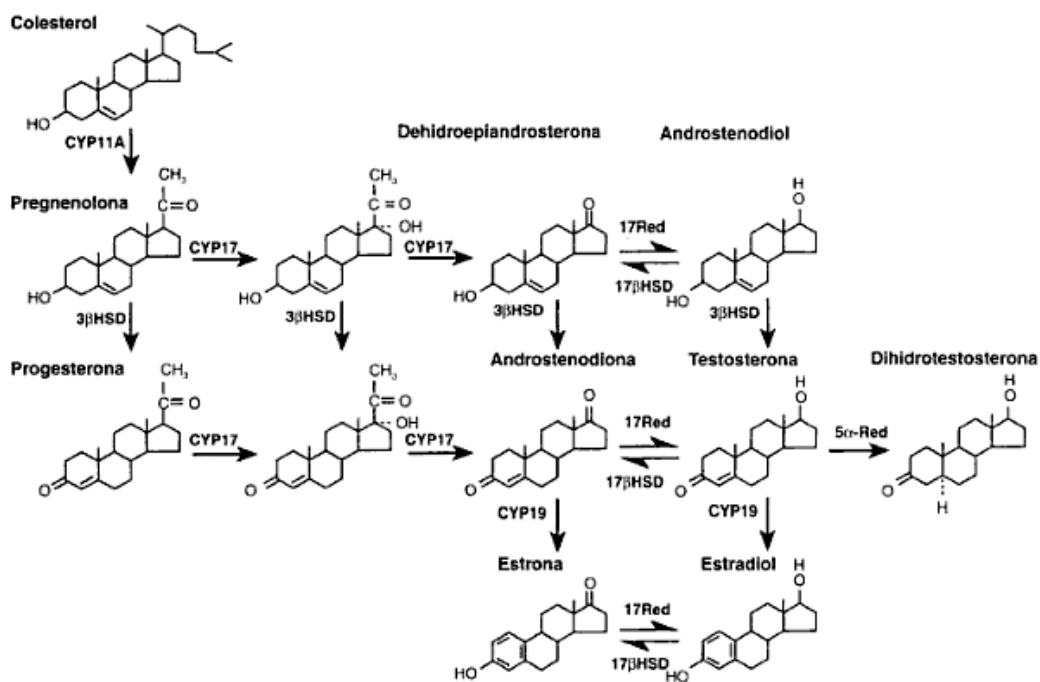


Ilustración 8. Esquema de la síntesis de andrógenos y estrógenos (Yen y cols., 2001).

d) Transformación de esteroides Δ_4 en estrógenos (serie aromática).

La conversión de andrógenos a estrógenos es catalizada por la enzima aromatasa. La estrona se sintetiza a partir de la androstenediona, y el estradiol a partir de la testosterona. Las gonadotropinas hipofisarias FSH y LH favorecen los procesos de aromatización.

Una 3-hidrogenación, por la acción de la 3 β -HSD, y la aromatización (formación de dobles enlaces) del anillo A transforman a la androstenodiona en estrona, a la testosterona en estradiol y a la 16-OH-testosterona en estriol (Ilustración 9). La aromatización del anillo A es catalizada en tres pasos por un complejo de enzima glucoproteíca monooxigenasa (aromatasa) (Miller, 1988).

De aquí se deduce que los andrógenos se forman en el ovario como precursores de los estrógenos, pero la progesterona es precursora de ambos. Se da el caso de que para que se forme una hormona feminizante específica del ovario se ha de originar antes una hormona masculina (en el hombre ocurre al contrario). Así, en la mujer, los andrógenos proceden en un 60% de la corteza adrenal, y en un 40% del ovario.

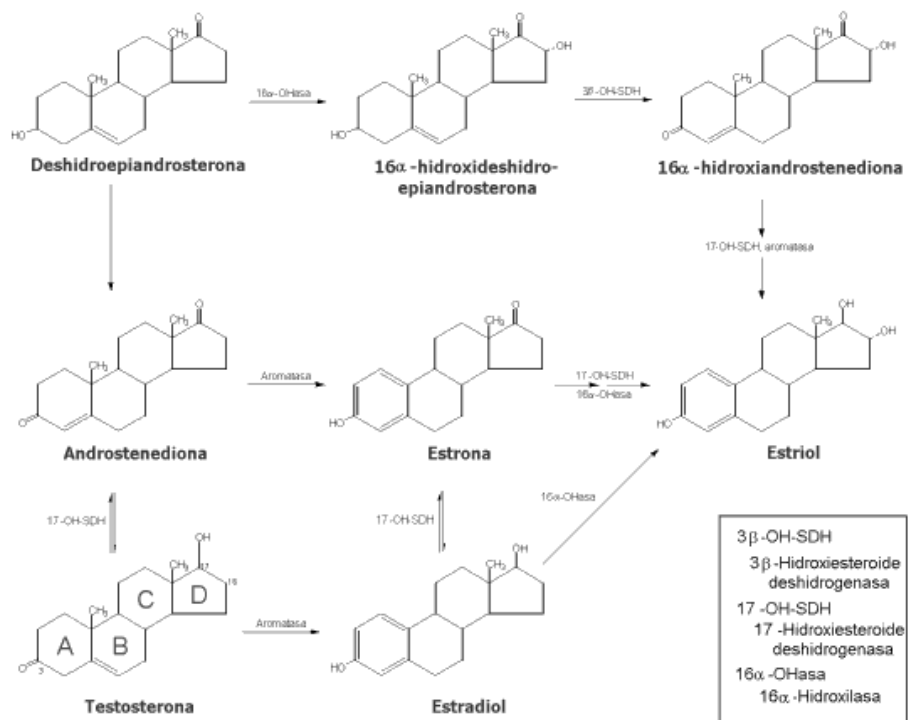


Ilustración 9. Vías de síntesis de estrógenos (Goodman and Gilman, 2006).

e) Ruta de los glucocorticoides.

Se forman a partir de progesterona y 17-OH-progesterona. La acción de la 21 α -hidroxilasa (que no existe en el ovario y es específica de la adrenal) sobre la progesterona da lugar a la 11-deoxicorticosterona (11-DOCA), la 11 β -hidroxilasa (también específica de la adrenal) sobre ésta da lugar a la corticosterona, que por una 18-hidroxilasa se convierte en 18-hidroxi-corticosterona (18-OH-corticosterona).

La acción de la 21 α -hidroxilasa sobre la 17-OH-progesterona da lugar a 11-deoxicortisol, y la acción de la 11 β -hidroxilasa sobre éste da lugar al cortisol.

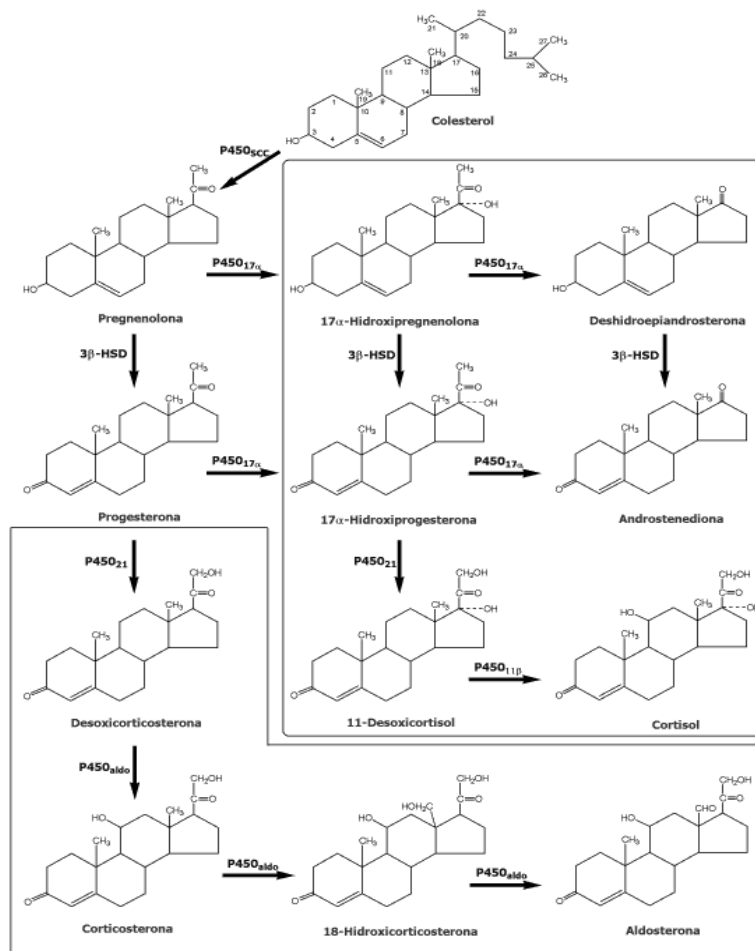


Ilustración 10. Vías de síntesis de corticosteroides(Goodman and Gilman, 2006).

f) Biosíntesis extraglandular de estrógenos y andrógenos.

Aunque, en condiciones normales, el ovario es el principal origen de los estrógenos, hay muchos sitios extragonadales que tienen capacidad de sintetizar estrógenos a partir de andrógenos, y usar estrógenos en un modo paracrino o intracrino (Evan, 2002). Estos tejidos periféricos poseen todos los sistemas enzimáticos requeridos para la formación de andrógenos y estrógenos activos, incluidos precursores esteroides provenientes de las adrenales (Labrie y cols., 1994b). Tanto en hombres como en mujeres, la producción extraglandular de esteroides C_{18} a partir de precursores C_{19} es importante, tanto en la fisiología normal como en estados patofisiológicos. La enzima aromatasa P_{450} , que media la aromatización, cataliza localmente la conversión de esteroides C_{19} a estrógenos en diversos tejidos y células humanas. En la mujer esta conversión tiene lugar en el retículo endoplásmico de las células de la granulosa ovárica, en los sincitiotrofoblastos placentarios, en el blastocito previo a la implantación, en el tejido adiposo y los fibroblastos de la piel, hueso y en cerebro (Nelson y Bulun, 2001).

Además, el hígado, el tejido adiposo y la piel, tienen enzimas 3β -HSD y 17β -HSD, que también catalizan la conversión a estrógenos (Burger, 2002). El tejido adiposo puede contribuir significativamente al volumen circulante de estrógenos. La expresión aromatasa en el tejido adiposo, y posiblemente en la piel, explica primordialmente la formación extraglandular de estrógenos, y los incrementos de peso del cuerpo en edad avanzada. Mendelson y Simpson (1987) concluyen que en hombres, y en mujeres postmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el estroma del tejido adiposo, donde se sintetiza estrona a partir de DHEA adrenal. De este modo, la concentración de estrógenos está regulada, en parte, por la disponibilidad de precursores androgénicos. Suficientes niveles circulantes del estrógeno estradiol, biológicamente activo, pueden ser producidos como resultado de la aromatización extraglandular de androstenodiona a estrona, que es subsiguientemente reducida a estradiol en tejidos periféricos.

La biosíntesis local de estrógenos por la actividad aromatasa también se produce en el cerebro, y puede ser importante en la regulación de varias funciones cognitivas e hipotalámicas. Además, puede haber complejos mecanismos que regulan la producción extraglandular de estrógenos en un tejido específico y en condiciones específicas (Nelson y Bulun, 2001).

En la mujer postmenopáusica y en hombres ancianos, el principal sitio de biosíntesis de estrógenos es extraovárico, ocurriendo principalmente en tejido adiposo glúteofemoral y mamario (Bertone-Johnson y cols., 2009). Los estrógenos en este tejido derivan de los andrógenos suprarrenales, ováricos o testiculares que actúan como precursores. La aromatasa encargada de convertirlos en estrógenos, tiene una regulación totalmente distinta a la del ovario ya que aquí la FSH no juega ningún papel.

1.3.2.3. Transporte de las hormonas esteroideas.

Las hormonas esteroideas en general, incluidas las sexuales, son muy poco solubles en el plasma debido a su carácter no polar, además cuando se encuentran libres penetran rápidamente en las células por difusión a través de la membrana, en especial a nivel hepático y renal. Por este motivo es necesario que estas hormonas circulen asociadas a proteínas plasmáticas para que puedan mantenerse un cierto tiempo en la sangre, y se aumente así la probabilidad de que alcancen los tejidos diana. Destacamos varias proteínas plasmáticas transportadoras:

1. La SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). Es la proteína plasmática fijadora o transportadora de esteroides sexuales, es una β_2 -globulina, que transporta testosterona, otros andrógenos como DHT y estrógenos. Se sintetiza en el hígado. El estradiol se fija a la globulina fijadora en el plasma circulante, no siendo así en el caso de la estrona y el estriol que sólo se fijan débilmente. La capacidad de la testosterona para unirse a la SHBG está disminuida por la presencia de andrógenos.

La tasa de estradiol libre aumenta la SHBG circulante, con lo cual facilita su transporte, mientras que la tasa de testosterona libre disminuye la SHBG. Existe un fenómeno de equilibrio, u “homeostasis esteroidea”, entre los estrógenos y la testosterona, en la circulación general, causado por estas interacciones sobre la SHBG. Las proporciones de estradiol libre y unido no varían de modo significativo durante el ciclo menstrual; sin embargo, las diferencias en la unión pueden tener importancia clínica después de la menopausia (muchos virilismos están causados por alteraciones en este transporte), o en mujeres con función ovárica anormal relacionada con exceso de andrógenos.

Los valores de SHBG son el doble de altos en mujeres que en hombres, y hay varias situaciones en las cuales se puede encontrar alterado el nivel circulante de SHBG: el hipertiroidismo, el embarazo y la administración de estrógenos la aumentan, mientras que disminuye con el aumento de peso, corticoides, andrógenos, progestágenos, y resistencia periférica a la insulina.

2. La albúmina. Tiene menor afinidad que la SHBG para fijar esteroides, y con unión más laxa. Transporta el 20% del cortisol circulante, y entre el 10 y el 40% de los esteroides sexuales.

3. La α -feto-proteína. Durante el embarazo una fracción importante de los estrógenos se encuentra unida a ella; esto ha llevado a sugerir que puede tener un efecto protector sobre el feto.

4. La transcortina. También llamada CBG (corticosteroid binding globulin). Es una β -globulina, que tiene una gran afinidad por el cortisol y por los esteroides con grupos cetónicos en posición 21 y 3, y con doble enlace entre C₄ y C₅. Transporta el 70% del cortisol plasmático. El cortisol unido a las proteínas plasmáticas supone un 90% del cortisol circulante, y no puede abandonar el compartimento plasmático, por lo que no es biológicamente activo.

5. La proteína específica transportadora de progesterona. La progesterona es transportada ligada a una proteína específica. También parece ir asociada a la transcortina, por ser más afines bioquímicamente.

Un 1% de los esteroides circulan libres, sin unión a proteínas transportadoras, siendo ésta su forma activa. Los efectos dependen de la cantidad de hormonas libres.

A la hora de determinar las hormonas esteroideas, y sus metabolitos en sangre y orina, sólo se encuentran trazas de esteroides libres no reducidos en la orina, debido a su bajo índice de clarificación que, en parte, se debe a su fijación a proteínas plasmáticas.

1.3.2.4. Metabolismo y excreción.

Los esteroides no se almacenan en cantidades apreciables, sino que una vez que son secretados pasan a la circulación general, y se distribuyen por todos los tejidos corporales, siendo posteriormente destruidos en el hígado, principalmente. La concentración plasmática de hormonas esteroideas estaría en función de la diferencia neta entre las tasas de formación y secreción de dicha hormona, por la glándula endocrina, y las tasas de metabolismo en el hígado. La velocidad de recambio de estas hormonas es elevada, si se tiene en cuenta que la vida media de los esteroides oscila entre los 30 y 90 minutos.

El cuerpo humano convierte esas sustancias poco solubles en solución acuosa en otras mucho más solubles, de modo que así podemos transportarlas por la sangre y, tras ser metabolizadas, ser filtradas por el riñón para su posterior eliminación. Para inactivar y favorecer la eliminación de los esteroides el cuerpo los conjuga con ácido sulfúrico o glucurónico, en forma de sulfatos o de glucuronatos, por las enzimas sulfotransferasa y glucuronosiltransferasa, respectivamente. Estas conjugaciones, que aumentan la hidrosolubilidad de los esteroides, se realizan en la mucosa intestinal y a nivel hepático, y su excreción es

a través de la bilis y la orina. Así, los metabolitos de los esteroides activos son excretados como compuestos sulfo- y glucuro- conjugados.

Dos factores pueden aumentar o disminuir la concentración de una hormona en la sangre. Uno de ellos es la tasa de la secreción de la hormona en la sangre. La segunda es la tasa de eliminación de la hormona de la sangre, que se llama la *“tasa de aclaramiento metabólico”* (Guyton y Hall, 2008).

Las hormonas esteroideas son aclaradas de varias formas:

- Destrucción metabólica por los tejidos.
- Vinculándose con los tejidos.
- Excreción por el hígado mediante la bilis.
- Excreción por el riñón mediante la orina.

Las hormonas que se unen a las proteínas plasmáticas son aclaradas de la sangre mucho más lentamente y pueden permanecer en la circulación durante varias horas o incluso días. La vida media de las hormonas esteroideas adrenales en la circulación, por ejemplo, oscila entre 20 y 100 minutos (Guyton y Hall, 2008).

a) Estrógenos.

El hígado también conjuga los estrógenos para formar glucurónidos y sulfatos. Aproximadamente, la quinta parte de estos productos conjugados es eliminada por la bilis, y cantidades menores pasan a la orina. Existe una circulación enterohepática de los estrógenos, así los estrógenos eliminados por la bilis vuelven a ingresar en la circulación por el intestino y alcanzan, de nuevo, el hígado donde, según las necesidades del momento, pueden ser o bien inactivados (transformación de estradiol en estrona) o bien reactivados (transformación de estrona en estradiol, el estradiol es más activo). Así, hay una circulación de estrógenos a través del organismo: el ovario los forma, el hígado los destruye y/o, a veces, reactiva y el endometrio, donde también pueden destruirse o reactivarse

(Yen y cols., 2001). Por ello, el nivel sanguíneo de estrógenos, sobre todo en forma activa, no depende sólo de la producción ovárica, sino del comportamiento recíproco del endometrio y del hígado, y de su aclaramiento. La eliminación definitiva se hace por orina y heces.

Hasta 1954 se consideraban sólo 3 estrógenos urinarios: estrona, estradiol y estriol. Actualmente conocemos bastantes más catabolitos estrogénicos, así los principales formados por el metabolismo del anillo A son la 2- y la 4-hidroxiestrona, y del anillo D la 16 α -hidroxiestrona y el estriol (Mueck y cols., 2002). Los metabolitos del estradiol no son productos metabólicos inactivos destinados a la excreción. Mueck and Seeger (2007) sostienen que pueden intervenir en el mantenimiento de la homeostasis, en el sistema cardiovascular, y pueden influir en la carcinogénesis.

Los dos principales metabolitos hidroxilados de la estrona la 2-hidroxiestrona y la 16-hidroxiestrona (Bradlow y cols., 1996). Ambos metabolitos se producen por vías antagónicas y tienen propiedades muy diferentes. Así, la 2-hidroxiestrona es débilmente estrogénico y se ha sugerido que tiene propiedades anticancerígenas (Bradlow y cols., 1996); mientras que la 16-hidroxiestrona tiene mayores propiedades estrogénicas, habiéndose demostrado que sus formas covalentes pueden unirse a los receptores estrogénicos, pudiendo llegar a ser genotóxico (Telang y cols., 1992). Por lo tanto, se ha sugerido que la excreción urinaria de estos metabolitos puede ser utilizada como marcador del riesgo de cáncer de mama.

Los estrógenos circulantes pueden proceder de su producción directa o de la conversión periférica de andrógenos por la aromatización. Una vez que los estrógenos llegan al hígado sufren una serie de transformaciones (pueden producirse también en otras partes del cuerpo), como es la conversión en un estrógeno casi totalmente inactivo, el estriol y, en consecuencia, se segregan cantidades moderadas hacia el intestino (Yen y cols., 2001). La disminución de las

funciones hepáticas, en realidad, aumentan la actividad de los estrógenos en el cuerpo, ocasionando a veces hiperestrogenismo.

Las vías que les llevan a estriol pueden ser las siguientes:

1. El 17 β -estradiol se convierte en estrona por acción de la 17 β -HSD (Narasaka y cols., 2000), siendo ésta una reacción de interconversión (Mueck y cols., 2002; Jiménez y cols., 2006). Parte de la estrona reingresa a la circulación, sin embargo, la mayor parte de ella se hidroliza mediante la acción de la 16 α -hidroxilasa, se convierte en 16 α -hidroxiestrone, que puede ser convertida a estriol por la acción de la 17 β -HSD. Estos dos son los principales metabolitos formados por la hidroxilación del anillo D.

La estrona también puede metabolizarse a 2-hidroxiestrone y 2-metoxiestrone (llamados catecolestrógenos por su semejanza estructural con las catecolaminas).

2. El 17 β -estradiol puede convertirse en estriol por la acción de la 16 α -hidroxilasa. El estriol se convierte principalmente en estriol 3-sulfato-16-glucurónido antes de su excreción por el riñón.

La excreción de estrógenos en la orina de la mujer normal, en las 24 horas, oscila entre 20 y 80 microgramos (μg), de los cuales la mayoría están en forma de estriol, y sólo una proporción menor en forma de estradiol y de estrona. Las tasas de estrógenos totales recogidos oscilan desde un mínimo de 3-20 $\mu\text{g}/\text{día}$, en la primera semana del ciclo, hasta un máximo periovulatorio de 30-150 $\mu\text{g}/\text{día}$, siendo el pico postovulatorio de 15-100 $\mu\text{g}/\text{día}$.

b) Progestágenos

Los progestágenos, al igual que los estrógenos, aparecen rápidamente en la bilis en sus formas conjugadas, entrando en el tracto gastrointestinal y siendo

reabsorbidos seguidamente por el sistema portal, de nuevo, hacia el hígado, aumentando su vida media y actividad.

La progesterona sintetizada en el ovario desaparece rápidamente de la circulación, ya que su vida media es de solamente 5 minutos. Es captada en el hígado, donde se reduce a pregnandiol por la acción de las enzimas 5-reductasa y 20-reductasa. El pregnandiol se conjuga con ácido glucurónico y el pregnandiol glucurónido es el principal metabolito de la progesterona hallado en orina y cuya determinación tiene importante significado clínico para diagnóstico de la ovulación y de embarazo. Otro metabolito importante de la progesterona es la 20 α -hidroxiprogesterona, que posee solamente un quinto de la actividad biológica de su precursor.

La hidroxilación en el carbono 17 de la progesterona por la 17 α -hidroxilasa da lugar a la 17 α -OH-progesterona. Es un paso previo a su transformación, dentro del ovario, en andrógenos y estrógenos, y su desintegración en el hígado, por el mismo mecanismo bioquímico anterior, dando como metabolito el pregnantriol, que es un metabolito típicamente adrenal y representa la actividad gestágena de la adrenal, pero no del ovario.

El pregnandiol y el pregnantriol se forman, en su mayoría, en el hígado. El pregnandiol es, prácticamente, equimolecular con la progesterona, por lo que se creía que 1 mg de éste excretado por la orina significa 1 mg de progesterona metabolizado. Metcalf and Livesey (1988) consideraron que las tasas de excreción de pregnandiol igualan los niveles de progesterona en plasma, pero no es así ya que se ha demostrado que parte de la progesterona se destruye por el hígado sin dar lugar a pregnandiol, y que otra parte se excreta directamente por la bilis. Sólo un 40% de la cantidad total metabolizada de progesterona va a parar directamente a la orina en forma de pregnandiol. Otro 40% se elimina, también por la orina, en forma de pregnantriol y prenandiolona, y el 20% restante se elimina por la bilis (Yen y cols., 2001).

Como en la suprarrenal se produce gran cantidad de 17α -OH-progesterona como precursora de la formación de corticoides, el pregnantriol que aparece en pequeñas cantidades en la orina normal es de origen cortical. El pregnantriol tendrá valores urinarios elevados en caso de déficits enzimáticos (21-hidroxilasa y 11β -hidroxilasa) que dificulten la síntesis de corticoides (Yen y cols., 2001).

c) Glucocorticoides

La vida media del cortisol es, aproximadamente, de 80 minutos. Se degrada en el hígado por reducción del anillo A y del grupo cetónico en posición 3. Puede conjugarse en forma de sulfatos y glucuronatos, lo que hace que sea más hidrosoluble, que disminuya su afinidad por la transcortina y que se excrete en orina más rápidamente. El cortisol circulante se encuentra en equilibrio con su análogo 11-ceto, la cortisona. La enzima responsable de esta transformación reversible es la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSD) (Tsilchorozidou y cols., 2003), que se encuentra distribuida por todos los tejidos, fundamentalmente en el hígado. La actividad biológica de la cortisona depende de su conversión a cortisol.

Los glucocorticoides son inactivados por reducción a sus tetrahydroderivados, los 17-hidroxicorticosteroides (17-OHCS), el THF (tetrahydrocortisol) y la THE (tetrahydrocortisona), derivados del cortisol y cortisona, respectivamente. Tanto los corticosteroides libres como los conjugados son excretados al intestino con la bilis, y en parte son reabsorbidos en él pasando a la circulación enterohepática. En el riñón tiene lugar, finalmente, la excreción de los corticosteroides libres, y en particular de los conjugados, aunque hay cierta reabsorción tubular (Koolman, 2005). La eliminación tiene lugar por la orina. La concentración de cortisol libre en orina es muy baja, debido a que se reabsorbe con facilidad en el túbulo renal.

Los glucocorticoides aparecen en la orina como excedentes de un ciclo completo de formación, siendo la progesterona el precursor de todos los corticoides. Una falta de 21 α -hidroxilasa impide a la misma transformarse en corticoides, causando un aumento de secreción de ACTH en la adenohipófisis. La ACTH continúa acelerando la transformación de colesterol en pregnenolona, el metabolismo adrenal se desvía, hay una falta de formación de cortisol, produciéndose numerosos catabolitos androgénicos, 17-cetosteroides (17-CS), que son el origen del Síndrome Adrenogenital (Yen y cols., 2001).

d) Andrógenos

Se metabolizan principalmente en el hígado, aunque también intervienen los riñones. La mayor parte de los andrógenos, como ya se ha dicho, sufren a nivel ovárico y en el tejido adiposo, una conversión en estrógenos. Además, los precursores androgénicos como androstenodiona y DHEA pueden convertirse en testosterona y en DHT, el más potente andrógeno natural a nivel periférico (Labrie y cols., 1998). Leder y cols., (2001) califican a la androstenodiona como el mayor precursor de la testosterona.

La mayoría de los andrógenos se excretan en la orina como 17-CS (andrógenos con un grupo cetónico en el carbono 17), productos que, en gran parte, se derivan de la degradación de la testosterona, y de los cuales el más importante es la androsterona. Otros 17-CS son la DHEA, la androstenodiona, y la eticolanolona. Los 17-CS no dan un indicio fiel de la función androgénica, pues hay 17-CS con nula, o muy débil, función androgénica. En la orina de la mujer se eliminan de 7 a 12 mg diarios de 17-CS (Yen y cols., 2001).

La 5 α -reductasa transforma la testosterona en 5 α -dihidrotestosterona (DHT), que es la forma más activa en ciertos tejidos periféricos. En las mujeres la DHT es derivada principalmente de la androstenodiona, y en poca cantidad a partir de la DHEA. La DHT es reducida por la 3 α -ceterreductasa a 3 α -androstanodiol, que es relativamente inactivo, y por la 3 β -ceterreductasa a 3 β -

androstano diol, que son conjugados por al ácido glucurónico, principalmente, y eliminados por orina (Labrie y cols., 2006).

La estimación plasmática y urinaria de la testosterona es un índice bastante real de la función androgénica en el organismo. Pero, en estudios recientes, se constata que la medición de glucurónidos de androsterona y androstano diol son índices que podrían identificar casos de verdadera deficiencia de andrógenos en mujeres pre y postmenopáusicas, y dar la oportunidad de ofrecer una apropiada terapia de andrógenos (Labrie y cols., 2006). La androsterona y la etiocolanolona se derivan de la testosterona por una trasposición del grupo cetónico y alcohólico, y por una saturación total de los anillos. La etiocolanolona es un isómero reducido 5-beta de la androsterona.

La epitestosterona (ET) ha sido considerada como un epímero inactivo de la 17 α -testosterona y un metabolito esteroideo natural. En humanos, los dos andrógenos son excretados principalmente como glucuroconjugados, y la relación glucurónico de Testosterona/glucurónico de Epitestosterona (TG/ETG), usada para determinar el abuso ilícito de testosterona por atletas masculinos, indica las concentraciones relativas de los mismos (Sten y cols., 2009). Si esta relación excede de 4 es considerada como sospechosa de administración de testosterona, sin embargo, Strahm y cols. (2009) concluyeron que un umbral único, y poco específico, para evidenciar el uso indebido de la testosterona no es el más adecuado para este propósito, debido a variabilidades interindividuales en función de la etnicidad del atleta. Consideran que el pasaporte endocrinológico de un atleta, consistente en un seguimiento longitudinal conjuntamente con la etnicidad, y/o el genotipo, realzaría fuertemente la detección del abuso de testosterona.

En estudios en animales, ha sido presentada evidencia científica contradictoria para la epitestosterona como un posible antiandrógeno. Mientras que Nuck y Lucky (1987) la encontraron efectiva como inhibidor del receptor de andrógenos, Stárka y cols. (1989) la consideraron como un débil antiandrógeno,

en el sentido de desplazar a los andrógenos de sus receptores. Han coincidido en considerarla como un eficiente inhibidor de la 5 α -reductasa.

En cuanto al metabolismo de la DHEA, por la acción de la 16 α -hidroxilasa, puede ser convertida en 16 α -OH-DHEA, y ésta a su vez, puede ser convertida en 16 α -OH-Androstenodiona por la acción de la 3 β -HSD y de la $\Delta^{5,4}$ -isomerasa. La 16 α -OH-Androstenodiona puede ser convertida en estriol mediante 2 hidrogenaciones, por la acción de la 3 β -HSD y de la 17 β -HSD, y por la aromatización de su anillo A. 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 (Labrie, 2010).

En el ovario hay una estrecha relación entre las concentraciones circulantes de DHEAS y testosterona. Tras la entrada de DHEA al folículo es convertida a DHEAS, y ésta a su vez, a androstenodiona y testosterona. La enzima dehidroepiandrosterona sulfotransferasa cataliza la sulfonación de la DHEA a la biológicamente inactiva DHEAS (Narasaka y cols., 2000). De manera inversa la DHEAS puede ser convertida a DHEA por medio de una reacción de hidrólisis. El metabolismo de la DHEAS es lento, manteniendo así unas concentraciones relativamente estables de DHEA. Ambas, DHEA y DHEAS, pueden metabolizarse por hidroxilaciones en los carbonos 7 y 16, o por la transformación del grupo cetónico a hidroxilo en el carbono 17. Los metabolitos pueden conjugarse con el ácido glucurónico, aunque existe una gran proporción en forma de sulfatos (Yen y cols., 2001). Los compuestos en forma de sulfatos tienen una vida media en el plasma más larga, debido a que se unen débilmente a las proteínas plasmáticas, y no se filtran libremente por el glomérulo renal, como los glucuronatos.

1.3.2.5. Regulación.

Destacamos dos glándulas que tienen un papel fundamental en la regulación de la secreción de hormonas esteroideas: el hipotálamo, situado en la

base del cerebro, y la hipófisis, que es una pequeña glándula endocrina ubicada bajo el hipotálamo, que dinamiza la producción hormonal de los ovarios.

Se puede considerar el hipotálamo como el centro nervioso director y controlador de todas las secreciones endocrinas; un “reloj” neuronal localizado en él se activa a intervalos regulares, lo cual produce la liberación periódica de neurohormonas que son conducidas a la hipófisis. Éstas estimulan a la hipófisis para la secreción de hormonas trópicas (Goodman y Gilman, 2006). El control hipotalámico es cíclico en la mujer y constante en el hombre. Así, la hipófisis de la mujer no segrega cíclicamente, sino que libera periódicamente sus hormonas a la sangre. El ciclo hipofisario no está en la secreción, sino en la liberación.

Destacamos 2 neurohormonas:

1. Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Regula la liberación, desde la hipófisis, de las gonadotropinas o estimulantes de las gónadas, y son la LH y la FSH (Denenberg, 1995). La FSH estimula el crecimiento folicular, y se regula por los estrógenos y la inhibina. La LH estimula la ovulación y la formación del cuerpo lúteo, y se regula por los estrógenos y la progesterona.

Dado que la liberación de la GnRH es intermitente, la liberación de FSH y LH es pulsátil (esencial en la conservación de ciclos menstruales ovulatorios normales) según está determinado por el generador hipotalámico de impulsos de GnRH (Knobil, 1981; Wilson y cols., 1984). La liberación de la GnRH puede afectar y verse afectada por muchos factores.

La progesterona y los estrógenos ejercen regulación mediante retroalimentación sobre hipófisis e hipotálamo, desencadenando un mecanismo de autocontrol por liberación o inhibición de la GnRH. La mayor parte del ciclo menstrual existe un feedback negativo, en el cual una elevada concentración de estrógenos, o igualmente una elevada concentración de progesterona (en la presencia de estrógenos), ejercen un efecto inhibitorio en la liberación de la GnRH, por tanto una disminución en la secreción de las gonadotropinas, lo que

resulta en una menor concentración de estrógenos y progesterona (Goodman y Gilman, 2006). En la fase folicular tardía (días 12 a 14) el aumento en las concentraciones de estrógenos, conocido como el aumento de estradiol previo a la ovulación, puede estimular a las neuronas del hipotálamo que segregan GnRH, como respuesta a la GnRH las células de la adenohipófisis segregan más LH, y también, aunque en menor grado, FSH. Este feedback positivo en la secreción de LH y FSH induce el aumento en la LH, que provoca la ovulación (Goodman y Gilman, 2006).

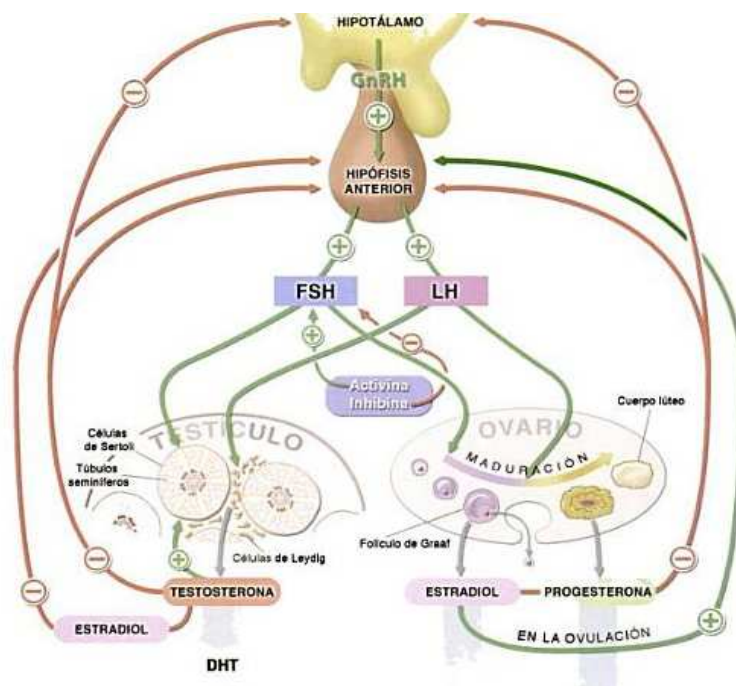


Ilustración 11. Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (Mendoza, 2008).

2. Hormona liberadora de corticotropina (CRH).

Regula la liberación de la ACTH (adrenocorticotropa), que estimula a la corteza adrenal para que ésta secrete sus hormonas, entre ellas, los andrógenos suprarrenales (Goto y cols., 2006).

La ACTH estimula la formación de esteroides sexuales y cortisol en la corteza adrenal. La respuesta de las células suprarrenales a la ACTH está modulada por los propios esteroides suprarrenales, y por las catecolaminas de la

médula. Bajo su acción aumenta la enzima 3β -HSD en las mitocondrias del tejido adrenal. También activa a la enzima desmolasa, que interviene en el paso de colesterol a pregnenolona. Si los niveles de cortisol plasmático se incrementasen considerablemente se produciría un mecanismo de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo, para disminuir la formación de CRH, y sobre la hipófisis, para disminuir la formación de ACTH (Goodman y Gilman, 2006). El ritmo de secreción del cortisol se encuentra incrementado durante la mañana, presenta un ritmo cíclico de secreción durante las 24 horas.

La regulación de la secreción de andrógenos necesita de la estimulación de la adrenal, por la ACTH, y del ovario, por la LH, junto con mecanismos paracrinos intraglandulares y autocrinos (Burger, 2002).

Sobre los mecanismos que regulan la secreción de la DHEA se han postulado diversos factores, tales como los genéticos, su relación con la ACTH, y otros péptidos intra y extra adrenales, citoquinas, etc. Bajo condiciones ambientales similares, se han demostrado variaciones importantes en individuos en cuanto al patrón de producción y metabolismo de la DHEA, concluyendo que existen factores genéticos en su producción (Goodman y Gilman, 2006). 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. Se han propuesto reguladores intra adrenales tales como la actividad de la sulfotransferasa en la zona reticular, el flujo sanguíneo 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 causan inhibición, *in vitro*, de la 3β -HSD, ocasionando aumento de las concentraciones de DHEA. Se han mencionado, además, 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, 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 (Goodman y Gilman, 2006).

1.3.3. Modificaciones en el perfil esteroideo con la menopausia.

Está bien establecido que las hormonas esteroideas juegan un papel importante en la fertilidad femenina. Los estrógenos y la progesterona representan las principales hormonas implicadas en los procesos de maduración de ovocitos (Loutradis y cols., 2008).

En mujeres premenopáusicas, las células granulosas del ovario son las principales fuentes de síntesis de estrógenos, a pesar de los bajos niveles de aromatasa se expresan en el compartimento tecal del folículo. Durante el embarazo, los estrógenos son producidos en la placenta. Después de la menopausia, los estrógenos son sintetizados en tejidos extragonadales (Brodie y cols., 2000; Labrie, 2010).

Durante la primera etapa de diferenciación folicular, los andrógenos actúan como un potenciador de la FSH. Conforme avanza la diferenciación folicular, este efecto disminuye y los andrógenos son utilizados principalmente como un sustrato para la síntesis de estrógenos en virtud del aumento de la estimulación de FSH y LH. Estos dos acontecimientos están mediados por los receptores de andrógenos y la aromatasa P_{450} , respectivamente (Tetsuka y cols., 1997).

En mujeres con menopausia, la alteración de la interacción entre las hormonas estimulantes del hipotálamo, la hipófisis anterior y las gónadas disminuye la producción de estradiol por los ovarios, lo que produce el cese permanente de la menstruación (McArdle y cols., 2004).

Después de la menopausia, la grasa subcutánea es responsable de la síntesis de la mayor parte de los estrógenos circulantes, con una correlación clara entre estradiol plasmático e índice de masa corporal (Díaz, 2004). En las mujeres postmenopáusicas, se ha demostrado que los altos niveles de androgenicidad se

asocia con niveles de lípidos desfavorables, pero los niveles de SHBG altos han demostrado estar asociados con perfiles favorables de lípidos (Yasui y cols., 2008).

Las hormonas esteroideas sexuales juegan un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea en los hombres y las mujeres, pero la fracción activa es la que circula no ligada a la SHBG. La SHBG aumenta con la edad avanzada en los hombres y conduce a una reducción de los niveles séricos de testosterona libre y estradiol, lo que puede afectar a continuación el recambio óseo, la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas (Legrand y cols., 2001; Lormeau y cols., 2004; Tuck y cols., 2008). Durante la menopausia, la reducción natural en el ovario de la producción de estrógenos se asocia con una rápida pérdida de masa ósea en los primeros 4-8 años, cuando la tasa de resorción ósea comienza a superar la de formación, pudiendo llegar a perderse el 3% de la masa ósea cada año (Hadji, 2009).

1.3.4. Efectos del ejercicio físico en el perfil esteroideo.

El ejercicio físico constituye un modelo de estrés científicamente demostrado en multitud de estudios, estrés que no sólo abarca el plano fisiológico y bioquímico, sino también el psicosocial y el psicológico. En el caso de una actividad física regular, y de cierta intensidad, se pueden producir mecanismos adaptativos de carácter más o menos permanentes, así el sostenido condicionamiento físico en atletas altamente entrenados está asociado con una respuesta disminuida al ejercicio del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, y éstos exhiben un hipercortisolismo leve crónico basal, que puede ser un cambio adaptativo al ejercicio crónico (Mastorakos y cols., 2005).

Hoy día, con la excepción de los efectos beneficiosos del ejercicio, está aumentando la incidencia de las repercusiones a corto y largo plazo del ejercicio, especialmente concernientes a la mujer deportista, que muchos autores describen como “disfunción reproductiva de la mujer por ejercicio”. Refiriéndose a las alteraciones del eje hipotálamo-pituitario-ovárico por el ejercicio físico, son

muchos los autores que intentan esclarecer los fenómenos de disfunción menstrual relacionados con las hormonas sexuales típicamente femeninas, como la progesterona y los estrógenos (Morris y cols., 1999; Morris y Wark, 2001; De Souza, 2003), y con las hormonas sexuales androgénicas (Madelenat y cols., 1997; Warren and Shantha, 2000; Rickenlund y cols., 2004). El ejercicio puede llevar a una función ovárica alterada que puede incluir oligomenorrea, amenorrea, falta de ovulación e infertilidad (De Souza, 2003; Rickenlund y cols., 2004; Mastorakos y cols., 2005).

En definitiva, el ejercicio físico produce una activación del eje hipotálamo-pituitario-ovárico (Van Eenoo y cols., 2001) con una producción hormonal alterada (Bosco y cols., 2000; Häkkinen y cols., 2000; Warren and Shantha, 2000; Zhou y cols., 2000). Así, esta producción hormonal alterada es especialmente relevante en el grupo de las hormonas esteroideas, ya que el estrés provocado por el ejercicio físico puede alterar la liberación de los factores liberadores hipotalámicos, GnRH y CRH, y en consecuencia, alterar la síntesis pituitaria de las gonadotropinas (FSH y LH) y de la ACTH, que actúan respectivamente sobre el ovario y la glándula adrenal regulando la síntesis de las hormonas esteroideas (Warren and Shantha, 2000; Traustadottir y cols., 2004).

De todas las razones posibles que expliquen la relación entre estas disfunciones y el ejercicio físico, y teniendo en cuenta la regulación del eje hipotálamo-pituitario-ovárico, podemos citar: a) Entrenamientos demasiado intensos (parece ser que los niveles basales de FSH en las mujeres entrenadas son normales, pero las concentraciones de LH pueden ser menores, y las pulsaciones de LH reducidas en las mujeres con menstruaciones normales después de un entrenamiento intenso), b) Hacer dietas con poca grasa; dietas muy ricas en fibra durante el proceso de entrenamiento y c) Composición corporal (según la teoría de Frisch y McArthur (1974) hay un porcentaje crítico de grasa corporal para el inicio de la pubertad (17%), y para el mantenimiento de ciclos regulares (22%).

También parece demostrado que la actividad física produce una activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, como han confirmado estudios muy recientes (Goldstein y Kopin, 2007; Timón y cols., 2007). Es aceptado que la secreción de glucocorticoides (GCS) es una respuesta endocrina clásica antes situaciones de estrés (Sapolsky y cols., 2000; Traustadottir y cols., 2004). Los niveles de GCS aumentan agudamente en respuesta al estrés, que amenaza la homeostasis. Este aumento ha estado adscrito a la función fisiológica de realzar la resistencia del organismo (Munck y Guyre, 1986). Muchos autores consideran a los 17-OHCS, THF y THE, derivados del cortisol y cortisona, respectivamente, como los señalizadores del catabolismo celular, de la tasa de deterioro producido por el estrés, y de la activación del eje pituitario adrenal (Nishikaze, 1994, 1998; Nishikaze and Furuya, 1998; Kano y cols., 2001; Timón y cols., 2007).

Por el contrario, los andrógenos (testosterona, DHEA y androstenodiona) tienen una función claramente anabólica, y se considera a estas hormonas y, especialmente, a los 17-cetosteroides sulfatos (17-CS-S) como señalizadores de la “reparación y recuperación” del deterioro producido por situaciones de estrés (Nishikaze, 1993; Nishikaze and Furuya, 1998, 2000; Kano y cols., 2001). El estrés se asocia a valores disminuidos de la proporción 17-cetosteroides sulfatos/17-hidroxicorticosteroides (17-CS-S/17-OHCS), y la disminución del estrés está asociado con una restauración de esta proporción, resultando de un incremento lento en los 17-CS y una disminución en 17-OHCS (Furuya y cols., 1998).

El ejercicio de resistencia produce una significativa y aguda respuesta hormonal. Parece que esta respuesta hormonal es más crítica en el tejido de crecimiento, y remodelación, que en cambios crónicos en las concentraciones hormonales, así muchos estudios no han mostrado cambios significativos hormonales durante el entrenamiento de resistencia, a pesar de los incrementos en la fuerza e hipertrofia muscular. Las hormonas anabólicas como la testosterona, y la hormona del crecimiento, están elevadas durante los 15-30 minutos posteriores de ejercicio de resistencia cuando un estímulo adecuado está

presente. Los protocolos altos en volumen, moderados a altos en intensidad, con cortos intervalos de recuperación y movilizand o grandes masas musculares, tienden a producir mayores elevaciones hormonales (testosterona, GH, y cortisol) comparados con protocolos de bajo volumen, alta intensidad, y largos periodos de recuperación (Kraemer y Ratamess, 2005).

1.4. MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA.

1.4.1. Definición y clasificación.

Los minerales son nutrientes esenciales que permiten al organismo formar y mantener las estructuras corporales y regular los procesos metabólicos. Los minerales suponen el 6% de la composición corporal de un humano y junto con las vitaminas, forman el grupo denominado micronutrientes. Si nos referimos a la funcionalidad de los minerales como nutrientes, debemos mencionar que pueden cumplir una función estructural o una función de regulación del metabolismo. Debido a que se excretan a diario por el sudor, la orina y las heces, los minerales deben ser reemplazados a través de la alimentación (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Los organismos han desarrollado su bioquímica interna en estrecha relación con la composición del medio ambiente que les rodea. Los seres humanos, a diferencia de los procariontes y otros organismos inferiores, no son capaces de adaptarse fácilmente a cualquier cambio en la composición química de su entorno. Así, cambios en las concentraciones de elementos traza son de vital importancia, ya que el equilibrio homeostático de los elementos químicos en un organismo es el requisito básico de la buena salud. Este equilibrio está controlado por factores tales como la biodisponibilidad de un elemento, la capacidad de los tejidos u órganos para acumular y excretar dicho elemento y por las interacciones entre los diferentes elementos que pueden variar de antagónico a sinérgico dependiendo principalmente de su relación cuantitativa (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Los oligoelementos, tanto los de las funciones fisiológicas vitales, y los que no son esenciales desempeñan un papel fundamental en el desarrollo normal y la salud de los organismos. Sus funciones fundamentales son atribuidas normalmente a las funciones que cumplen en diversas metaloenzimas, como sucede con el Cu, Zn y Fe (Kleczkowski y cols., 2004).

Cada elemento exhibe un espectro de acciones que depende de la dosis y el estado nutricional del que lo recibe, así conforme se incrementan las cantidades administradas de elemento se provoca un aumento de la respuesta biológica hasta que se alcanza una meseta cuya anchura viene determinada por la capacidad homeostática (Underwood, 1977). Todos los elementos, incluyendo los que se consideran esenciales, pueden ejercer efectos tóxicos si están presentes por encima de un umbral de concentración crítica, mientras que, cuando un elemento esencial está presente en una cantidad por debajo de la requerida para el crecimiento normal y saludable, dicha deficiencia también se asocia con efectos adversos para la salud (Delves y cols., 1982; Savory y cols., 1992).

Para cada elemento podrían diferenciarse unas áreas o niveles de sus efectos. Estas áreas serían deficiencia, concentraciones fisiológicas y concentraciones tóxicas (Underwood, 1977). El conocimiento de estas zonas tendría una gran utilidad pero la información que se tiene en la actualidad para algunos elementos resulta todavía insuficiente para delimitar con precisión las zonas de actividad.

Tabla 4. Consecuencias de la deficiencia y exceso de algunos elementos traza esenciales (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007)

Elemento	Deficiencia	Exceso
Co	Anemia, anorexia	Miocardiopatías, defectos medulares, exceso glóbulos rojos
Cu	Anemia y daños tisulares	Hepatitis, hemólisis, hiperglucemia
Cr	Alteraciones metabolismo glucosa, hiperlipidemia	Lesiones en piel y mucosa intestinal, edema pulmonar y cáncer pulmón
F	Pérdidas dentales, retraso crecimiento	Fluorosis, manchas dentales
Fe	Anemia	Siderosis, hemocromatosis, fallo cardiaco
I	Gota, fallo función neurológica	Hipertiroidismo
Li	Depresión	Daños sistema nervioso central, efectos cardiovasculares y renales
Mo	Queratosis, retraso crecimiento	Molibdenosis, defectos metabolismo del cobre, diarrea
Mn	Deformidades esqueléticas y cartilaginosas	Manganismo, desórdenes neurológicos, cirrosis hepática
Se	Miopatía cardiaca, osteoartrosis, daños membrana	Selenosis, daños hepáticos y renales, toxicidad fetal y cáncer
V	Daños dentales	Alteraciones nerviosas
Zn	Anorexia, anemia, queratosis	Anemia, lesiones tisulares

Tabla 5. Consecuencias del exceso de algunos elementos traza no esenciales (Kabata-Pendias y Mukherjee,2007)

Elemento	Síntomas toxicidad
Al	Osteomalacia, neurotoxicidad, demencia, Alzheimer
As	Desórdenes sistema nervioso, fallo renal y hepático, estrés tracto intestinal, anemia, cáncer piel
Be	Beriliosis, neumonitis, cáncer
Cd	Cardiomiopatías, daño renal y hepático, gastroenteritis, neumonitis, osteomalacia, cáncer
Hg	Desórdenes sistemas gástrico y nervioso, daño renal y pulmonar, potente teratógeno
Pb	Desórdenes sistema nervioso, efectos hematológicos, daño renal, estrés tracto intestinal, hipertensión
Ni	Daños gástricos, renales y hepáticos, efectos neurológicos, enfisema y cáncer de pulmón

Siguiendo un **criterio cuantitativo**, en función de las cantidades requeridas por el organismo, los minerales se agrupan en dos categorías:

- a) Elementos mayoritarios: minerales macronutrientes o macroelementos.
- b) Elementos traza: elementos minoritarios, oligoelementos.

De esta forma, se define un **elemento traza** como aquel que representa unos ingresos dietéticos menos del 0,01% de la masa corporal o aquel que precisa unos ingresos dietéticos inferiores a 100 mg/día (Schroeder, 1971). Oficialmente, se ha propuesto que el término “traza” debe referirse al contenido relativo de elementos de no más de 100 ppm en suero o plasma (100 mg/L) (IUPAC, 1975).

Por otro lado, considerando el término esencialidad, podemos clasificar los elementos siguiendo un **criterio cualitativo**, según su necesidad. Así se pasa a hablar de elementos esenciales, posiblemente esenciales y no esenciales, o elementos tóxicos cuando resulten perjudiciales para la materia viva.

Al combinar criterios cuantitativos y cualitativos encontramos la clasificación propuesta por Parsons y Barbosa (2007), en la que se diferencian elementos esenciales, divididos en macro y oligoelementos, elementos tóxicos y elementos con utilidad terapéutica.

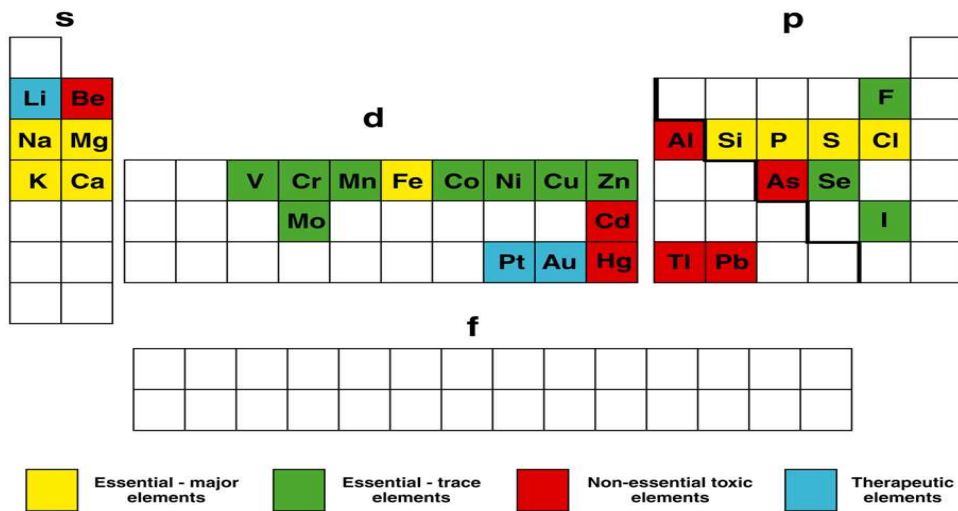


Ilustración 12. Elementos con relevancia clínica o importancia para la salud pública (Parsons y Barbosa, 2007)

En nuestro trabajo, utilizaremos criterios cualitativos y cuantitativos para clasificar los diferentes minerales y elementos traza, basándonos en las clasificaciones propuestas por Kabata-Pendias y Mukherjee (2007) y Parsons y Barbosa (2007). Se indican en **negrita** los elementos que han sido incluidos en el presente trabajo para su estudio (Tabla 6).

Tabla 6. Elementos con interés para el ser humano. (A partir de Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007; Parsons y Barbosa, 2007)	
Macroelementos esenciales	Mg, Si, P, Na, K, Ca, Fe, S, Cl
Elementos traza esenciales	
Probadas funciones de esencialidad	As, B, Br, Co, Cr, Cu, F, Li, Mn, Mo, Se, I, Zn
Con función esencial sospechada, pero con un mecanismo de acción desconocido.	Ni, Sr, Sn, V
Elementos tóxicos	Al, Be, Bi, Cd, Hg, Nb, Pb, Re, Te, Ti, Tl, U, W
Otros elementos	Cs, Rb, Sb

(Nota: aparecen en **negrita** aquellos elementos analizados en el presente estudio.)

1.4.2. Niveles de referencia en la población humana.

La mayoría de los estudios que determinan niveles de macroelementos o elementos traza se basan en el análisis de sangre, suero o plasma, y/o muestras de orina. Sin embargo, la elección de la modelo adecuado depende de varios factores, tales como toxicocinética (tiempo de aparición y tiempo de residencia de los parámetros biológicos), el carácter más o menos invasivo del procedimiento de recogida de muestras y el potencial de contaminación de las muestras (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Los niveles de referencia de diferentes elementos traza en matrices humanas, sangre y orina, se han establecido en diversos países y localizaciones geográficas (Heitland y Köster, 2006). Algunos de estos estudios establecen niveles de referencia de elementos tóxicos o cancerígenos como el arsénico, el cromo, el níquel o el plomo (Milton y cols., 2001), esenciales como el selenio, cobre, molibdeno o el zinc (Milton y cols., 2001; Chen y cols., 2002; Heitland y Köster, 2004). Al intentar encontrar datos de niveles de referencia de la excreción urinaria, encontramos que para algunos elementos (selenio, cobre, zinc y plomo) los rangos de excreción urinaria en humanos han sido ampliamente estudiados, sin embargo en el caso de otros, como es el caso del berilio, vanadio, bismuto o wolframio, también relevantes para la salud humana, no se han establecido niveles de referencia. Si tratamos de encontrar en la bibliografía datos sobre los niveles de referencia de minerales de mujeres, ya sean pre o postmenopáusicas, los resultados no son satisfactorios, puesto que existe muy poca bibliografía al respecto (Vahter y cols., 2004, 2007).

A algunos elementos se les ha dedicado un gran número de trabajos en los que se analizan sus funciones así como los niveles de referencia en diferentes poblaciones, pero por otro lado, existen elementos sobre los que apenas se encuentra bibliografía, desconociéndose incluso su función en el organismo o si realmente son tóxicos o no para los humanos, como es el caso del niobio y del titanio.

Algunos estudios han intentado diferenciar los niveles de excreción urinaria entre géneros (Zeiner y cols., 2006), comparando los resultados obtenidos en hombres y por mujeres, observándose diferencias significativas en los niveles de aluminio (mayor en hombres), cobalto (mayor en mujeres), niobio (mayor en mujeres), níquel (mayor en mujeres) y platino (mayor en mujeres), sin encontrarse diferencias entre los distintos grupos de edad, por lo que deberían realizarse estudios con mayor número de participantes para constatar la existencia o no de diferencias en la excreción urinaria en función de la edad.

1.4.3. Importancia de los minerales y elementos traza para la salud humana.

Conforme se incrementa el conocimiento disponible sobre los elementos traza, su influencia para la salud humana y las funciones en las que se ven involucrados, va aumentando el número de elementos incluidos en las listas de nutrientes recomendados, indicándose la ingesta deseable para cada uno de ellos. Aún así, no se conocen las recomendaciones dietéticas para una gran mayoría de elementos traza, puesto que aún se desconocen con exactitud sus funciones en el organismo humano.

Del mismo modo, no solo es necesario identificar las necesidades nutricionales para cada elemento, sino también las concentraciones toxicológicas, a partir de las cuales, los elevados niveles de un elemento en cuestión reportan un daño al individuo.

Tabla 7. Valores de referencia nutricionales y toxicológicos para adultos (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007)

Elemento	Valor nutricional (consumo más bajo)	Valor toxicológico (niveles más altos)
Cu (mg)	0,6	10-35
Mo (µg)	17,5	600
Se (µg)	20	150-300
Zn (mg)	4-5	25-60

En el organismo humano, los elementos traza pueden cumplir diversas funciones biológicas, entre las que podemos señalar (Harper, 1978):

- Participar directamente en la catálisis.
- Combinarse con el sustrato para formar un complejo metal-sustrato sobre el que actúa el enzima.
- Combinarse y formar una metaloenzima que se une al sustrato formando un complejo metal-enzima-sustrato.
- Mantener la estructura cuaternaria (disposición espacial de las distintas cadenas polipeptídicas). A estos mecanismos deben añadirse las amplias modificaciones de la estructura terciaria de un elemento como el hierro provoca en la hemoglobina.

Podríamos decir que el principal papel biológico de los oligoelementos se debe a su capacidad de actuar como cofactores de enzimas. Para comprender la importancia de los oligoelementos como cofactores, diremos que, por ejemplo, el zinc es cofactor de más de 200 enzimas, interviniendo en funciones tan dispares como la modulación de los linfocitos T-Helper, la síntesis de ácidos nucleico, la glucólisis, la síntesis del grupo hemo, el metabolismo de la insulina o la síntesis del ácido araquidónico (Jomova y Valko, 2011). De la misma forma se podría ir describiendo el papel biológico de cada uno de los demás oligoelementos, comprobando en todos ellos algo importante: la diversidad de funciones en las que participa. Por esta razón, terapéuticamente, un mismo oligoelemento se va a poder utilizar en el tratamiento de patologías muy dispares. Por poner algún ejemplo, el manganeso puede intervenir en el tratamiento del asma, de la hipertensión arterial o de la migraña (Brandi y cols., 2004), existiendo para ello una razón lógica desde el punto de vista bioquímico.

1.4.3.1. Generalidades sobre el metabolismo de los elementos traza.

Existen diferentes vías de absorción de los elementos traza, las principales son: la inhalatoria, la dérmica y la digestiva, otras menos frecuentes como la hemodiálisis/prótesis metálicas y mediante la transferencia placentaria y la leche materna. El lugar principal de absorción de los elementos traza es el intestino delgado proximal desconociéndose aún los mecanismos precisos por los que los elementos traza son captados por el enterocito (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Una vez absorbidos, los metales son transportados hasta los fluidos celulares donde ejercen su efecto. Se observan diferentes comportamientos de los elementos en cuanto a su transporte, pudiéndose señalar tres medios de transporte predominantes: unido a proteínas, unido a aminoácidos y pequeños complejos o de manera libre o iónica.

Una vez absorbidos, todos los elementos traza deben experimentar alguna transformación química antes de que puedan ejercer sus efectos biológicos. Esto implica algún cambio de la esfera de coordinación o del estado de oxidación, pero en todos los casos resulta una unión específica para el transporte de sustancias que dirigen los elementos hacia sus órganos o tejidos diana y la síntesis de los elementos en el medio ambiente químico de su sitio de acción (Shenkin, 1988). En general, estas transformaciones no son limitantes, excepto en circunstancias especiales: diferentes alteraciones del metabolismo energético e interacciones dentro del organismo con exceso de elementos competidores pueden desajustar estos procesos.

El cuerpo humano posee un sistema de control homeostático muy efectivo para ciertos minerales (Shenkin, 1988). Cuando se presenta una deficiencia, el cuerpo absorbe más mineral proveniente de los alimentos en el intestino y excreta menos a través de las rutas de eliminación como la orina. Cuando se consume un exceso sucede lo contrario; se absorbe menos y se excreta más. Por otro lado, el cuerpo tiene una capacidad limitada de excretar ciertos minerales, de manera que el consumo excesivo puede sobrepasar estos sistemas

naturales de control y causar ciertos problemas de salud, aun en dosis relativamente bajas.

Los efectos de las hormonas sobre la homeostasis de los elementos, tanto mayoritarios como traza, no están bien documentados, con excepción de los efectos de la aldosterona sobre el sodio y el potasio y de la parathormona y calcitonina sobre el calcio.

La posterior distribución depende de la facilidad con que atraviesen las membranas (Shenkin, 1988). Como ocurre con la absorción, su comportamiento durante el transporte, la distribución o la acumulación es diferente según se trate de metal elemental o de sus derivados orgánicos o inorgánicos.

Al igual que ocurre con la distribución, no existe un patrón específico para la excreción de los elementos traza (Shenkin, 1988). La excreción urinaria, siendo la menos influida para la mayoría de ellos, puede verse mediada por el estrés. El deporte también influye sobre la eliminación de elementos traza por esta vía (Llerena y cols., 2012).

La excreción de la mayoría de los elementos metálicos y sus compuestos, se produce fundamentalmente por el riñón y el tracto intestinal. Esta eliminación está condicionada por las propiedades anatómico-fisiológicas de los tejidos de excreción.

La eliminación renal es la más frecuente y está en función de las especies metálicas en circulación y de su hidrosolubilidad. La eliminación a través del tracto gastrointestinal se produce por la bilis, mediante el glutatión o la metalotionina. Existen otras vías de eliminación como el pelo, las uñas y pulmón. Los metales son además eliminados por el sudor, la saliva y el aliento.

El efecto tóxico de los metales generalmente resulta de la interacción del ión metálico libre con la membrana celular o con diversas enzimas, produciendo alteraciones de la estructura o de la función celular (Escanero, 1998).

Diversos son los factores que modifican la toxicidad de los metales: la edad, la dieta, las interacciones y exposiciones simultáneas a otros metales. Así, las personas con edades extremas, niños y ancianos, son más susceptibles a los efectos tóxicos de los metales (Vahter y cols., 2007).

Otros factores que pueden influir en la toxicidad de los metales son algunos relacionados con el estilo de vida (Kristiansen y cols., 1997). Así, el consumo de bebidas alcohólicas o el hábito de fumar pueden influir indirectamente sobre la toxicidad. Por una parte, el humo del cigarrillo puede contener metales tóxicos como el cadmio (Talio y cols., 2010), y su combustión puede producir efectos a nivel pulmonar. La ingestión de bebidas alcohólicas puede influir indirectamente sobre la toxicidad por alteración de la dieta con disminución de los productos minerales esenciales (Kristiansen y cols., 1997).

1.4.3.2. Macroelementos esenciales.

1.4.3.2.1. Magnesio (Mg)

El magnesio es un mineral mayoritario, esencial para la función óptima de diversos procesos. El 65-70% del magnesio se encuentra en los huesos, constituyendo un reservorio de este elemento, al igual que el músculo. El resto se localiza en el interior de la células de los tejidos blandos donde participa en la utilización de la energía metabólica, y en menor proporción en el plasma (1,4-2,5 mg/dL). De este último, alrededor del 80% está ionizado y es difusible, el resto está ligado a proteínas séricas. Para que el magnesio penetre en las células es indispensable que exista piridoxina (B₆). Con la edad, el contenido en magnesio tiende a disminuir (Pérez Llamas, 2005), observándose una hipomagnesemia a nivel sérico en las mujeres postmenopáusicas, al reducirse estos niveles considerablemente desde la última menstruación (Grochans y cols., 2011).

Absorción metabolismo y excreción.

Las ingestas recomendadas de magnesio son de 350 mg/día para los varones, 300 mg/día para las mujeres, y unos 150 mg/día para los niños.

El magnesio de la dieta se absorbe por término medio en un 45%, concretamente en el intestino delgado y, en cierta proporción, en el estómago. La excreción de magnesio se lleva a cabo por vía fecal, urinaria y biliar. La excreción fecal es cuantitativamente la más importante. A través de la misma se elimina del 50 al 80% del total excretado. La filtración renal se estima en un 10% de los depósitos de magnesio del organismo excretándose solo un 4% del magnesio filtrado, por lo que existen mecanismos de reabsorción.

Funcionalidad del magnesio.

Una de las funciones principales del magnesio es actuar como cofactor enzimático en más de trescientas enzimas, que participan en el metabolismo de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos, en la síntesis de transportadores de hidrógeno y particularmente en todas las reacciones que envuelven la formación y uso del adenosín trifosfato (ATP) (Lukaski, 2000). Interviene como regulador en muchas funciones fisiológicas (neuromusculares, cardiovasculares, inmunológicas y hormonales) así como en el mantenimiento de la estabilidad de la membrana (Lukaski, 2000; Saris y cols., 2000; Lin y cols., 2002). Por tanto, el magnesio puede ser considerado como uno de los elementos más importantes para el rendimiento físico y el ejercicio.

Además, el magnesio juega un papel fundamental en el metabolismo óseo, ya que entre el magnesio y el calcio existe una estrecha relación, al formar ambos parte de la estructura mineral. El magnesio regula la osificación al ser imprescindible para que el calcio se fije adecuadamente, influyendo así en el metabolismo óseo y ayudando a prevenir la fragilidad ósea (Sojka y Weaver,

1995). Además, regula el nivel de calcio por acción indirecta sobre la glándula paratiroidea.

En los tejidos blandos, el magnesio participa en la contracción muscular, en la producción hormonal y transmisión de los impulsos nerviosos. Es importante en la excitabilidad muscular; al igual que el calcio. Estimula la contracción de la fibra muscular lisa. El magnesio también ayuda a bloquear algunas de las acciones del calcio en el cuerpo, como la contracción en los músculos tanto esquelético como liso. Es un factor de crecimiento y un regenerador tisular que influye sobre el anabolismo (Lukaski, 2000).

Además, las enzimas que liberan la energía metabólica almacenada como ATP precisan magnesio, por lo que el magnesio participa en todas las funciones corporales en las que interviene el ATP como fuente de energía. Ayuda también a regular la síntesis de proteínas y otros compuestos, como el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), el cual puede ser esencial para el metabolismo óptimo del oxígeno (Lukaski, 2000). El magnesio tiene una participación fundamental en la actividad electrolítica de las células, en el equilibrio ácido-base y en los fenómenos de óxido-reducción. Juega un papel importante en la respiración celular y en los intercambios celulares.

Existen evidencias de que el magnesio juega un papel clave en la respuesta inmune, al ser un cofactor para la síntesis de inmunoglobulinas. Interviene en la adhesión de células inmunes, en la citólisis dependiente de anticuerpos, en los macrófagos y las células T, comprobándose que junto con el calcio favorece la activación de estos últimos (Galland, 1988; Li y cols., 2011).

La hipomagnesemia puede ocasionar multitud de alteraciones, entre las que se encuentran: fatiga, tetania, espasmos, temblor, convulsiones, irritabilidad neuromuscular, agitación, confusión, vértigos, trastornos simpáticos, alteración del ECG, accidentes cerebrovasculares, trombosis, trastornos digestivos, lesiones hepatocelulares, trastornos de metabolismo glucídico, disminución de las reservas

de glucógeno en hígado y músculo, y disminución del metabolismo del calcio, y éste puede depositarse en exceso en miocardio, riñón, paredes vasculares. Se ha observado que unos bajos niveles de magnesio sérico pueden estar vinculados con la diabetes tipo 2 (Mizushima y cols., 1998, Durlach y cols., 1999), arritmias cardíacas e hipertensión (Durlach y cols., 1999), sugiriéndose que una deficiencia de magnesio podría ser un factor de riesgo cardiovascular.

En relación con la salud, el uso de magnesio como suplemento dietético podría reducir la tensión arterial pero generalmente como parte de una dieta sana (Antinoro, 2002). Aunque el suplemento de magnesio puede beneficiar a individuos con deficiencias, parece que existe poca investigación que apoye los beneficios para la salud del suplemento de magnesio en las personas que siguen una alimentación equilibrada.

Uno de los nutrientes que más atención ha recibido en relación a la actividad física o el ejercicio, es el magnesio. Esto no sorprende debido a que el magnesio está implicado en numerosos procesos que afectan a la función muscular, incluyendo la absorción de oxígeno, la producción de energía (ATP y fosfocreatina) y el equilibrio electrolítico (sodio, potasio y calcio).

El efecto del ejercicio físico sobre los requerimientos y utilización del magnesio, así como el efecto de la suplementación con el mismo sobre el rendimiento físico, ha sido estudiado en numerosos estudios (McDonald y Keen, 1988; Rayssiguier y cols., 1990; Golf y cols., 1993; Golf y cols., 1994 Dreosti, 1995; Laires y Monteiro, 1997; Newhouse y Finstad, 2000; Lukaski, 2000; Laires y Monteiro, 2001; Lukaski, 2001; Bohl y Volpe, 2002; Lukaski, 2004; Mooren y cols., 2005), sobre todo a partir de que en 1983 se observara que la suplementación con magnesio evitaba los numerosos espasmos musculares que sufrían las tenistas femeninas con el ejercicio intenso (Liu y cols., 1983).

Los efectos del ejercicio físico sobre la distribución y la excreción de magnesio han sido ampliamente estudiados (Laires y Monteiro, 2001; Lukaski,

2001). Diversos estudios observaron que, a corto plazo, el ejercicio de alta intensidad aumenta los niveles de magnesio en plasma transitoriamente, volviendo a los valores basales al día siguiente, asociándose este aumento con la disminución del volumen plasmático (Bohl y Volpe, 2002). Este aumento de los niveles plasmáticos de magnesio también se ha produce tras un ejercicio moderado de larga duración o tras un ejercicio anaeróbico, sugiriéndose el daño muscular como la causa de este aumento, debido a la observación de la actividad sérica de la creatina quinasa (CK) (Meludu y cols., 2001). Se propone también la transferencia de magnesio almacenado a nivel muscular al fluido extracelular durante la contracción, similar a lo que ocurre con el potasio.

Al estudiar los efectos de la práctica de ejercicio de resistencia de larga duración (maratón o esquí de fondo), se ha observado una disminución plasmática y sérica de los niveles de magnesio (Buchman y cols., 1998; Kawabe y cols., 1998; Bohl y Volpe, 2002), en contraste con lo que ocurre como efecto del ejercicio a corto plazo y como respuesta al ejercicio de alta intensidad. Esta disminución general retorna a valores normales en un día, y se atribuye a un movimiento del magnesio entre distintos compartimentos corporales así como a un aumento de la excreción a través del sudor y la orina. Independientemente de la naturaleza del efecto, el cambio en los niveles extracelulares de magnesio reflejan que el cuerpo responde al ejercicio físico redistribuyendo el magnesio hacia lugares en donde pueda haber una mayor necesidad metabólica por una mayor producción energética y por la necesidad de contrarrestar el estrés oxidativo (Nielsen y Lukaski, 2006).

Debido a que el magnesio extracelular supone sólo un 1% de los niveles totales de magnesio, es poco probable que un cambio transitorio en los niveles plasmáticos de magnesio, como consecuencia de la práctica de ejercicio físico, indique un estado alterado de los niveles de magnesio. Esta idea se apoya en los resultados de un estudio (Westmoreland y cols., 2004) que indica que el estado de los niveles de magnesio afecta a la magnitud y dirección del cambio en los

niveles plasmáticos de magnesio. Se sometió a un grupo de sujetos a una prueba de esfuerzo antes y después de una dieta con un alto contenido en magnesio. Antes de la dieta, se observaron pequeños aumentos o disminuciones en los niveles plasmáticos de magnesio, como respuesta al ejercicio, sin encontrarse correlación entre estos cambios y los niveles basales. Tras la dieta, se observaron un aumento significativo en los niveles plasmáticos de magnesio, inducido por el ejercicio, correlacionando con los niveles basales. Resultados similares a éstos se han observado cuando se aplica una dieta con restricción en los niveles de zinc (Lukaski y cols., 1984).

Aún no ha sido identificado definitivamente el compartimento corporal responsable de la disminución transitoria de los niveles de magnesio extracelular. Se han sugerido los eritrocitos, los adipocitos o miocitos como sitio principal de destino del magnesio transferido desde suero o plasma, sugiriéndose que tal vez todos los sitios estén implicados basándonos en la necesidad de magnesio para los procesos bioquímicos implicados por la práctica de actividad física (Nielsen y Lukaski, 2006).

Diferentes estudios confirman que se produce un flujo de magnesio durante y después de la realización de ejercicio físico aeróbico (Ilustración 13). Se distribuye desde el plasma hasta los adipocitos y la musculatura esquelética activa en el ejercicio. El grado de traslocación del magnesio extracelular está modulado por la intensidad del ejercicio aeróbico, de la que dependerá la producción o demanda energética. Inmediatamente a la finalización del ejercicio aeróbico, se produce una redistribución del magnesio desde los tejidos hasta la circulación. Se moviliza desde el tejido óseo, muscular y adiposo para restaurar los niveles plasmáticos de magnesio previos al ejercicio (Ilustración 14). El nivel de magnesio liberado desde el músculo esquelético dependerá en gran medida del grado de daño muscular, estando relacionado por tanto, con la intensidad y duración del ejercicio realizado. Aunque existen mecanismos para que se produzca una reabsorción a nivel tubular del magnesio, y así evitar las pérdidas urinarias de este

elemento, tras el ejercicio la excreción urinaria de magnesio es elevada en comparación con los niveles previos (Nielsen y Lukaski, 2006).

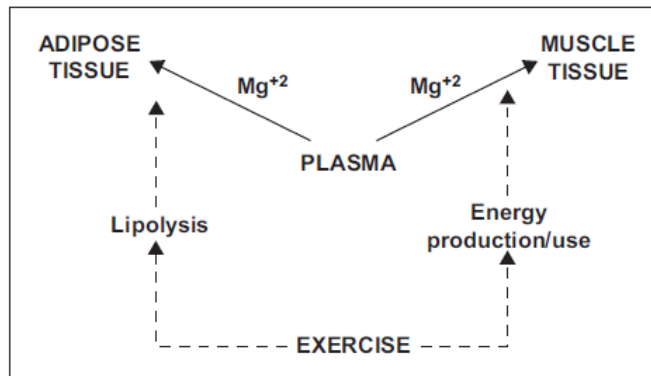


Ilustración 13. Redistribución del magnesio durante la realización de ejercicio físico aeróbico (Nielsen y Lukaski, 2006)

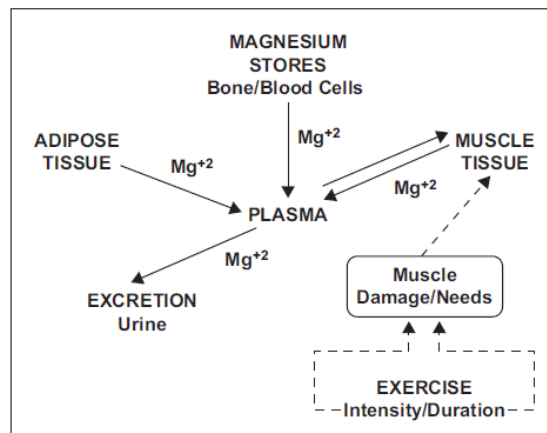


Ilustración 14. Redistribución del magnesio tras la realización de ejercicio físico aeróbico (Nielsen y Lukaski, 2006)

La afirmación de que el ejercicio físico provoca un aumento de las necesidades de magnesio se basa en una mayor pérdida a través del sudor y la orina tras un ejercicio de corta duración y alta intensidad, o tras el ejercicio de larga duración.

El ejercicio físico aumenta significativamente la excreción urinaria de magnesio. Tanto a largo como a corto plazo, el ejercicio de alta intensidad

contribuye a una mayor eliminación, retornado a los valores iniciales un día después en el caso del efecto agudo de la práctica de actividad física (Meludu y cols., 2001; Bohl y Volpe, 2002). Sin embargo, otros estudios han encontrado que la excreción urinaria de magnesio disminuye tras la realización de ejercicio físico. Así Monterio y cols. (2004) observaron una reducción en los niveles de excreción urinaria de magnesio dos horas después a la realización de una sesión en tapiz, regresando a los niveles previos a las 48 horas. También se han observado reducciones en la eliminación urinaria de magnesio tras una carrera de maratón (Buchman y cols., 1998; Kawabe y cols., 1998) y tras una prueba de esfuerzo en cicloergómetro (Vlcěk y cols., 1989).

En mujeres practicantes de kárate se ha observado una menor excreción urinaria de magnesio con respecto a un grupo de controles. Sin embargo, existen evidencias de las mayores pérdidas urinarias de magnesio como consecuencia de la práctica de ejercicio físico extenuante a largo plazo. Así las mujeres practicantes de balonmano y baloncesto presentaban mayores niveles urinarios de magnesio que el grupo control (Nuviala y cols., 1999). Se sugiere para explicar este hecho que la reabsorción tubular de magnesio se reduce (Bohl y Volpe, 2002). El aumento de la producción de ácido láctico, da lugar a una acidosis metabólica que causa magnesuria, sugiriéndose el ácido láctico como causa de la disminución de la reabsorción tubular de magnesio. Estas hipótesis se basan en el hallazgo de la correlación existente entre los niveles urinarios de magnesio y los niveles de lactato en sangre a corto plazo tras un esfuerzo de alta intensidad (Deuster y cols., 1987).

1.4.3.2.2. Fósforo (P).

El fósforo es el sexto mineral más abundante en el organismo representando el 0,8-1,1 % del peso total del cuerpo. De su contenido corporal total el 80% forma parte, junto con el calcio, de la estructura mineral del hueso y el diente; el resto se encuentra en los tejidos blandos y disuelto en el líquido

extracelular. En los tejidos blandos el fósforo forma parte de los fosfolípidos, nucleótidos, ácidos nucleicos y enzimas. En el plasma, donde se puede encontrar unido a calcio, magnesio, sodio, y proteínas, su concentración es de 3-4,5 mg/mL en los adultos (Escanero, 1998).

Al igual que ocurre con el calcio, en una situación de hipofosfatemia, el fosfato es cedido por el hueso, que actúa como reservorio de este mineral, aunque la regulación de su concentración en plasma es menos precisa que la del calcio. La regulación del fósforo en el organismo humano se relaciona con la del calcio, por lo que se recomienda la ingestión de ambos minerales en una relación 1:1. Se ha constatado que proporciones de hasta 1:1,6 pueden ser compatibles con una buena salud ósea, pero proporciones 1:4 pueden estar relacionadas con osteoporosis (Anderson y Barrett, 1994), ya que demasiado fósforo puede estimular la liberación de hormona paratiroidea y alterar el metabolismo del calcio. Del mismo modo, una alta ingesta de calcio puede impedir la absorción del fósforo y llevar finalmente a una insuficiencia de este último y osteoporosis. (Heaney y Nordin, 2002).

Absorción, metabolismo y excreción.

La absorción del fósforo está estrechamente ligada a la del calcio, aunque al parecer, éste es absorbido más eficientemente que el calcio. Por término medio, se absorbe el 70% del fosfato total presente en la dieta. La vitamina D aumenta su absorción por el intestino delgado.

Las dosis elevadas de vitamina D, el hipertiroidismo, la ACTH, los glucocorticoides y los preparados sintéticos de cortisona favorecen la liberación del fosfato del hueso, destruyendo la matriz orgánica y pudiendo ocasionar osteoporosis (Escanero, 1998).

La excreción del fósforo se produce por vía renal y gastrointestinal, de modo que el riñón es el encargado de mantener una relación entre el fósforo

excretado y el fósforo presente en el plasma. La hormona paratiroidea (PTH) regula los niveles de iones fosfato en la sangre, de tal forma que hace descender la concentración de ellos en este medio al aumentar su excreción renal. La excreción fecal de fosfato endógeno es estimulada por el aumento de la fosfatemia, que a su vez es ocasionado por la elevación de la concentración de la PTH.

Cada vez se consume menos comida natural y más procesada. La comida elaborada es una fuente fundamental de fósforo en la dieta por los aditivos de fosfato que presentan, siendo responsables de que la ingesta de fosfato esté por encima de los niveles recomendados (Calvo y Yoangmeek, 1996).

Funcionalidad del fósforo.

En la fisiología normal el fósforo tiene diversas funciones fundamentales: 1) es un componente esencial de los ácidos nucleicos; 2) es un elemento de almacenamiento de energía celular a través de la formación de ATP; 3) es un factor modulador de la actividad de proteínas a través de la fosforilación; 4) es parte integral de los fosfolípidos, y 5) forma parte del tejido mineralizado del organismo, el hueso (Negri, 2003). Dada la gran diversidad de funciones del fósforo, sería de esperar que el organismo tuviera un sistema de regulación especial para este anión. Sin embargo, por años se creyó que el mantenimiento de la homeostasis del fósforo era llevada a cabo por las hormonas calciotrópicas clásicas, el eje PTH/calcitriol, como una acción colateral. Sin embargo, un creciente número de trabajos han demostrado que existe una nueva clase de hormonas o factores proteicos cuya acción primaria es la regulación del balance del fósforo. Así se ha acuñado el nombre de fosfatoninas para describir a factores con actividad fosfatúrica. La más importante de estas hormonas es aquella que ha sido denominada factor de crecimiento fibroblástico (FGF23) (Negri, 2003).

Cada vez existen más evidencias que confirman la implicación de determinados elementos traza en la patogénesis de las enfermedades

cardiovasculares. Así por ejemplo, altos niveles séricos de fósforo se asocian a un aumento de la mortalidad y a un mayor riesgo cardiovascular en personas con enfermedad renal crónica (Block y cols., 1998; Tentori y cols., 2008) , extendiéndose esta asociación a la población en general a partir de estudios recientes (Tonelli y cols., 2005; Dhingra y cols., 2007).

La homeostasis de los niveles de fósforo está regulada por diversas hormonas, principalmente la hormona paratiroidea (PTH), calcitriol y el FGF23. Altos niveles de PTH se asocian con un incremento de la mortalidad en la población en general (Hagström y cols., 2009). La deficiencia de vitamina D también tiene incidencia sobre los eventos cardiovasculares (Dobnig y cols., 2008). Una elevada ingesta de fósforo es el principal estímulo para la síntesis de FGF23 a nivel de los osteocitos (Burnett y cols., 2006), asociándose a su vez los altos niveles de FGF23 con arterioesclerosis (Mirza y cols., 2009) y mayores tasas de mortalidad por eventos cardiovasculares (Parker y cols., 2010). Así se ha observado que cada incremento de los niveles séricos de fósforo de 0,5 mmol/L implica tres veces más riesgo de padecer alguna enfermedad coronaria (Narang y cols., 1997).

Se ha observado que altos niveles de fósforo producen disfunción endotelial (Shuto y cols., 2009) y calcificación vascular (Jono y cols., 2000). Ambos fenómenos están involucrados en procesos arterioescleróticos, lesiones obstructivas arterioescleróticas y calcificaciones de la pared vascular (Sangiorgi y cols., 1998), lo que podría explicar la mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Budoff y cols., 2007) cuando los niveles de fósforo están elevados.

Aunque la deficiencia de fósforo puede ocasionar diversos problemas de salud, como osteoporosis, apenas encontramos estudios sobre el suplemento con fosfato en el ámbito de la salud, debido a que los casos de deficiencia son muy raros. Pero por otro lado, sí que se ha prestado atención al uso de suplementos de sales de fosfato como posible ayuda ergogénica para el rendimiento deportivo.

Parece ser que el suplemento con sales de fosfato incrementa los niveles de 2,3-DPG (Bremmer y cols., 2002), demostrándose que la suplementación con fosfato mejora la capacidad aeróbica (Clarkson y Haymes, 1995).

1.4.3.2.3. Silicio (Si).

El silicio es el elemento traza más abundante en la dieta tras el hierro y el zinc. Es un elemento esencial que cumple, principalmente, una función estructural al intervenir en la biosíntesis y constitución del colágeno y la elastina, lo que justifica su presencia en la piel y los tejidos ricos en colágeno como el cartílago, el hueso y las estructuras conjuntivas, así como los tejidos elásticos ricos en elastina (Escanero, 1998). La presencia de silicio favorece la actividad de enzimas que catalizan modificaciones posteriores a la traducción del colágeno, como la prolina hidroxilasa entre otras.

Absorción, metabolismo y eliminación.

La forma química en la que se ingiere el silicio a través de la dieta parece influir en la absorción del mismo. El silicio de los alimentos se absorbe hasta casi un 50% mientras que los silicatos insolubles o de baja solubilidad presentan una absorción entre el 1 y el 3%. Sin embargo, la mayor parte de lo que se ingiere no se absorbe, al estimarse que se elimina por la orina el 90% de lo ingerido (Jugdaosingh y cols., 2002). Las principales fuentes dietéticas de silicio son los granos y cereales, zanahorias y judías verdes. Algunos tipos de aguas minerales también contienen silicio en la forma de ácido ortosilícico (Giammarioli y cols., 2005) La cerveza también es una fuente de silicio, por el procesamiento de la cebada y el lúpulo (Bellia y cols., 1994).

Funcionalidad del silicio.

En 1970, Carlisle sugirió que el silicio era un importante factor en el proceso de calcificación ósea, llegando a la conclusión de que el silicio juega un papel fundamental en el inicio del proceso de mineralización. Actualmente está perfectamente establecido que el silicio contribuye de manera importante a la salud ósea (Jugdaohsingh, 2007). El consumo de silicio y otros minerales a través de la dieta correlaciona positivamente con los niveles de masa ósea, mientras que las deficiencias de este mineral se relacionan con bajos niveles de densidad ósea (Palacios, 2006; Tucker, 2009).

En el estudio Framingham, un incremento en la ingesta dietética de silicio se asoció a un incremento de la masa ósea, observándose que ingestas de silicio superiores a 40 mg/día se correlacionan con un incremento de la densidad mineral ósea (Jugdaosingh, 2004). Las mujeres postmenopáusicas raramente llegan a consumir esta cantidad diaria de silicio, ya que la media de consumo en este colectivo se sitúa aproximadamente en torno a los 18 mg/día (Jugdaosingh y cols., 2004; McNaughton y cols., 2005). Además, las mujeres postmenopáusicas absorben con mayor dificultad el silicio que las mujeres jóvenes (Jugdaosingh y cols., 2004) por lo que habría que plantearse la posibilidad de suplementar con silicio la dieta a partir de la menopausia. De hecho, se ha comprobado que la suplementación con 20-30 mg/día de silicio proporcionaría efectos beneficiosos para la salud ósea de las mujeres postmenopáusicas (Price y cols., 2012).

Durante la década de los 90, diversas investigaciones mostraron que el silicio reducía la absorción gastrointestinal de aluminio (Edwardson y cols., 1993) y facilitaba su excreción urinaria (Bellia y cols., 1996; Reffitt y cols., 1999), protegiendo así de los efectos neurotóxicos del aluminio (Birchall y Chappell 1989; Rondeau y cols., 2000; Gillette-Guyonnet y cols., 2005). Esta menor absorción gastrointestinal del aluminio se debe a la afinidad química del ácido silícico por el aluminio, disminuyendo así la biodisponibilidad de este último (Edwardson y cols., 1993).

Se ha observado que al aumentar la ingesta de silicio, en forma de ácido silícico, la cantidad de aluminio en la orina disminuye considerablemente, explicándose por una menor absorción intestinal de aluminio de la que hablábamos. En el trabajo realizado por Exley y cols. (2006), se observó en un grupo de pacientes de Alzheimer que el consumo de un agua mineral rica en ácido silícico, ocasionaba un aumento significativo en los niveles urinarios de ácido silícico, así como una reducción significativa de los niveles excretados de aluminio. Por tanto, el consumo regular de agua mineral rica en silicio puede ser un mecanismo efectivo para eliminar aluminio y mantener los niveles corporales de este elemento neurotóxico lo más bajos posible. Sin embargo, existe una interpretación alternativa a estos resultados. Aunque se observe un descenso en los niveles urinarios de aluminio, debido tal vez a una menor absorción intestinal, también podríamos suponer que esa menor eliminación se debe a una mayor retención corporal del aluminio (formando el complejo Al-Si o cualquier otra forma), que también derivaría en una menor excreción urinaria (Domingo y cols., 2011).

El contenido en silicio del agua corriente depende del área geográfica, observándose generalmente altos niveles de silicio en zonas de aguas duras. Se ha observado también una diferencia entre el agua del grifo y el agua embotellada, encontrándose mayores niveles de silicio en el agua embotellada debido tal vez al tratamiento que recibe el agua corriente (Saleh y cols., 2001; Powell y cols., 2005). Se ha observado una correlación positiva entre los niveles geográficos de aluminio y silicio y la prevalencia de enfermedades cognitivas o demencia (Rondeau y cols., 2000; Rondeau y cols., 2001).

1.4.3.3. Elementos traza esenciales.

Elementos traza esenciales con probadas funciones de esencialidad.

1.4.3.3.1. Cobalto (Co).

El ión cobalto constituye el centro activo de la cobalamina o vitamina B₁₂ (Kim y cols., 2008), adquiriendo así su carácter esencial.

Absorción, metabolismo y excreción.

El cobalto se absorbe en el duodeno por medio de un transporte específico y complejo. Como vitamina B₁₂ es suficiente para cubrir las demandas corporales del elemento, aunque la mayor parte de éste no se absorbe como tal. El contenido total en un adulto es aproximadamente 1,1 mg (Escanero, 1998).

El transportador plasmático del cobalto es la albúmina que se encarga de su distribución en los diferentes tejidos y órganos. Aproximadamente el 54% del cobalto corporal se encuentra depositado en el tejido óseo, el 43% en el músculo y proporciones más pequeñas en otros tejidos, sobre todo el riñón.

La principal vía de eliminación es la renal, siendo la velocidad de excreción del elemento uno de los factores más importantes de su homeostasis. Los valores de excreción urinaria en adultos encontrados para este elemento son de 0,02-3,3 µg/L (Heitland y Köster, 2005).

La ingesta dietética de cobalto varía de 5 a 40 µg/día y proviene principalmente de la ingesta de alimento, siendo las fuentes principales la carne y el hígado. La mayoría del cobalto es ingerido en su forma inorgánica, suponiendo la cantidad de vitamina B₁₂ una pequeña fracción de la cantidad total de cobalto ingerida. Sólo una pequeña fracción de cobalto es inhalado del aire. Cuando algunos implantes en humanos contienen cobalto, éste puede ser una importante fuente de este metal, como ocurre en los pacientes con implante de cadera, en donde los niveles urinarios de cobalto se ven incrementados (ATSDR, 2002).

La deficiencia de cobalto puede provocar anemia y anorexia. Los pacientes anémicos muestran mayores requerimientos de cobalto. Presumiblemente, el cobalto se une a las proteínas transportadoras del hierro y está involucrado en la formación de la hemoglobina (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

La excesiva ingesta de cobalto puede causar policitemia, miocardiopatías, hipotiroidismo, fallo pancreático, hiperplasia de la médula ósea y algunos tipos de cáncer (Plumlee y Ziegel, 2003).

Funcionalidad del cobalto.

La principal función del cobalto es estructural, al formar parte de la vitamina B₁₂. Los rumiantes utilizan directamente el cobalto en su forma inorgánica, para incorporarlo a la vitamina B₁₂ gracias a su flora intestinal. El hombre, sin embargo, depende de los rumiantes para asegurar el aporte vitamínico, al ser incapaz de incorporar el cobalto a la estructura de la cobalamina (Battersby, 1994). También podemos encontrarlo, en su forma inorgánica, en determinados órganos y fluidos corporales, con funciones fisiológicas aún no conocidas. El cobalto puede reemplazar a otros cationes divalentes en determinadas proteínas (como el Zn y el Mn), sin que se observen cambios en la funcionalidad de estas enzimas (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Se ha observado también una posible asociación entre los niveles de exposición al cobalto, valorados a través de la eliminación urinaria de este metal esencial, con problemas de movilidad y artritis relacionados con la edad. Una deficiencia de este elemento esencial podría suponer un factor de riesgo para aquellas patologías que implican problemas de movilidad relacionadas con la edad (Lang y cols., 2009).

La exposición ocupacional al cobalto puede producir efectos adversos para la salud en diferentes órganos o tejidos, incluyendo las vías respiratorias, la

piel, los tejidos hematopoyéticos, el miocardio o la glándula tiroides (Escanero, 1998).

Las prótesis de cadera, y su desgaste, elevan los niveles de cobalto y cromo en sangre y los fluidos corporales (Khan y cols., 2008), por lo que ésta sería otra vía de exposición a este elemento. Habría que considerar posibles opciones para retrasar su desgaste y así la liberación de estos elementos al torrente sanguíneo.

Se ha sugerido que el cobalto puede ser inductor de estrés oxidativo al propiciar la producción de radicales libres, los cuales provocarán daño en el ADN e inhibirán los mecanismos de reparación del mismo (Galanis y cols., 2009; Jomova y Valko, 2011). Aún así, la toxicidad del cobalto sólo tiene lugar a concentraciones muy altas y es relativamente baja comparada con la de otros metales (Gál y cols., 2008).

La toxicidad del cobalto inorgánico es más acentuada si está asociada con el consumo de alcohol en individuos deficientes en tiamina o en situaciones de malnutrición proteica, circunstancia que suele reunir el sujeto alcohólico (Néve, 1990).

Se sospecha que el cobalto puede ocasionar déficit de memoria en los seres humanos al haberse observado que induce neurotoxicidad en animales. En un estudio realizado con ratones, se ha observado que la mitocondria era el principal blanco de la toxicidad del cobalto y que esto provocaba un exceso de radicales libres, que no era neutralizado por los sistemas antioxidantes (Karovic y cols., 2007).

Curiosamente, se ha observado también el efecto opuesto en el cobalto en cuanto a la generación de radicales libres (Shukla y cols., 2009), al comprobarse que la ingesta de cobalto puede prevenir el estrés oxidativo inducido por una situación de hipoxia en ratas.

1.4.3.3.2. Litio (Li).

El litio es un elemento esencial que se encuentra en los tejidos humanos en un rango muy estrecho (0,02-0,08 mg/Kg), encontrándose la concentración más alta en la piel (Jorgensen, 2000).

Absorción, metabolismo y excreción.

El litio se absorbe principalmente por vía gastrointestinal, distribuyéndose por los tejidos y reteniéndose en pequeñas cantidades. La excreción es principalmente renal y depende de la ingesta de sodio y potasio. La reabsorción tubular en el túbulo proximal es del 80% y es paralela a la del sodio (Escanero, 1998).

Los valores encontrados en bibliografía de la excreción de este elemento son de 3-86 µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 4-237 µg/L (Heitland y Köster, 2006), 4,6-219 µg/L (Goullé y cols., 2005).

Funcionalidad del litio.

El litio no actúa como cofactor enzimático ni tampoco participa en ningún sistema de transporte, pero es un elemento esencial para el hombre y animales. Se conoce su afinidad por enzimas activadas por calcio y magnesio (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Algunos estudios informan de la capacidad del litio para estimular las defensas naturales del cuerpo contra la infección viral, proponiéndolo como apoyo farmacológico en el tratamiento del VIH (Gallichio, 2003).

Otra de las aplicaciones médicas del litio se encuentra en el área de la psiquiatría, desde hace más de 50 años. El litio puede estabilizar los cambios de ánimo mediante la alteración de la neurotransmisión a nivel sináptico en el cerebro. El catión Li^+ puede sustituir al Na^+ y al K^+ en compuestos que regulan la

proporción de estos elementos en las células pudiendo tener un efecto positivo en diferentes procesos celulares y sobre el sistema inmune (Skotnicki, 1990).

El tratamiento prolongado con litio provoca una ganancia de peso corporal, como se ha podido observar en los pacientes depresivos que siguen este tipo de tratamiento. El mecanismo que explique el por qué de esta ganancia de peso es aún desconocido, observándose únicamente un aumento sérico de la hormona tirotrópica, concomitante a la suplementación con litio (Baptista y cols., 2000).

Su deficiencia provoca alteraciones en el metabolismo de las proteínas y puede provocar efectos sobre varios sistemas como el endocrino, cardiovascular, neuromuscular, renal y sobre la piel (Anke y cols., 1995). También se ha observado que el litio influye sobre el metabolismo hormonal, procesos neurológicos e inmunológicos (Duda y Pasternak, 2003).

La toxicidad de litio es aún bastante desconocida. Dosis altas a nivel sérico se asocian con efectos tóxicos secundarios que incluyen temblor, vértigo, anorexia, sed y trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos, que pueden minimizarse con formas de administración controlada. La toxicidad por litio se facilita con una baja ingesta de sodio. Al estar la excreción unida íntimamente a la del Na^+ y H_2O , cualquier factor que conlleve reducción de la ingesta de sodio o disminuya la excreción urinaria puede conducir a la acumulación de litio y por tanto a toxicidad (Escanero, 1998).

1.4.3.3.3. Manganeso (Mn).

El manganeso es un elemento traza presente en todos los tejidos de los organismos terrestres y acuáticos. La principal función del manganeso está asociada a la actividad enzimática (como la superóxido dismutasa o la arginasa) (Brandi y cols., 2004). También es conocido que el manganeso está involucrado en

procesos de expresión genética y estabilización de la estructura del ADN (Munno y cols., 1996).

Absorción, metabolismo y excreción.

La absorción de manganeso tiene lugar sobre todo en el intestino delgado, aunque es muy baja, ya que sólo se absorbe un 3-4% del ingerido (Thompson, 1971). Son muchos los factores que influyen en la absorción: calcio, fósforo y fitatos la inhiben, y el alcohol la incrementa. Es además conocido su antagonismo con el hierro, debido principalmente a que los lugares de fijación son los mismos para ambos metales (Thompson, 1971).

Los mecanismos de transporte de manganeso son parcialmente conocidos, sin embargo, se sabe que comparte algunos de los mecanismos de transporte de hierro (Rivera-Mancía y cols., 2011), de donde también deriva su antagonismo con este elemento.

La absorción gastrointestinal de manganeso involucra a los principales transportadores intestinales de hierro, como el DMT1 (Meltzer y cols., 2010). La actividad de este transportador aumenta cuando las reservas de hierro son bajas, lo que explicaría el aumento de la absorción de manganeso en condiciones de anemia o deficiencia de hierro (Conrad y cols., 2002; Garrick y Dolan, 2002; Garrick y cols., 2006). De hecho, se ha observado un aumento de los niveles sanguíneos de manganeso en condiciones de deficiencia de hierro (Meltzer y cols., 2010; Kim y Lee, 2011). Esto se correspondería con los mayores niveles sanguíneos de manganeso en mujeres premenopáusicas (14,41 µg/L) que en postmenopáusicas (12,92 µg/L) (Lee y Kim, 2012).

A esta diferencia entre mujeres pre y postmenopáusicas, se atribuye otra posible explicación, además de los niveles de hierro. Arredondo y cols. (2010) han observado que los estrógenos podrían incrementar la actividad de los transportadores DMT1, en un estudio in vitro. En este caso, los niveles de hierro

no serían los responsables de los bajos niveles de manganeso en las mujeres postmenopáusicas, ya que los transportadores DMT1 estarían inactivados, por la deficiencia estrogénica. Aún así, no son resultados concluyentes y se precisan más estudios al respecto.

La mayor parte del manganeso ingerido se elimina por las heces, apareciendo sólo una pequeña porción en la orina. Los valores de referencia de excreción urinaria encontrados en bibliografía 0,11–1,32 µg/L (Goullé y cols., 2005).

Los síntomas por deficiencia de manganeso en humanos son muy raros. Los niveles de manganeso en los diferentes tejidos humanos, especialmente en el tejido óseo, disminuyen con la edad, lo que podría estar asociado al número de fracturas óseas u osteoporosis, dermatitis e hipocolesterolemia. Deformidades esqueléticas y disfunciones testiculares pueden ser el resultado de una deficiencia de manganeso (Plumlee y Ziegler, 2003).

En algunas dietas vegetarianas, así como en situación de deficiencia de hierro, anemia y algunas disfunciones hepáticas, se pueden dar casos de toxicidad crónica por manganeso. Esto puede afectar a la acumulación de manganeso en el cerebro que podría estar asociada con síntomas neurológicos. El manganeso inhalado o ingerido puede acumularse en el cerebro y ocasionar manganismo o daños en el sistema nervioso central (Plumlee y Ziegler, 2003; Schäfer, 2004). La ingesta excesiva de manganeso podría provocar cirrosis hepática (Plumlee y Ziegler, 2003).

El manganeso es poco tóxico por vía oral, siendo la inhalatoria la vía más tóxica. La exposición crónica a altos niveles de manganeso por inhalación se ha asociado con adversos efectos neurológicos. La exposición a niveles excesivos de manganeso produce alteraciones cognitivas, psiquiátricas y anomalías motoras. Algunos estudios han demostrado que la exposición al manganeso interfiere con los sistemas de neurotransmisores, especialmente en el sistema dopaminérgico

en las áreas del cerebro responsable de la coordinación motora, la atención y la cognición (Dobson y cols., 2004; Mergler y cols., 1997). En exceso puede provocar en el cerebro un síndrome del tipo Parkinson (Aschner, 2007), de hecho, el manganismo y la enfermedad de Parkinson comparten algunas características (bradiquinesia y rigidez muscular), aunque difieren en otros aspectos.

Funcionalidad del manganeso.

El manganeso es un metal esencial para la vida. Es un componente fundamental de las enzimas clave en el sistema nervioso central, lo que contribuye a las defensas antioxidantes, el metabolismo energético, y la desintoxicación del amonio, entre otras funciones importantes. Es un elemento necesario para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de la salud (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Las principales funciones del manganeso son las siguientes:

a) Enzimática: el manganeso actúa como constituyente de un gran número de enzimas y como activador de otras. El manganeso forma parte de la enzima superóxido dismutasa (SOD) mitocondrial, fundamental dentro de los sistemas antioxidantes. También forma parte de otras enzimas como la piruvato carboxilasa, clave en el proceso de gluconeogénesis, y la arginasa, una enzima importante en el metabolismo de la urea. La fosfoenolpiruvato carboxikinasa, la acetil-CoA carboxilasa y la tirosina sulfotransferasa también requieren manganeso en su estructura.

b) Manganeso y lípidos: se ha observado una disminución de los niveles de colesterol asociada a un déficit de manganeso, al igual que una suplementación con manganeso conlleva un aumento de la síntesis de colesterol por aumento de la glicólisis y de la lipogénesis.

c) Manganeso e hidratos de carbono: el manganeso está implicado en la regulación de la glucemia, aunque no se conoce exactamente su función. Así

se ha observado que el déficit de manganeso podría estar relacionado con diabetes insulino dependiente, y esto podría ser explicado por el papel que cumple como activador de diversas enzimas relativas al metabolismo de los glúcidos. Actúa además como un activador de la gluconeogénesis.

d) Función estructural: interviene de forma importante en la formación del sistema óseo y su carencia afecta al desarrollo, de manera que el déficit durante la gestación conduce a anomalías óseas múltiples. De hecho la deficiencia de manganeso da lugar a alteraciones notables en las síntesis de ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina y otras formas de mucopolisacáridos importantes para el crecimiento y el desarrollo del tejido conjuntivo en cartílago y hueso. Interviene en la composición mineral ósea, aunque su presencia no es necesaria en el proceso fisiológico de calcificación del hueso. Por otra parte el manganeso presente en el tejido óseo no constituye un depósito corporal de almacenamiento del catión, ya que el organismo no puede utilizar con fines metabólicos ese manganeso alojado en la matriz extracelular mineralizada del esqueleto del individuo.

e) Manganeso y sistema nervioso: el cerebro es sensible a la deficiencia y a la sobrecarga. Ejerce un papel general frenando la actividad celular y la conducción de impulsos nerviosos al ser un competidor del calcio. Interviene además en la síntesis de neurotransmisores y su metabolismo (Aschner, 2007).

f) Manganeso y metabolismo del hierro: esta estrecha relación se manifiesta por una mayor absorción del manganeso en mujeres con bajos niveles de ferritina. Esto indica el impacto de los niveles corporales de hierro en el metabolismo del manganeso (Momãiloviõ, 2004).

Se ha observado que el ejercicio físico aumenta la actividad de la SOD a nivel del miocardio. Esto es significativo porque la MnSOD es una enzima antioxidante localizada a nivel de la mitocondria que neutralizaría los radicales superóxido. Por ello se sugiere, la práctica de ejercicio físico y el consecuente

aumento de la actividad de la MnSOD pueden inducir cardioprotección (Powers y cols., 1993; Yamashita y cols., 1999).

1.4.3.3.4. Molibdeno (Mo).

El molibdeno es un elemento traza esencial para el humano al formar parte de varias enzimas, participar en los procesos de oxidación-reducción y regular el metabolismo de las purinas y las grasas.

El molibdeno está presente en todos los tejidos humanos y animales. El rango de concentración en órganos humanos oscila entre 0,001-0,4 mg/Kg, encontrándose las concentraciones más bajas en sangre y las más altas en riñón e hígado (Li, 2000). Se ha observado que los niveles sanguíneos de molibdeno son un poco más bajos en mujeres que en hombres (Monèiloviã y Iviãio, 2003).

Absorción, metabolismo y eliminación.

El molibdeno se absorbe de una forma muy eficiente, entre el 88% y el 93%, debido a su solubilidad en agua. Sus niveles en sangre van a depender directamente de su consumo dietético (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Las principales fuentes de molibdeno en la dieta humana son las legumbres, las verduras de hoja y las vísceras (Combs, 2005).

La absorción y retención de molibdeno está muy influenciada por las interacciones entre el mineral y varias formas de sulfuro y de cobre. Si la ingesta de cobre es elevada rápidamente aparecen signos de déficit de molibdeno debido a la formación de tiomolibdatos de cobre que, al ser sales insolubles, impiden su biodisponibilidad (Sardesai, 1993).

La mayor parte del molibdeno se elimina como molibdato a través del riñón siendo la orina la mayor vía de eliminación. Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 10-174 µg/L (Heitland y Kölster, 2004) y 4-357 µg/L (Heitland y Köster, 2005).

La deficiencia de molibdeno es poco habitual, de hecho, sólo se conoce un caso humano de deficiencia de molibdeno, que respondió bien a terapia con el elemento (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Los síntomas incluyen taquicardia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos (Combs, 2005).

El exceso de molibdeno en la dieta influye en su acumulación en suero, orina y cabello. El molibdeno es un elemento escasamente tóxico y se necesitan dosis orales muy elevadas (de 10 a 15 mg/día) para alterar el mecanismo homeostático de control de este elemento que origina un síndrome semejante a la gota. La intoxicación con molibdeno se acompaña de un amplio rango de síntomas, algunos atribuibles a la inducción de una deficiencia de cobre secundaria. La molibdenosis da lugar a osteogénesis alterada y deformidades esqueléticas, probablemente por una alteración en el metabolismo del fósforo (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Se ha estudiado la posible relación entre los niveles urinarios de molibdeno y la enfermedad arterial periférica, sin encontrarse relación alguna entre estas dos variables (Navas-Acien y cols., 2005).

Funcionalidad del molibdeno.

En el hombre, el molibdeno funciona como cofactor enzimático de tres enzimas (aldehído oxidasa, sulfito oxidasa, xantino oxidasa-deshidrogenasa), que catalizan la hidroxilación de varios sustratos.

La aldehído oxidasa oxida y detoxifica varias pirimidinas, purinas y compuestos relacionados. La sulfito oxidasa cataliza la transformación de sulfito a sulfato, procedente de la cisteína y de la metionida o directamente de la dieta. La xantino oxidasa cataliza la transformación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Por tanto, el molibdeno está involucrado en el ciclo de las purinas y en la producción final de ácido úrico (Escanero, 1998).

1.4.3.3.5. Zinc (Zn)

Los niveles medios de zinc en diversos fluidos humanos (expresados en mg/L) son: 6,3 en sangre, 0,9 en suero y 0,5 en orina (Reimann y Caritat, 1998). La diferencia entre los niveles sanguíneos de zinc entre hombres y mujeres es muy pequeña (Kabata-Pendias y Pendias 1999), sin embargo, se han observado cambios en los niveles séricos de zinc con la edad en las mujeres (Grochans y cols., 2011).

Absorción, metabolismo y eliminación.

El zinc se absorbe a nivel de las células epiteliales intestinales, posiblemente en forma de complejos con aminoácidos y citrato. Es un proceso activo dependiente de energía, y aparentemente mediado por los ligandos específicos de transporte. El mecanismo de absorción juega un papel significativo en la regulación de la homeostasis. De alguna manera, la cantidad del catión que se absorbe en el intestino está en relación directa con las propias necesidades corporales de elemento, de forma que cuanto más baja es la reserva corporal de zinc tanto mayor es la cantidad del catión que se transporta por la mucosa intestinal (Escanero, 1998).

Otro factor que influye en la cantidad de zinc que se absorbe en el tracto digestivo es su concentración biodisponible en la dieta. La absorción de zinc varía y depende de muchos factores, entre ellos las proteínas animales y los aminoácidos presentes en la carne (Vallee, 1993).

La concentración de zinc en los alimentos es muy variable y su ingesta puede depender de numerosos factores. Así por ejemplo, se pueden observar interacciones entre determinados metales como puede ser la relación antagónica que se da entre el zinc-cadmio y el zinc-cobre. Además, altos niveles de calcio y magnesio en la dieta disminuyen la biodisponibilidad del zinc (Kabata-Pendias y Pendias, 1999).

En plasma, el 30-40% del zinc está firmemente unido a la α_2 -macroglobulina y el 60-70% ligeramente unido a la albúmina. En suero, el zinc es aproximadamente un 16% mayor que en el plasma, lo que se achaca al metal liberado por las plaquetas en el proceso de la coagulación. El zinc está distribuido en todos los órganos, fluidos y secreciones del cuerpo humano. La mayor proporción de Zn corporal se encuentra en el músculo esquelético (50-60%) y en el hueso (25-30%) (Escanero, 1998).

La mayor parte del zinc se excreta por las heces y proviene del no absorbido por la dieta junto con una pequeña cantidad de origen endógeno excretada en el intestino delgado (Underwood, 1977). En la orina la cantidad de zinc es pequeña y parece estar relacionado con su ingesta y su nivel en el organismo. Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 19-665 $\mu\text{g/L}$ (Heitland y Köster, 2004), de 49-968 $\mu\text{g/L}$ (Heitland y Köster, 2005) y de 379-1131 $\mu\text{g/L}$ (Boer y cols., 2004) de 44-499 $\mu\text{g/L}$ (Goullé, 2005).

Según algunos autores, el nivel plasmático es menor en las mujeres que en los varones en la primera mitad de la vida y posteriormente disminuye en éstos (Vallee, 1993). Con respecto a las diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas, algunos autores han encontrado menores niveles de zinc urinario en mujeres postmenopáusicas (Ikeda y cols., 2007), sin que las diferencias lleguen a ser significativas, sugiriendo a partir del análisis urinario la no necesidad de suplementación de zinc en mujeres no fumadoras, una vez llegada la menopausia (Ikeda y cols., 2007). Sin embargo, a nivel sérico sí que se ha observado que las mujeres postmenopáusicas, no sometidas a THS, presentan niveles séricos significativamente inferiores de zinc (Grochans y cols., 2011).

Funcionalidad del zinc.

El zinc forma parte de más de 70 enzimas involucradas en diversas funciones del metabolismo celular, incluyendo el metabolismo de lípidos,

proteínas e hidratos de carbono (Jomova y Valko, 2011). La esencialidad del zinc está dada por su intervención en multitud de enzimas. Se halla en enzimas que intervienen en el metabolismo del ADN, influye en la síntesis de proteínas, participa en la glucólisis y neoglucogénesis, en la síntesis de prostaglandinas y en el metabolismo del colesterol, previene la peroxidación lipídica y mantiene las estructuras de membrana (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

El zinc cumple funciones antioxidantes a través de dos mecanismos diferentes: 1) la protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas contra el ataque de los radicales libres y 2) evitar procesos *redox* a través de su papel antagonista de metales activos en reacciones de oxidación-reducción, como el hierro y el cobre. Así, una deficiencia de zinc ha sido asociada con un incremento de los niveles de daño oxidativo que incluyen oxidación de lípidos, proteínas y ADN (Prasad, 2009). El zinc lleva a cabo su función antioxidante gracias a que inhibe la NADPH oxidasa, induce metalotioneínas y forma parte de la Cu,Zn-SOD. Además, lleva a cabo una importante función antiinflamatoria gracias a la reducción de la producción de citocinas (Prasad, 2009).

El zinc puede tener un papel preventivo en algunos tipos de cáncer, como el cáncer de colon o próstata, y en la arterioesclerosis debido a que la inflamación crónica está implicada en el desarrollo de estos tipos de trastornos. Desde que el estrés oxidativo y la inflamación crónica juegan un papel importante en la etiología de varias enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la arterioesclerosis, el cáncer, trastornos neurológicos y enfermedades autoinmunes, se hace necesaria la suplementación con zinc, a la vez que va en aumento el número de estudios que tratan de explorar aspectos relacionados con la deficiencia de zinc (Jomova y Valko, 2011).

Los niveles séricos de zinc en mujeres postmenopáusicas, varían en función de su salud ósea. Así se ha observado que las mujeres postmenopáusicas sanas presentan mayores niveles séricos de zinc que mujeres con osteopenia, y que éstas a su vez presentan mayores niveles de zinc que mujeres con

osteoporosis (Mutlu y cols., 2007). Posteriormente, se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de zinc y los niveles de densidad mineral ósea, a nivel lumbar, en mujeres postmenopáusicas, tanto sanas como osteroporóticas (Arikan y cols., 2011). Esto podría indicar una posible relación con el metabolismo óseo, aunque se precisan más estudios concluyentes.

La deficiencia de zinc es algo muy común (Sandstead, 1995). Los problemas más graves de una deficiencia severa de zinc son: infecciones frecuentes, diarrea, fallos del sistema inmunitario, alopecia, retraso en la maduración sexual y ósea y trastornos mentales (Peganova y Edlet, 2004). La deficiencia de zinc también puede causar retraso del crecimiento y diversos trastornos sanguíneos. La deficiencia de zinc suele estar asociada a la deficiencia de hierro (Sandstead y Smith, 1996) debido a que ambos elementos están disponibles en los mismos alimentos y a que su absorción es inhibida por las mismas sustancias (Sandstead, 2000).

El deterioro de la función neurológica es uno de los efectos adversos de la deficiencia grave de hierro y zinc (Pollitt, 1993), observándose que deficiencias leves también pueden provocar fallos (Pollitt, 1993; Sandstead y cols., 1998). Schlegel-Zawadzka y cols. (2000) observaron una correlación negativa entre síntomas de la depresión y el nivel de zinc en el suero.

Se han observado problemas de toxicidad al zinc tanto por ingestas agudas como crónicas. Ingestas de 150–450 mg/día de zinc han sido asociadas con una disminución de los niveles de cobre, una alteración de las funciones del hierro, una disminución de la función inmune y con reducidos niveles de colesterol HDL (Hamilton y cols., 2000).

Dado que el zinc plasmático representa en gran parte las reservas de zinc fácilmente disponibles, se puede entender que cualquier cambio rápido en el volumen plasmático, debido a la práctica de ejercicio físico, afectará a los niveles de zinc, bien por una disminución del volumen plasmático debido a la

deshidratación (con lo que aumentaría la concentración de zinc por la hemoconcentración), bien por un aumento plasmático con posterioridad al desarrollo del ejercicio debido a la retención de agua y sodio (lo que hará disminuir la concentración de zinc). Aparte de estos efectos, se puede asumir que pueden producirse desplazamientos funcionales de zinc entre los tejidos durante el ejercicio. Por esa razón, parece bastante difícil determinar los efectos del ejercicio sobre el nivel de zinc, si nos guiamos por sus niveles plasmáticos (Buchmann y cols., 1998).

Las concentraciones plasmáticas de zinc son más altas en los deportistas que participan en deportes de tipo anaeróbico (judo, esgrima), en comparación con aquellos que realizan actividades aeróbicas. Los valores en ambos casos, deportistas aeróbicos o anaeróbicos, fueron superiores a las que se encuentran en el grupo control (Rodríguez-Tuya y cols., 1995). Unos bajos niveles de zinc en sangre se relacionan con una mayor producción de lactato y unos menores valores de glucemia durante un el esfuerzo (Khaled y cols., 1997).

Varios autores han sugerido que la sudoración y la orina que se produce durante y después de la actividad física pueden ser la causa de la redistribución de zinc y magnesio, y las modificaciones en las concentraciones de Zn, Cu, Fe, Cr, K, Mg, Na y Ca (Lukaski, 1995; Cordova, 1998; Maughan, 1999).

Elementos traza esenciales con función esencial sospechada.

1.4.3.3.6. Níquel (Ni).

El contenido medio de níquel en tejidos humanos blando se estima en torno a los 88 µg/kg (Li, 2000). En los fluidos corporales podemos encontrar como valores de referencia que las concentraciones (expresadas µg/L) son 2,3 en sangre, 1,2 en suero, y 0,9 en orina (Reimann y Caritat, 1998).

Absorción, metabolismo y eliminación.

La absorción se realiza tanto por el tracto gastrointestinal como por vía respiratoria, y depende del compuesto de níquel incorporado a través de la dieta. Probablemente, comparte mecanismos de transporte con otros metales divalentes, como el hierro Fe (II). Se cree que el níquel puede actuar como cofactor facilitador de la absorción intestinal del hierro férrico, al favorecer la unión de éste a moléculas liposolubles y actuar como cofactor del sistema enzimático encargado de su reducción al estado ferroso (Escanero, 1998).

Usualmente, no se absorbe más del 20-25% de la dosis ingerida, siendo la absorción de níquel un proceso activo, en el que parece intervenir el sistema de absorción del hierro. La principal vía de eliminación del níquel absorbido es la renal; sin embargo la excreción fecal es la mayoritaria, teniendo en cuenta que la mayor parte no se absorbe (el 90% de la cantidad ingerida). Cuando se ha absorbido el níquel y llega al torrente sanguíneo, una de las principales vías de excreción es la orina, encontrándose correlaciones significativas entre los niveles de exposición al níquel y sus niveles en orina y suero (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Una fuente importante de níquel es el tabaco, al observarse que los fumadores inhalan entre 2-12 μg de este metal, por cada paquete de cigarrillos (ATSDR, 2002).

Funcionalidad del níquel.

Este metal posee efectos beneficiosos y es necesario para determinados procesos metabólicos. El níquel parece tener un papel como cofactor, componente estructural de metalo-enzimas específicas, presentes sobre todo en plantas y microorganismos. Se ha comprobado que la deficiencia de níquel afecta en gran medida al metabolismo y, más concretamente, a determinadas enzimas implicadas en la glucólisis, el ciclo del citrato y el metabolismo de los aminoácidos.

El níquel también ejerce control sobre los niveles tisulares de fosfolípidos, triglicéridos, urea, glucosa, glucógeno y ATP (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Se estima que los requerimientos dietéticos de níquel en humanos son del orden de 100 µg/día, con una biodisponibilidad media en las dietas convencionales comprendida entre el 1 y el 10%.

El níquel ha ganado interés debido a su potencial alérgico y cancerígeno (Wilhelm y cols., 2004). La principal fuente de níquel no ocupacional son los alimentos, como las legumbres, frutos secos, pescado y marisco.

La deficiencia de níquel no suele darse en humanos (Sunderman, 2004) debido a que la dieta contiene generalmente una cantidad suficiente. Sin embargo, se ha establecido que una deficiente ingesta podría generar disfunciones en el metabolismo de las grasas (Anke y cols., 1995).

La toxicidad de los compuestos de níquel en humanos y animales ha sido ampliamente revisada por Sunderman (2004). Las investigaciones sobre la toxicidad del níquel han indicado diversos efectos, siendo los más importantes aquellos que afectan al desarrollo, procesos reproductivos, cancerígenos y neurológicos. Generalmente los compuestos solubles son más tóxicos que los compuestos menos solubles. Sin embargo, los compuestos de níquel ligeramente solubles tienden a ser cancerígenos en el lugar de deposición (ATSDR, 2002).

La exposición ocupacional al níquel incrementa el riesgo de cáncer de nariz y de pulmón (IARC, 1990; International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man, 1990). Existe una alta correlación entre los niveles urinarios de níquel y su concentración en el aire, por lo que la valoración urinaria de este elemento es un buen indicador de exposición ocupacional. Con respecto a la ingesta, la alimentación es la principal fuente no ocupacional. Se ha comprobado que el consumo de copos de avena afecta significativamente a los niveles urinarios de níquel (Kristiansen y cols., 1997).

Se han observado diferencias entre géneros en cuanto a la respuesta a la exposición al níquel. Un claro ejemplo sería las reacciones alérgicas al níquel. Un gran número de metales pueden causar reacciones adversas al contacto con la piel, pudiendo llegar a producir dermatitis por contacto, úlceras o granulomas. El contacto con níquel es causa frecuente de eccemas en las manos (Vahter y cols., 2007). La sensibilización al níquel es causada generalmente por contacto directo y prolongado de la piel con elementos que liberen iones de níquel. Actualmente, el níquel está presente en muchos elementos de uso diario, como bisutería, joyas, relojes, gafas, hebillas, cremalleras e incluso botones. Por ello, el contacto frecuente con estos elementos puede provocar sensibilización y dermatitis alérgica (Pratt y cols., 2004). Se ha observado que este tipo de dermatitis por contacto es mucho más frecuente entre mujeres que hombres, debido probablemente al mayor contacto con este tipo de objetos (Nielsen y cols., 2002).

1.4.3.3.7. Estroncio (Sr).

El estroncio entra en la cadena alimentaria humana a través de las plantas, aunque las concentraciones en estas son bajas. Está distribuido principalmente en el esqueleto, pero también se encuentra en cantidades menores en otros tejidos (Escanero, 1998).

El estroncio es un elemento esencial que actúa en el organismo como sustituto del calcio, pudiendo llegar a interferir en las funciones de éste. En consecuencia el déficit de estroncio produce retraso del crecimiento y su exceso puede dar lugar a daño óseo por interferencias en el metabolismo del calcio (Néve, 1990).

El estroncio tiene un comportamiento en el organismo similar al del calcio. Se absorbe en el tracto intestinal, normalmente se absorbe el 30% de la cantidad ingerida. Mantener una dieta balanceada con suficientes cantidades de vitamina D, calcio y proteínas reducirá la cantidad de estroncio que es absorbida. Las principales fuentes de exposición al estroncio son los alimentos y el agua

potable. Se puede estar expuesto a estroncio radiactivo a través de alimentos cultivados en suelo contaminado o por aproximación a una fuente de estroncio radiactivo (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Se excreta principalmente por la orina. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de: 11-675 µg/L (Heitland y Köster, 2005), de 20-413µg/L (Goullé y cols., 2005), y de 127-308 µg/L (de Boer y cols., 2004).

El estroncio tiene propiedades relacionadas con el metabolismo óseo (Pors Nielsen, 2004). Así se ha demostrado que el ranelato de estroncio reduce la resorción ósea y estimula la formación ósea en estudios clínicos (Marie y cols., 1993), incrementando la densidad mineral ósea y asociándose con la reducción en la incidencia de fracturas óseas (Bruyere y cols., 2007; Cesareo y cols., 2010).

Debido a la similitud física y química del calcio y el estroncio (Pors Nielsen, 2004), se ha sugerido que el estroncio también podría participar en ciertas vías de activación contribuyendo a determinados procesos de carcinogénesis (Mirzoeva y cols., 2009). Se ha encontrado una asociación entre el calcio y el cáncer de mama en diversos estudios (Almquist y cols., 2007; Garner y cols., 2007; Martin y cols., 2010; Divekar y cols., 2011), por lo que se sugiere también esta posible asociación con el estroncio. Recientemente, se ha observado relación entre los niveles urinarios de estroncio, valorados por ICP-MS y el cáncer de mama (Chen y cols., 2012), sugiriéndose la necesidad de más estudios para concluir al respecto.

1.4.3.3.8. Estaño (Sn).

El estaño es un elemento esencial, cuyas más altas concentraciones en el organismo humano se encuentran en el hígado y riñones (Jorgensen, 2000). Según Li (2000), los tejidos blandos humanos contienen una cantidad de 0,1 mg/Kg, siendo los niveles de referencia corporales en el hombre 0,24 mg/Kg de peso corporal.

Los humanos estamos expuestos al estaño por ingestión, inhalación o absorción dérmica. Sin embargo, la principal fuente de estaño está la comida, con la excepción de las áreas industriales donde la concentración de estaño en el agua y el aire es grande (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Una fuente importante de estaño para el hombre son los alimentos envasados, ya sea en recipientes metálicos que contienen estaño, que puede pasar al alimento, o en plástico que contiene tributilestaño (TBT) como estabilizador, pudiendo llegar a ser tóxico (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

El estaño inorgánico se absorbe mal en el tracto intestinal, y sólo entre un 1 y un 3% del estaño ingerido se absorbe, mientras que la mayoría se elimina rápidamente por las heces o por la orina. La excreción por la orina es bastante baja, lo que se debe a que la principal ruta de eliminación del estaño absorbido es la bilis, los jugos pancreáticos o la respiración. Los valores de referencia encontrados de excreción urinaria para este elemento son de 0,06-12,6µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,06–204 µg/L (Heiland y Köster, 2005), de 0,6/3,8 µg/L (De Boer y cols., 2004).

Los compuestos inorgánicos del estaño pueden producir los siguientes efectos tóxicos: retraso del crecimiento, irritación de la piel y del sistema respiratorio, cambios degenerativos de las células parenquimatosas del hígado y el riñón, reducción del contenido de citocromo P₄₅₀, anemia, ataxia, debilidad muscular, parálisis, depresión y degeneración testicular (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

En la actualidad, existen cada vez más evidencias y apoyos sobre la hipótesis de que el estaño, y en concreto sus derivados como el TBT, podrían actuar como obesógenos. Los obesógenos serían sustancias presentes en el medio ambiente y/o los alimentos, que regularían o promoverían de forma inapropiada la acumulación de lípidos y la adipogénesis (Ríos y cols., 2010), actuando como disruptores del sistema endocrino.

Grün y Blumberg (2006) sugieren que los compuestos derivados del estaño actuarían activando determinados receptores nucleares, que juegan un papel importante en la adipogénesis. También podrían actuar inhibiendo la aromataasa que convierte la testosterona en estrógenos, y por último a dosis altas, el TBT actuaría sobre los residuos cisteína, inhibiendo la acción de la 11- β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa, aumentando los niveles de cortisol, que favorece también la adipogénesis (Kanayana y cols., 2005).

En estudios in vitro, se ha observado que los compuestos estánicos favorecen la formación y maduración de adipocitos (Carfi y cols., 2008; Li y cols., 2011). Por ello, resultan necesarios estudios epidemiológicos que analicen la posible relación entre la exposición a compuestos organoestánicos y el desarrollo de la obesidad.

1.4.3.4. Elementos tóxicos.

1.4.3.4.1. Aluminio (Al).

El aluminio, elemento cuya toxicidad no se constató hasta últimas décadas, y del que no se conoce carácter de esencialidad, constituye en el momento actual un relevante tema de estudio en base a dos hechos: por un lado existen numerosos trabajos que demuestran que su acumulación en los tejidos, tanto en animales de experimentación como en el hombre, puede tener importantes repercusiones clínicas; por otro lado, su ubicuidad en el medio ambiente, pues es el tercer elemento más abundante en la corteza terrestre, hace que exista un número considerable de posibles fuentes de contaminación.

El contenido de aluminio en los tejidos blandos humanos varía de 0,4 a 18 mg/Kg, en riñón y pulmón respectivamente. La concentración media de aluminio para el organismo humano es 2,6 mg/Kg (Li, 2000). Las concentraciones medias en los diferentes fluidos humanos son (expresadas en $\mu\text{g/L}$) 0,6 en suero y 11 en orina (Reimann y Caritat, 1998). Yokel (2004) ha encontrado concentraciones

urinarias de aluminio de 3-9 $\mu\text{g/L}$ en adultos sanos. La toxicidad al aluminio se observa cuando los niveles séricos superan los 200 $\mu\text{g/L}$.

Absorción, metabolismo y excreción.

La absorción gastrointestinal de aluminio constituye la principal vía de entrada de este elemento en el organismo, siendo la cantidad absorbida inferior al 1% del aluminio total ingerido.

La comida contribuye en un 95% mientras que el agua sólo aporta entre el 1-2% de la ingesta diaria de aluminio. Sin embargo, los datos sugieren que la biodisponibilidad del aluminio, refiriéndonos con ello a la fracción que realmente pasa al torrente sanguíneo, es muy limitada a partir de la comida ($\sim 0,1\%$), siendo inferior a lo que se absorbe a partir del agua ($\sim 0,3\%$). Sin embargo, Yokel y cols. (2006) sugieren que la alimentación aporta 25 veces más aluminio al torrente sanguíneo que el agua consumida. No se han encontrado evidencias que relacionen el consumo de determinados alimentos y el riesgo de padecer Alzheimer (Rogers y Simon, 1999), debido probablemente a la dificultad para valorar la exposición a este elemento a través de la dieta.

El aluminio es fácilmente excretado por el organismo, sin embargo, algunas alteraciones renales pueden ocasionar su acumulación en huesos y neuronas (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). La eliminación del aluminio tiene lugar en su mayor parte por las heces. La eliminación urinaria de aluminio es de 5 a 20 $\mu\text{g/día}$. Como el aluminio sanguíneo está ligado a proteínas, el aclaramiento del mismo en estado basal, no es mayor del 5% de la filtración glomerular. En condiciones normales el riñón es capaz de eliminar la totalidad del aluminio absorbido. Sin embargo, en aquellos sujetos que reciben altas dosis de aluminio por vía parenteral la capacidad de eliminación renal se sobrepasa y el aluminio es retenido por el organismo. Así, la intoxicación por aluminio parece estar relacionada con la insuficiencia renal crónica, la encefalopatía dialítica, la

osteodistrofia renal y algunos tipos de anemia (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Toxicidad del aluminio.

El aluminio es neurotóxico y puede llegar fácilmente a nivel cerebral cuando es ingerido. Se ha observado también su neurotoxicidad cuando es inhalado o inyectado en animales de experimentación (Savory y cols., 1995; Savory y cols., 2006). Sin embargo, la evidencia sobre la toxicidad oral del aluminio se limita a los siguientes casos: administración masiva de aluminio, un alto consumo junto con la deficiencia de otro nutriente o una disfunción renal.

La primera vinculación entre la enfermedad de Alzheimer y el aluminio la establecen Craper y cols. (1973) al comprobar por biopsia los elevados niveles de aluminio en cerebros de pacientes con Alzheimer. Más recientemente, se ha observado que los niveles sanguíneos de aluminio son mucho más elevados en pacientes de Alzheimer (media 9,9 µg/L) que en personas sanas (media 2,3 µg/L) (Bartoô y cols., 2003). Sin embargo, la relación entre Alzheimer y aluminio sigue siendo un tema controvertido. Aún así, se sugiere que el aluminio puede jugar un papel importante en la etiología de esta patología debido a su influencia sobre el estrés oxidativo, inducido por el hierro y otros metales (Exley, 2004).

Un gran número de estudios han sugerido una posible relación entre el contenido de aluminio en el agua y el Alzheimer (Gauthier y cols., 2000; Flaten, 2001; Exley y Esiri, 2006), desde que se observó un deterioro de las funciones cognitivas en sujetos expuestos ocupacionalmente al aluminio (Polizzi y cols., 2002; Giorgianni y cols., 2003). Otras graves enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis lateral amiotrófica, encefalopatía de diálisis, Parkinson o demencia de Guam, también se han asociado a la exposición al aluminio (Kawahara, 2005).

Se ha comprobado que el aluminio está relacionado con la deposición de placas β -amiloides, tanto in vitro como in vivo (Kawahara, 2005), que induce estrés oxidativo a nivel cerebral (Pratico y cols., 2002; Esparza y cols., 2003; Esparza y cols., 2005) y que induce cambios neuropatológicos en el cerebro (Ghribi y cols., 2001; Szutowicz, 2001).

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la neurotoxicidad inducida por el aluminio, entre los que se incluyen el daño oxidativo por procesos de peroxidación lipídica, alteraciones en el metabolismo de la glucosa o cambios en la transducción de señales o envío de impulsos nerviosos (Polizzi y cols., 2002; Esparza y cols., 2003; Exley, 2004; Esparza y cols., 2005; Walton, 2007). Sin embargo, la relación entre el aluminio y la etiología de algunos trastornos neuronales, como el Alzheimer, aún no está clara (Yokel, 2000; Exley, 2004; Walton, 2007; Yumoto y cols., 2009; Frisardi y cols., 2010). En la reciente revisión de Bondy (2010) se concluye que el aluminio puede promover serios trastornos neurodegenerativos, entre los que se incluye el Alzheimer.

A pesar de que la mayoría de los casos de Alzheimer ocurren de manera aleatoria, ya que sólo un 5% de los casos parecen tener una causa genética, se conoce que la prevalencia del Alzheimer depende de la edad, sexo (existe una mayor prevalencia entre las mujeres), raza y región geográfica, por lo que se sugiere que el entorno y las condiciones ambientales podrían jugar un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Los elementos traza que se han sugerido como un posible factor de riesgo para esta patología, además del aluminio, son el cobre, el hierro y el zinc, todos involucrados en el metabolismo oxidativo (Domingo, 2006; Maynard y cols., 2006; Yokel, 2006).

Además, se ha observado una posible relación entre el aluminio y el cadmio con el cáncer de mama, al haberse encontrado mayores niveles de estos elementos en tejido mamario canceroso, con respecto a tejido mamario sano (Mannello y cols., 2011; Romanowicz-Makowska y cols., 2011). No se encontraron

diferencias significativas en estos elementos en función de la edad y menopausia (Romanowicz-Makowska y cols., 2011).

1.4.3.4.2. Berilio (Be).

El berilio es un elemento altamente tóxico para todos los organismos, especialmente cuando se inhala en forma de polvo de aerosol. La exposición de la piel al berilio también puede provocar respuestas inflamatorias locales. La ingestión oral de berilio no se ha asociado con ningún síntoma clínico, debido tal vez a la baja tasa de absorción estimada para este elemento, con respecto a la cantidad ingerida (0,005%) (Rossman, 2004).

Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de 0,4-5,1 µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,1-14 µg/L (Heitland y Köster, 2005) y de 0,008-0,042 µg/L (Goullé y cols., 2005).

Los efectos sobre la salud dependen del nivel y de la duración de la exposición. Si el nivel es suficientemente alto, por encima de 1000 µg/m³ en el aire respirado, puede provocar una enfermedad aguda por berilio o beriliosis aguda, la cual causa una inflamación grave de los pulmones; en general, los valores límites para el berilio atmosférico contemplados en la legislación de higiene industrial que fijan los niveles máximos de exposición laboral, permiten controlar de forma efectiva este riesgo (Escanero, 1998).

Determinados compuestos de berilio pueden inhibir la función de determinadas enzimas, como es el caso de la fosfatasa alcalina. El metabolismo del calcio puede verse alterado por el incremento de los niveles de berilio (Escanero, 1998).

La consecuencia de una exposición crónica a una baja concentración de berilio es una inflamación del tracto respiratorio (beriliosis). El berilio es considerado un agente carcinogénico. El riesgo de la exposición a unos altos niveles de berilio debe ser tenido en cuenta en determinados ambientes,

laborales principalmente. Algunos daños provocados en el organismo pueden ser: daños cardiovasculares (hipertrofia ventricular), riesgo de cáncer (lesiones granulomatosas, especialmente en el pulmón), daños endocrinos (alteraciones en determinadas glándulas, por ejemplo, testicular y próstata), alteraciones hematológicas (modificaciones a nivel eritrocitario), daño hepático (posible carcinoma), y a nivel pulmonar (inflamación granulomatosa) (ATSDR, 2002).

Entre el 1 y el 15% de la población expuesta desarrolla sensibilización al berilio. El riesgo de la población general a contraer estas enfermedades es muy bajo ya que los niveles de berilio en entornos no laborales son muy bajos.

El berilio es un posible candidato como un agente cancerígeno pulmonar. Trabajos como los de Steinmaus y Balme (2000) recogen la incidencia de padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio y el tabaco. El riesgo a padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio fue inferior al ocasionado por el humo del tabaco. Si el paciente ha sido fumador o fumador actual, el riesgo de padecer cáncer de pulmón probablemente será mayor que en aquella persona que ha estado expuesta al berilio. Otros estudios analizan la incidencia de cáncer de pulmón por exposición al berilio en ambientes industriales, encontrándose una relación positiva (Hollins y cols., 2009).

1.4.3.4.3. Bismuto (Bi).

El bismuto presenta una menor toxicidad que sus vecinos en la tabla periódica, como el plomo, estaño, telurio y antimonio (Escanero, 1998). Por lo general, es producido como un subproducto de la transformación de otros minerales metálicos, especialmente plomo, wolframio, estaño, cobre y plata.

Determinados compuestos del bismuto tienen aplicaciones en la cosmética y en la medicina, para tratar enfermedades gastrointestinales o infecciones oculares. Las sales de bismuto empleadas como fármacos antiulcerosos son dicitrato bismutato tripotásico y ranitidina bismuto citrato.

Estas sales forman una capa protectora sobre la lesión ulcerosa. Cabe destacar que el bismuto es inhibidor de la bacteria *Helicobacter pylori*, principal agente causal de la úlcera péptica. El bismuto en forma de oligoelemento es uno de los remedios naturales más eficaz para todas las enfermedades o infecciones otorrinolaringológicas (otitis, sinusitis, faringitis, laringitis, anginas, etc) (Escanero, 1998).

Las principales vías de entrada del bismuto en el organismo son las vías respiratorias por inhalación, la piel y la ingestión.

El bismuto y sus sales pueden causar daños en el hígado, aunque el grado de dicho daño es normalmente moderado. El envenenamiento grave y a veces mortal puede ocurrir por la inyección de grandes dosis en cavidades cerradas y de aplicación extensiva a quemaduras (en forma de compuestos solubles del bismuto). Se ha declarado que la administración de bismuto debe ser detenida cuando aparezca gingivitis, ya que de no hacerlo es probable que resulte en estomatitis ulcerosa. Se pueden desarrollar otros resultados tóxicos, tales como sensación indefinida de malestar corporal, presencia de albúmina u otra sustancia proteica en la orina, diarrea, reacciones cutáneas (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

1.4.3.4.4. Cadmio (Cd).

El cadmio es uno de los elementos más tóxicos para los seres humanos, principalmente por su habilidad para combinarse con los grupos sulfhidrilos, alterando la funcionalidad de determinados grupos de enzimas e induciendo, por tanto, cambios proteicos. Fue reconocido como elemento tóxico en los años 60 en Japón, por la enfermedad llamada Itai-Itai, que hizo llamar la atención sobre los niveles de contaminación ambiental de cadmio. Esta enfermedad se desarrolló debido a la contaminación provocada por las actividades mineras próximas a los campos de cultivo de arroz, el arroz captó así altas cantidades de cadmio que posteriormente, fue ingerido por humanos (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

En humanos, podemos encontrar que los mayores niveles de cadmio se encuentran a nivel renal (14 mg/Kg) y los menores a nivel muscular (0,03 mg/Kg) (Jorgensen, 2000).

Las principales fuentes de ingesta del cadmio en humanos son la inhalación y la ingestión a través de la comida o la bebida. A través de los alimentos, la ingesta de cadmio varía mucho de un país a otro, o de una región a otra, en función de las condiciones ambientales e industriales. Así las mayores fuentes de cadmio se encuentran en los alimentos vegetales, llegando al 75%, entre los que los cereales (particularmente el arroz) y las patatas pueden llegar a aportar en torno al 50% de la ingesta total de cadmio (Louekari y cols., 2000).

El cadmio es un metal pesado que induce efectos adversos para la salud en los seres humanos y otros organismos. Las principales rutas de entrada del cadmio en el organismo son el alimento, el aire y el agua. La comida es la principal vía de entrada para el cadmio en los sujetos no fumadores (Cuypers y cols., 2010). En los tejidos, el cadmio se une principalmente a la metalotioneína, cuya producción se estimula por la exposición al cadmio (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

La tasa de absorción del cadmio ingerido por vía oral es del 2 al 7% de la ingesta, con valores que llegan al 20% en personas con depósitos de hierro muy bajos. Se supone que para la absorción del cadmio se utilizan los sistemas de transporte de otros elementos esenciales. Se cree que los transportadores del hierro, calcio, zinc, manganeso y magnesio participan en la absorción de cadmio, siendo muy importantes los transportadores de manganeso/zinc (Himeno y cols., 2009). La absorción intestinal de cadmio aumenta cuando la dieta es deficiente en hierro o calcio. Más del 70% del cadmio circulante está asociado con los eritrocitos y tiene una vida media de tres meses (Droz y cols., 1991).

El cadmio es un tóxico ambiental serio generado a partir de actividades mineras (Satarug y cols., 2010). También está presente como contaminante en los abonos fosfatados, por lo que puede ser captado en los cultivos (Cupit y cols.,

2002). Los compuestos de cadmio se utilizan comúnmente en las baterías recargables cadmio-níquel, y su eliminación provocan la contaminación del suelo (Dorris y cols., 2002).

En el hombre, los tres lugares principales que se afectan tras la exposición a largo plazo del cadmio son los pulmones, el hueso y el riñón, aunque hay coincidencia en señalar que el riñón es el órgano que primero exhibe los efectos adversos. Es muy curioso señalar que la vida media del cadmio alojado en la corteza renal es del orden de 20-35 años, lo que pone de relieve la enorme dificultad que tiene el organismo para eliminar este elemento traza (Jomova y Valko, 2011).

El cadmio se excreta por la orina y en menor cantidad por la bilis, el tracto gastrointestinal y la saliva. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de: 0,014-0,35 µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,04–0,56 µg/L (Heitland y Köster, 2005), de 0,06–0,79 µg/L (Goullé y cols., 2005). Cuando la exposición es baja y la cantidad de cadmio absorbida no ha saturado aún todos los lugares de unión de cadmio disponibles en el cuerpo, la concentración de cadmio en orina refleja principalmente la cantidad almacenada, particularmente en el riñón. Así, en la población general la excreción urinaria de cadmio aumenta progresivamente con la edad, de forma paralela con la carga corporal hasta los 50-60 años (Jomova y Valko, 2011).

La concentración de cadmio en sangre está influida por su acumulación corporal y por la exposición reciente. La concentración de cadmio en sangre parece reflejar los últimos meses de exposición. Sin embargo, en personas que han estado muy expuestas en el pasado y que han acumulado grandes cantidades de cadmio, la determinación en sangre parece ser un indicador fiel de este acúmulo corporal (Jarup, 1983). Un valor de cadmio en sangre por encima de 89 nmol/L señala que se ha producido una exposición significativa a este elemento. Para la población general no expuesta, la concentración de cadmio en sangre, en los adultos que no fuman, es generalmente menor de 18 nmol/L, mientras que en

los fumadores se han encontrado valores superiores que pueden alcanzar 44 nmol/l (Minoia, 1990).

El consumo de tabaco también es una fuente de exposición al cadmio (Satarug y Moore, 2004). Aunque a menudo se afirma que contribuye poco a la carga corporal total de cadmio, la alta exposición crónica al cadmio como resultado del consumo de tabaco puede contribuir a las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión (Satarug y cols., 2006; Afridi y cols., 2010). El acúmulo corporal de los fumadores es alrededor del doble de los no fumadores (Satarug y cols., 2006).

El cadmio es incapaz de generar radicales libres, sin embargo, de manera indirecta favorece la formación de especies reactivas de oxígeno. Parece ser que puede reemplazar al hierro y el cobre en varias proteínas plasmáticas y de membrana, lo que llevaría a un aumento de la cantidad libre de hierro o cobre que participan en el estrés oxidativo a través de la reacción de Fenton (Watjen y Beyersmann, 2004). El desplazamiento del cobre y el hierro por el cadmio puede explicar la toxicidad inducida por éste, ya que el cobre, desplazado de su punto de unión, es capaz de catalizar la ruptura del peróxido de hidrógeno vía reacción de Fenton.

Existe un acuerdo general en que el estrés oxidativo juega un papel importante en la intoxicación aguda por cadmio. Sin embargo, está poco claro que la exposición directa a los bajos niveles de cadmio, que se suelen encontrar en el ambiente, produzca estrés oxidativo. Las alteraciones en la expresión genética debida al estrés oxidativo, durante la exposición crónica al cadmio, son menos importantes en comparación con la intoxicación aguda por cadmio. Esto puede deberse a mecanismos de adaptación (por ejemplo, la metalotioneína y el glutatión), tras la exposición crónica de cadmio, que disminuiría el estrés oxidativo inducido por el cadmio (Gobe y cols., 2010).

La exposición crónica al cadmio produce en el hombre daño renal irreversible con proteinuria. Uno de los mecanismos causales de la enfermedad

renal crónica se piensa que es el estrés oxidativo. Se ha observado también daño mitocondrial como consecuencia de la presencia de cadmio intracelular. Cuando las mitocondrias se vuelven disfuncionales, por ejemplo, a través de la exposición a largo plazo a los tóxicos ambientales, como el cadmio, producen menos energía y más especies reactivas de oxígeno. Los resultados de este daño mitocondrial son múltiples: se puede perpetuar una situación de estrés oxidativo, disminuye el número de mitocondrias y se podrían activar vías que dan lugar a la apoptosis de células renales (Gobe y cols., 2010).

Además del daño renal, el exceso de cadmio puede ocasionar retraso en el crecimiento, trastornos en la reproducción, hipertensión, teratogénesis e incluso cáncer (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Es muy probable que la patología hipertensiva esté relacionada con una incorrecta función renal, pues es bien conocido el importante efecto regulador que ejerce el riñón en la regulación de la presión arterial a largo plazo.

El cadmio ha sido identificado como un importante agente cancerígeno que afecta principalmente a la próstata, pulmones y aparato gastrointestinal (riñón y páncreas). El cadmio induce la proliferación celular, inactiva los estímulos que inhiben el crecimiento y provoca la resistencia a la apoptosis. En particular, la combinación de estos múltiples mecanismos pueden dar lugar a un alto grado de inestabilidad genómica en células expuestas al cadmio, importante no sólo para la iniciación del tumor, sino también para el futuro desarrollo del mismo (Hartwig, 1994). Se ha observado una mayor incidencia de cáncer, sobre todo de pulmón, cuando la exposición ambiental al cadmio se ve incrementada, evaluándose a través de la excreción urinaria en 24 horas (Sartor y cols., 1992).

1.4.3.4.5. Mercurio (Hg).

El mercurio es un elemento tóxico, tanto en su forma orgánica como inorgánica, cuya toxicidad no se hizo evidente hasta la revolución industrial, ya que con ésta, las aguas se contaminaron con mercurio por residuos industriales,

llegando a los humanos a través del consumo de pescado. Este elemento está presente en la naturaleza en concentraciones a las que los seres vivos están adaptados (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

El contenido de mercurio en los tejidos varía de 0,02 a 0,25 mg/Kg, encontrándose la mayor concentración en el riñón y la más baja a nivel muscular (Jorgensen, 2000). Las concentraciones en los diferentes fluidos humanos (en µg/L) son 5,3 en sangre; 2,1 en suero y 3,5 en orina (Reimann y Caritat, 1998).

La absorción y eliminación del tóxico depende de la forma química y la vía de ingesta. Así encontramos que el mercurio elemental se absorbe bien por vía respiratoria (aproximadamente el 80%), mientras que por vía digestiva la absorción es mínima (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Esta forma química posee una alta solubilidad lipídica, por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica y queda atrapado en el sistema nervioso central. También se deposita en el riñón, el hígado y el corazón e incluso puede atravesar la placenta. La eliminación se produce fundamentalmente por orina y heces. Sin embargo, el mercurio inorgánico puede absorberse en mayor medida por el tracto intestinal (7-15%) causando toxicidad mercúrica. Se acumula principalmente en el riñón y también puede atravesar la barrera hematoencefálica. Su eliminación se produce principalmente por orina (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Dentro del mercurio orgánico podemos diferenciar dos tipos de compuestos importantes desde el punto de vista toxicólogo. El metilmercurio se absorbe casi completamente por vía gastrointestinal (95%), es liposoluble y se distribuye uniformemente a través del organismo, alcanzando concentraciones altas en el cerebro (Magos, 1997). La inhalación de metilmercurio causa la clásica triada de ataxia, disartria y disminución del campo visual. En contraste a estos compuestos, el fenil mercurio y el metoxi-etil-mercurio tienen una menor absorción gastrointestinal y una vez en el organismo se transforman en mercurio inorgánico (Escanero, 1998). La principal vía de eliminación de metilmercurio es a través de la vesícula a las heces.

La afinidad del mercurio por los grupos sulfhidrilo, hace que inhiba una amplia variedad de enzimas y mecanismos transportadores proteicos y celulares. La correlación entre los síntomas clínicos y la concentración de mercurio en sangre total depende del tipo de compuesto de mercurio (orgánico o inorgánico) y la duración de la exposición (ATSDR, 1999).

El metilmercurio atraviesa rápidamente la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica, y es un neurotóxico que puede afectar muy negativamente el desarrollo del cerebro. Los estudios han demostrado que la presencia de metilmercurio en las dietas de mujeres embarazadas puede surtir efectos adversos sutiles pero persistentes en el desarrollo del niño, que se observan desde el comienzo de la edad escolar. La concentración de metilmercurio en el pescado es un tema de especial relevancia. Así se debe regular y controlar su consumo, sobre todo en mujeres embarazadas y niños, cuando la concentración en el pescado es superior a 1mg/Kg (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Algunos estudios indican, además, que los pequeños aumentos en la exposición al metilmercurio pueden afectar negativamente al sistema cardiovascular (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). El metilmercurio está presente en el interior de los eritrocitos o ligado a las proteínas plasmáticas. La concentración de mercurio en sangre total es la mejor medida de exposición reciente al mercurio inorgánico y de la absorción a mercurio elemental. Las tasas de eliminación urinaria dependen de la función renal. La excreción urinaria no es obligatoriamente proporcional al grado de exposición al metilmercurio (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

El metilmercurio y sus diferentes compuestos pueden ocasionar un daño irreversible en el sistema nervioso central. Por debajo de las altas concentraciones, que podrían ser letales para el hombre, se pueden observar: desórdenes nerviosos, daño cerebral, desórdenes del control motor, trastornos del habla, ceguera, sordera, temblores y desórdenes intestinales (Drasch y cols., 2004).

1.4.3.4.6. Plomo (Pb).

El plomo es un elemento tóxico que se produce naturalmente en el medio ambiente. Sin embargo, las concentraciones más altas que se encuentran en la naturaleza son el resultado de las actividades humanas. El plomo es ampliamente utilizado en la industria, aunque también se utiliza como edulcorante para el vino y sidra, así como en la medicina para el tratamiento de varias enfermedades (Escanero, 1998).

El contenido de plomo en los fluidos biológicos (en $\mu\text{g/L}$) oscila entre 158 en sangre, 17 en orina y 0,3 en suero (Reimann y Caritat, 1998).

Las fuentes de exposición al metal son variadas, acumulándose en el organismo humano debido a la exposición continuada al mismo. La existencia de tuberías de plomo, vertido de residuos industriales y la elevada concentración de plomo en las aguas de regiones graníticas, hacen que el agua sea una de las fuentes de exposición más importantes. Los recipientes y utensilios de cocina recubiertos de esmaltes plomados contaminan los alimentos por liberación del metal. Prácticamente todos los condimentos, pescados, carnes, huevos y legumbres contienen plomo. El tabaco y el vino también contienen plomo. Por tanto, las principales fuentes de exposición al plomo son la comida, el agua y el aire, sobre todo en las zonas industriales y mineras (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Las principales vías de entrada del plomo en el hombre son las vías respiratorias y la digestiva. La absorción gastrointestinal es mayor en niños (40-50%) que en adultos (3-10%) (Jomova y Valko, 2011). La inhalación de humos y polvo fino de plomo propicia la absorción del metal a lo largo de todo el tracto respiratorio siendo esta vía la más importante en la exposición laboral. Aproximadamente se absorbe entre el 30-50% del plomo inhalado, pasando hacia la sangre por difusión pasiva tras la disolución de las partículas.

Una vez absorbido, el plomo se distribuye por los diferentes tejidos, especialmente huesos y dientes. El cuerpo humano no diferencia entre plomo y calcio, por ello, la mayoría del plomo absorbido es almacenado en el hueso y diente, aproximadamente el 90% (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Existe una relación lineal entre el plomo en sangre y el plomo plasmático. Cuando la plumbemia es muy elevada, el plomo que queda libre en el plasma se fija a los tejidos blandos, especialmente al riñón, al hígado y en menor proporción al tejido nervioso.

El plomo se elimina fundamentalmente por vía renal (aproximadamente en un 80%) y digestiva (heces). El sudor, la leche, el pelo, las uñas y la saliva son vías de excreción secundarias. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de: 0,1-0,24 µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,02-4,8 µg/L (Heitland y Köster, 2005), de 0,01-2,14µg/L (Goullé y cols., 2005) y de 1,7-4,8 µg/L (De Boer y cols., 2004).

El exceso de plomo puede ocasionar severos daños para la salud: daño en el sistema nervioso, inhibición de la formación de glóbulos rojos, anemia, desórdenes en el desarrollo mental en jóvenes, cáncer y desórdenes reproductivos (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). El plomo parece afectar sobre todo al SNC en desarrollo, de manera que los niños tienen un mayor riesgo de sufrir los efectos neurotóxicos del plomo. Los niños absorben y retienen mucho más plomo que los adultos, de manera que los niños pueden absorber el 50% del plomo de su dieta, mientras que la población adulta absorbe sólo el 10% de la cantidad ingerida (WHO, 1995).

La evaluación de los niveles sanguíneos de plomo nos permite evaluar la exposición reciente a plomo, pero para valorar exposiciones pasadas, se debe valorar la concentración de plomo a nivel óseo (Hu y cols., 1998). En el hueso, el plomo compite con el calcio, uniéndose a los cristales de hidroxapatita. De este modo, el plomo es almacenado en estructuras óseas y entran en la circulación sistémica cuando condiciones fisiológicas (embarazo, lactancia, menopausia,

envejecimiento) o procesos patológicos inducen remodelación ósea. Siguiendo este razonamiento, se ha estudiado la relación existente entre el contenido de plomo a nivel calcáneo, como índice del almacenamiento de plomo en el cuerpo, con el riesgo de padecer Alzheimer. Se observó que una mayor exposición al plomo a lo largo de la vida está asociada con un mayor riesgo de sufrir Alzheimer (Coon y cols., 2006).

Se conocen efectos del plomo sobre muchos órganos y sistemas, como el sistema cardiovascular (Vaziri, 2002), renal (Gonick, 2002), inmune (Dietert y Piepenbrink, 2006) y reproductivo (Bellinger, 2005) así como sobre los huesos y dientes (Hu y cols., 1998). También ha sido identificado como un posible agente carcinógeno (Silbergeld, 2003). El sistema nervioso es especialmente sensible a los efectos del plomo.

Al igual que otros elementos tóxicos, el plomo induce estrés oxidativo. Los efectos del plomo pueden ir desde la interrupción de la actividad enzimática, hasta la inhibición de la absorción de importantes minerales traza, así como desactivación de sustancias antioxidantes (Patrick, 2006b). El plomo puede inducir daño oxidativo a través de dos mecanismos (Ercal y cols., 2001): el primero está relacionado con la formación directa de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, el segundo mecanismo, tendría que ver con la depleción del pool de antioxidantes celulares. El glutatión representa más del 90% de los antioxidantes del organismo, y el glutatión es el más afectado por el plomo (Hunaiti y Soud, 2000). Además, el glutatión juega un papel importante en la detoxificación de sustancias, por su conjugación en el hígado, como ocurre en el caso de los tóxicos arsénico y mercurio. Así, una exposición al plomo provocaría una caída de los niveles de glutatión y por tanto, menor protección frente a otros elementos tóxicos.

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) clasificó al plomo y a los compuestos inorgánicos de plomo como posibles carcinógenos humano (García-Lestón y cols., 2010). En algunos estudios epidemiológicos de exposición al plomo se ha vinculado a una mayor incidencia de algunos tipos de

cáncer, como el de estómago, pulmón y vejiga (Fu y Boffetta, 1995). Se han propuesto varios mecanismos para comprender mejor las propiedades carcinogénicas de plomo y las condiciones necesarias para tal fin. Estos mecanismos incluyen mitogénesis, alteraciones en la transcripción de genes (Collins, 2004), el daño oxidativo y varios mecanismos de genotoxicidad indirecta (Hartwig, 1994; Silbergeld, 2003).

Los datos más recientes indican que la exposición prolongada a niveles elevados de plomo puede ocasionar neurodegeneración que llevaría al deterioro de la coordinación neuromuscular y el control motor (Schwartz y cols., 2007). Las funciones motoras afectadas por una moderada exposición al plomo son la velocidad de miembros superiores, la destreza, la coordinación bilateral y habilidad visomotora. Altas concentraciones de plomo se han asociado con disfunciones motoras más severas que incluyen problemas de equilibrio, posturales y actividades locomotoras (Bhattacharya y cols., 2006). Los niveles sanguíneos mínimos a los cuales se pueden observar trastornos psicomotores se encuentran en el rango de 50-60 µg/dL (Baker y cols., 1985).

Uno de los mecanismos básicos propuesto para explicar la toxicidad neuronal del plomo es su sustitución por el calcio en la transducción de señales intracelulares (Duce y Ashley, 2010). Esta sustitución puede afectar la entrada de calcio, que es fundamental en la liberación presináptica de neurotransmisores. Se ha asociado el plomo con el deterioro intelectual (Canfield y cols., 2003). Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que existe una asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la exposición a determinados metales pesados como el plomo (Montgomery, 1995; Yokel, 2006; Edwards y Myers, 2007).

La exposición al plomo también puede ser un factor importante en el desarrollo de la osteoporosis (Campbell y Auinger, 2007). En el futuro, el tratamiento de la osteoporosis puede que se realice no sólo para mejorar la salud

ósea, sino también para prevenir la movilización de los depósitos de plomo en el hueso y su subsiguiente toxicidad.

También se ha encontrado relación entre los niveles de plomo y la neuropatía diabética, observándose que la terapia de quelación, que reduce los niveles de plomo, disminuye también la velocidad de desarrollo de la enfermedad (Lin y cols., 2003). Otra de las patologías asociadas con los niveles de plomo es la insuficiencia renal, observándose que la terapia de quelación, retrasa la progresión de la insuficiencia renal crónica al disminuir los niveles de plomo (Yu y cols., 2004). Al haberse encontrado que el cadmio, cobalto y cesio pueden tener un papel similar al del plomo en el desarrollo de la obesidad (Padilla y cols., 2010), sería interesante estudiar si estos otros elementos también están relacionados con la neuropatía diabética.

1.4.3.4.7. Renio (Re).

El renio es un elemento tóxico que se obtiene como subproducto del tratamiento de minerales de molibdeno. Presenta varias aplicaciones en la industria, así se utiliza en los tubos de electrones y en aplicaciones de semiconductores.

Se han utilizado experimentalmente anticuerpos marcados con renio para el tratamiento de adenocarcinomas de colón, pulmón y ovarios. El renio se usa en el instrumental médico, en equipo de alto vacío y en aleaciones para contactos eléctricos y termopares. También se emplea para el recubrimiento de joyería. El renio se alea con el wolframio y el molibdeno para mejorar su maleabilidad (Escanero, 1998).

El renio se acumula principalmente en la glándula tiroides. Su forma catiónica (ReCl_3) es más tóxica que la forma aniónica (K_2ReO_4) (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Algunos compuestos, como el hexafluoruro de renio, son irritantes para la piel y los ojos. En animales experimentales, la inhalación de polvo de renio produce fibrosis pulmonar. Los síntomas de la toxicidad al renio se asocian con alteraciones de los sistemas nervioso y circulatorio (Collery y cols., 2004).

1.4.3.4.8. Teluro (Te).

El teluro tiene diversas aplicaciones en la industria y afortunadamente, los compuestos del teluro se encuentran muy raramente. Estos compuestos son teratógenos y deben ser manejados solamente por químicos ya que la ingestión, incluso en pequeñas cantidades, provoca un terrible mal aliento y un espantoso olor corporal, pudiendo ser absorbido por el organismo por inhalación, provocando de este modo somnolencia, boca seca, gusto metálico, dolor de cabeza o náuseas (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Se han descrito casos de intoxicación industrial aguda como resultado de la absorción pulmonar de humos de teluro. Se ha observado que aquellos trabajadores expuestos al teluro, presentan mayores concentraciones de este elemento en orina. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 0,10-0,52 µg/L (Goullé y cols., 2005).

Los compuestos que contengan teluro pueden provocar efectos en el hígado y el sistema nervioso central. En animales expuestos al teluro se han descrito efectos sobre el sistema nervioso central y los eritrocitos (Gunnar, 2010).

Dentro del grupo de elementos metálicos, encontramos que el teluro y el selenio poseen propiedades químicas muy similares. Sin embargo, a diferencia del selenio, el teluro no es un micronutriente esencial, y de hecho, induce tanto toxicidad aguda como crónica en una variedad de especies. A pesar de ello, se sabe muy poco de los mecanismos moleculares de la toxicidad del teluro, en particular con respecto a las interacciones con el selenio en la célula. Se ha sugerido que variantes inorgánicas del teluro pueden unirse en el medio

intracelular con algunas selenoproteínas, como la glutatión peroxidasa, inhibiendo así su actividad e induciendo por tanto, estrés oxidativo intracelular (Garberg y cols., 1999).

A pesar del efecto tóxico del teluro, se está estudiando el posible efecto antioxidante de determinados compuesto orgánicos. Así se ha observado que un compuesto orgánico de baja toxicidad, tanto in vitro como in vivo, posee actividad antioxidante contra la peroxidación lipídica inducida por el hierro (Avila y cols., 2008). Además se sugiere que estos compuestos orgánicos de teluro actúan como antioxidantes en el sistema nervioso central, en modelos animales, sin provocar efectos sobre el sistema glutamatérgico, sistema que se ve afectado en muchas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer (Avila y cols., 2008).

1.4.3.4.9. Talio (Tl).

El talio es un elemento muy tóxico que se ha empleado como raticida e insecticida, pero este uso ha disminuido, llegando a eliminarse en muchos países debido a sus efectos cancerígenos. Este elemento puede ser un veneno acumulativo que resulta tóxico por ingestión, inhalación o absorción cutánea (Escanero, 1998).

La intoxicación profesional por talio suele ser resultado de una exposición moderada a largo plazo y los síntomas son mucho menos acusados que los observados en una intoxicación aguda accidental. Los síntomas de una posible intoxicación son astenia, irritabilidad, dolor de piernas y trastornos nerviosos. Cuando se produce una pérdida masiva de cabello, se sospecha inmediatamente la intoxicación por talio. Sin embargo, en la intoxicación profesional, con una exposición habitualmente moderada pero prolongada, la pérdida de cabello puede ser un síntoma tardío (Escanero, 1998).

Se puede estar expuesto al talio a través del aire, el agua y los alimentos. Sin embargo, los niveles de talio en el aire y en el agua son muy bajos. Las

mayores ingestas de talio pueden tener lugar a través de alimentos contaminados, sobre todo frutas y vegetales cultivados con aguas contaminadas. El humo del cigarrillo es también una fuente de talio. Las personas que fuman tienen dos más veces cantidades de talio en su cuerpo que los no fumadores (Pappas y cols., 2007).

El talio ingerido se absorbe en gran medida, acumulándose principalmente en el hígado y los riñones. El talio abandona el cuerpo lentamente, siendo la orina la principal vía de excreción. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de: 0,005-0,11µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,07–0,84µg/L (Goullé y cols., 2005) y de 0,28/0,58 µg/L (De Boer y cols., 2004).

Los principales signos y síntomas de la intoxicación por talio tienen su origen en el sistema nervioso central, solamente se retienen en él concentraciones muy bajas de talio. Ello puede deberse a su extremada sensibilidad, incluso a cantidades muy pequeñas de talio que actúen sobre las enzimas, los neurotransmisores o directamente sobre las células del cerebro (Gunnar, 2010).

Los mecanismos de toxicidad por talio están relacionados con la sustitución del potasio, la inhibición de enzimas, la peroxidación de lípidos, la neuropatía periférica y el antagonismo del calcio en la función cardíaca (Bertram y Bertram, 2004). No es frecuente la intoxicación por talio, pero al igual que otros elementos traza, el talio se une a grupos sulfhidrilo de proteínas y membranas, inhibiendo de ese modo una serie de reacciones enzimáticas, y causando así envenenamiento (Ramsden, 2002).

1.4.3.4.10. Uranio (U).

El uranio es un metal pesado que se encuentra de forma natural y generalizada en diversas formas químicas en todos los suelos, rocas, mares y

océanos. También está presente en el agua potable y en los alimentos. El organismo humano contiene como promedio unos 90µg de uranio, incorporados a través del consumo normal de agua y alimentos y del aire respirado; aproximadamente un 66% se encuentra en el esqueleto, un 16% en el hígado, un 8% en los riñones y un 10% en otros tejidos (Escanero, 1998).

El uranio natural consiste en una mezcla de tres isótopos radiactivos identificados por los números de masa ^{238}U (99,27% de la masa), ^{235}U (0,72%) y ^{234}U (0,0054%). El uranio se utiliza principalmente en las centrales nucleares; la mayoría de los reactores necesitan uranio enriquecido en ^{235}U : con un contenido del 3% en lugar del 0,72% habitual. Una vez obtenida esa fracción enriquecida, el uranio residual es lo que se conoce como uranio empobrecido. El uranio empobrecido contiene normalmente un 99,8% de ^{238}U , 0,2% de ^{235}U y 0,0006% de ^{234}U , según la masa. Para una misma masa, el uranio empobrecido presenta una radiactividad equivalente aproximadamente a un 60% del uranio natural (Escanero, 1998).

Las personas pueden verse expuestas al uranio empobrecido de la misma manera que lo están normalmente al uranio natural: por inhalación, por ingestión y por contacto cutáneo (en particular a través de las lesiones con fragmentos incrustados). La inhalación es la vía más habitual de asimilación durante o después del uso de munición de uranio empobrecido en zonas de conflicto, o cuando el metal presente en el medio vuelve a quedar suspendido en la atmósfera por efecto del viento o de otras causas. La inhalación accidental puede ser también el resultado del incendio de un centro de almacenamiento de uranio empobrecido, de un accidente aéreo o de la descontaminación de vehículos procedentes de zonas de conflicto o próximas a ellas. La incorporación por ingestión puede darse en grandes sectores de la población cuando el agua y los alimentos resultan contaminados por el uranio empobrecido. Se considera que el contacto cutáneo es una vía relativamente poco importante de exposición pues el uranio empobrecido apenas pasa a la sangre a través de la piel. Sin embargo, este

elemento puede penetrar en la circulación sistémica a través de heridas abiertas o de fragmentos incrustados de material que lo contenga (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

La mayoría (>95%) del uranio que penetra en el organismo no es absorbido, sino eliminado a través de las heces. Del uranio absorbido en la sangre, aproximadamente un 67% es filtrado por los riñones y excretado en la orina durante las 24 horas siguientes. Normalmente entre el 0,2% y el 2,0% del uranio presente en los alimentos y el agua es absorbido por el tracto gastrointestinal (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Los compuestos de uranio solubles se absorben más fácilmente que los insolubles.

El uranio empobrecido es un elemento potencialmente tóxico desde el punto de vista químico y radiológico, y sus órganos diana son fundamentalmente los riñones y los pulmones. Los efectos para la salud dependen de la naturaleza física y química del uranio empobrecido a que haya estado expuesto el individuo, así como del nivel y la duración de la exposición. Los estudios prolongados realizados en trabajadores expuestos al uranio han detectado cierto trastorno de la función renal, que depende del nivel de exposición. No obstante, hay también algunos indicios de que ese trastorno puede ser transitorio y de que la función renal vuelve a la normalidad una vez eliminada la fuente de exposición al uranio (Escanero, 1998).

1.4.3.4.11. Wolframio (W).

El tungsteno o wolframio (W) nunca se encuentra libre en la naturaleza, sino combinado en algunos minerales, en forma de tungstatos de calcio, hierro o manganeso. Este elemento es un componente de los metales duros. Se utiliza para aumentar la dureza, la resistencia, la elasticidad y la resistencia a la tracción del acero (Escanero, 1998).

Se sabe muy poco sobre la toxicidad del tungsteno. De los tres compuestos de tungsteno, el tungstato sódico es el más tóxico, el óxido túngstico

el intermedio y el paratungstato amónico el menos tóxico. La incidencia de accidentes y enfermedades en las minas e industrias de tungsteno no está bien documentada; sin embargo, según los escasos datos disponibles, puede decirse que es menor que en las minas de carbón (Nordberg, 2010).

Se investiga la toxicidad del carburo de tungsteno y el carburo de tungsteno-cobalto, con el objetivo de evaluar la toxicidad potencial en los diferentes órganos (pulmón, piel, intestino y cerebro), observándose que el carburo de tungsteno-cobalto aumenta notablemente el efecto citotóxico (Bastian y cols., 2009). Se ha demostrado que el wolframio actúa antagonizando la acción del elemento traza esencial molibdeno (Busch y cols., 2010).

Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 0,01-0,09 μ g/l (Goullé y cols., 2005).

1.4.3.5. Otros elementos.

1.4.3.5.1. Cesio (Cs).

Los compuestos de cesio tienen diversas aplicaciones en la industria. Las sales de cesio se han utilizado en medicina como agentes antishock después de la administración de drogas de arsénico. Los humanos pueden estar expuestos al cesio por respiración o al ingerirlo con alimentos y bebidas. En el aire los niveles de cesio son generalmente bajos, pero el cesio radiactivo ha sido detectado en aguas superficiales y en muchos tipos de comidas (Escanero, 1998).

El conocimiento sobre el metabolismo y la toxicidad de cesio es escaso. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 1,4–11,9 μ g/L (Heitland y Köster, 2005).

Cuando hay contacto con cesio radiactivo, algo altamente improbable, la persona puede experimentar daño celular a causa de la radiación emitida por las partículas del cesio. Esto puede traer como consecuencia efectos como náuseas,

vómitos, diarreas, y hemorragias. Si la exposición es larga, se puede incluso perder el conocimiento, entrar en coma o incluso morir (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Los efectos dependen de la resistencia de cada persona, el tiempo de exposición y la concentración a la que esté expuesta.

El cesio se une preferentemente a los eritrocitos y disminuye su capacidad de dar el oxígeno en los tejidos (Lin y cols., 1999). La ingesta oral de cloruro de cesio se ha promovido ampliamente sobre la base de la hipótesis de un método complementario de la medicina alternativa para el tratamiento del cáncer. Sin embargo esta propuesta no ha sido confirmada hasta el momento, encontrándose trabajos en los que no se encuentran evidencias científicas para afirmar que las células cancerosas son vulnerables al cloruro de cesio (Dalal y cols., 2004; Melnikov y Zaroni, 2009).

El cesio es relativamente seguro, los signos de su toxicidad leve son de malestar gastrointestinal, hipotensión, síncope, entumecimiento u hormigueo en los labios. En la prescripción se debe ser consciente de las complicaciones cardíacas, como consecuencia del uso de cesio como medicina alternativa. La toxicidad del cesio depende de la dosis, pero no puede ser validada la toxicidad aguda y crónica al no disponerse de suficiente información (Melnikov y Zaroni, 2009).

1.5.3.5.2. Rubidio (Rb).

El rubidio se encuentra en todas las plantas, líquidos y tejidos biológicos en cantidades muy variables. Las mayores cantidades de rubidio en el organismo están en el tejido muscular, que tiene una especial afinidad por los metales alcalinos, como el cesio, el rubidio y el potasio (Escanero, 1998).

La absorción de rubidio en el tracto intestinal es elevada. El rubidio tiene un comportamiento en el organismo similar al potasio en su transporte, distribución y excreción. Sigue la distribución intracelular del potasio y actúa

como sustituto y a veces como antagonista de éste, compitiendo con el potasio en los procesos de transporte de membrana, y desplazándolo en varios tipos de células, entre ellas las células musculares y los hematíes. Inhibe algunas enzimas dependientes de potasio, aunque, a su vez puede activar otras (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). El rubidio también interviene en mecanismos neurofisiológicos del corazón y del cerebro (Néve, 1990) y antagoniza los efectos tóxicos del litio.

En sangre la cantidad de rubidio es aproximadamente de 2,5 mg/L, la mayor parte se encuentra en la fracción celular (hematíes y plaquetas) y solo entre 0,1 y 0,2 mg/L en plasma en forma de ión libre. El rubidio absorbido se excreta principalmente por la orina. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de: 283-3300 µg/L (Heitland y Köster, 2005), de 433-2698 µg/L (Goullé y cols., 2005).

La exposición al rubidio puede ponerse de manifiesto mediante sus indicadores directos como son su concentración en sangre total, hematíes, suero o plasma, orina y pelo (Tsalev, 1983).

1.4.3.5.3. Antimonio (Sb).

El antimonio se encuentra principalmente en la naturaleza como estibnita, o antimonita. Forma parte por lo general de los minerales de cobre, plata y plomo. Se encuentra naturalmente en el medio ambiente. Pero también entra en el medio a través de diversas aplicaciones de los humanos.

La exposición de los humanos al antimonio puede tener lugar por medio de la respiración, del agua potable y de la comida que lo contenga, pero también por contacto cutáneo con tierra, agua y otras sustancias que lo contengan. Especialmente las personas que trabajan con antimonio pueden sufrir los efectos de la exposición por respirar polvo de antimonio (Escanero, 1998).

La exposición a cantidades relativamente altas de antimonio (9 mg/m³ de aire) durante un largo periodo de tiempo puede provocar irritación de los ojos,

piel y pulmones. Si la exposición se produce de manera continua se pueden producir efectos más graves, tales como enfermedades pulmonares, problemas de corazón, diarrea, vómitos severos y úlceras estomacales (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

No hay suficiente información para determinar si la exposición en el aire, oral o a través de la piel al antimonio produce cáncer en seres humanos. El antimonio no ha sido clasificado en cuanto a carcinogenicidad por el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) ni la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

2. OBJETIVOS.

2. OBJECTIVES.

2. OBJETIVOS.

La revisión científica realizada en torno a las hormonas esteroideas en la mujer pre y postmenopáusica, su metabolismo y causas que le pueden afectar, así como la alteración de los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal y/u ovárico, por la menopausia o por ejercicio físico, nos conduce a plantearnos una serie de objetivos en relación a las modificaciones que pueden sufrir los esteroides en mujeres pre y postmenopáusicas con la realización de actividad física.

Por otro lado, existen evidencias que demuestran la trascendencia que ejercen los minerales sobre las funciones biológicas del organismo. Los niveles de elementos minerales en el organismo están determinados por su ingesta y eliminación, siendo las vías fundamentales de eliminación la sudoración y la excreción urinaria. La edad, el estatus hormonal y la práctica de actividad física pueden modificar los niveles de eliminación de los minerales. Por ello, nos proponemos evaluar la asociación entre la eliminación urinaria de elementos traza, la menopausia y la práctica de actividad física.

Los objetivos principales planteados en esta investigación son:

1. Valorar aspectos relacionados con la condición física general (composición corporal, consumo máximo de oxígeno, capacidad espirométrica basal, fuerza y flexibilidad) y con la salud cardiovascular (tensión arterial) en mujeres pre y postmenopáusicas, para identificar posibles diferencias entre ambos grupos, así como estudiar los efectos de un programa de ejercicio físico aeróbico sobre dichas variables.

2. Estudiar los niveles de hormonas esteroideas a nivel plasmático y urinario, en mujeres pre y postmenopáusicas, con el objetivo de identificar diferencias existentes entre mujeres de distinta edad y diferente estatus hormonal.

3. Valorar los cambios del perfil esteroideo, a nivel plasmático y urinario, tras la realización de período de ejercicio físico aeróbico, en mujeres pre y postmenopáusicas.

4. Determinar los niveles de excreción urinaria de elementos traza y evaluar las diferencias que puedan existir entre mujeres pre y postmenopáusicas.

5. Valorar el comportamiento en la eliminación urinaria de elementos traza en mujeres, pre y postmenopáusicas, sometidas a un programa de ejercicio físico aeróbico.

2. OBJECTIVES.

The scientific review about steroid hormones in pre and postmenopausal women, their metabolism and causes that can affect and alter the hypothalamus-pituitary-adrenal and/or ovarian axis, by menopause or exercise, leads us to ask a number of objectives in relation to changes that steroids may suffer in pre-and postmenopausal women with physical activity.

Furthermore, there is evidence of minerals importance on human biological functions. Levels of mineral elements in the body are determined by their intake and elimination, being the fundamental ways perspiration and urinary excretion. Age, hormonal status and physical activity levels may alter the removal of minerals. Therefore, we propose to evaluate the association between urinary excretion of trace elements, menopause and physical activity.

The main objectives in this research are:

1. To evaluate aspects of overall fitness (body composition, maximal oxygen consumption, basal spirometry ability, strength and flexibility) and cardiovascular health (blood pressure) in pre-and postmenopausal women, to

identify any differences between the two groups and study the effects of a program of aerobic exercise on these variables.

2. To study steroid hormone levels in plasma and urine in pre-and postmenopausal women, with the goal of identifying differences between women of different ages and different hormonal status.

3. To assess steroid profile changes, in plasma and urine, after performing aerobic exercise period in pre-and postmenopausal women.

4. To determine the levels of urinary excretion of trace elements and evaluate the differences that may exist between pre-and postmenopausal women.

5. To evaluate the urinary excretion of trace elements in pre-and postmenopausal women, subject to a program of aerobic exercise.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. REACTIVOS UTILIZADOS.

3.1.1. Reactivos utilizados para la determinación del perfil esteroideo.

Los reactivos empleados para el procesamiento y tratamiento de las muestras de orina y plasma han sido:

- Testosterona (Sigma-Aldrich).
- Androstenodiona (Sigma-Aldrich).
- Metiltestosterona (Sigma-Aldrich).
- 19-norandrosterona (Steraloids).
- 19-noreticolanolona (Steraloids).
- Androsterona (Sigma-Aldrich).
- Etiocolanolona (Sigma-Aldrich).
- Estrona (Sigma-Aldrich).
- Dihidrotestosterona (Sigma-Aldrich).
- 17 β -estradiol (Sigma-Aldrich).
- Progesterona (Sigma-Aldrich).
- Pregnandiol (Steraloids).
- Pregnantriol (Steraloids).
- Cortisona (Sigma-Aldrich).
- Cortisol (Sigma-Aldrich).
- Tetrahidrocortisol (Steraloids).
- Tetrahidrocortisona (Sigma-Aldrich).
- Nandrolona (Sigma-Aldrich).
- Dehidroepiandrosterona (Sigma-Aldrich).
- Estriol (Sigma-Aldrich).

- Epitestosterona (Sigma-Aldrich).
- Epiandrosterona (Sigma-Aldrich).
- N-Methyl-N-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide (MSTFA) (Sigma-Aldrich).
- Arilsulfatasa (Sigma-Aldrich).
- β -Glucoronidasa de E. coli K 12 (Boheringer Mannheim).
- Ditioeritritol (Serva).
- Ioduro amónico (Panreac).
- Filtros de jeringa de politetrafluoretileno (PTFE) de 0,45 μ m, uno de nylon (NYL) de 0,45 μ m y otro de celulosa de 0,45 μ m (Sanex).
- El resto de disolventes y otros reactivos de uso común, todos ellos de grado para análisis fueron suministrados principalmente por Scharlau, Baker y Panreac.

3.1.2. Reactivos utilizados para la determinación de elementos traza en orina.

Los reactivos utilizados para los distintos análisis fueron los siguientes:

- Multipatrones Pure Plus (Atomic Spectroscopy Standard) para los elementos a determinar (Perkin Elmer).
- Patrón Indio (Panreac Química).
- Ácido nítrico (HNO₃) suprapuro destilado a partir de ácido nítrico al 69%. (Panreac Química).
- Peróxido de Hidrógeno (H₂O₂), 30%, calidad para análisis (Panreac Química).
- Material de referencia LOT 0511545 (Seronorm).

Todas las disoluciones se prepararon con agua desionizada (resistencia igual o superior a 12 M Ω cm⁻¹) procedente de un equipo MilliQ de la casa Millipore. Esta agua también se empleó para el lavado del material.

3.1.3. Reactivos utilizados para la determinación de creatinina en orina.

Los reactivos utilizados para la determinación de los niveles de creatinina en orina han sido:

- Solución madre de creatinina 2 g/L en HCl 25mM.
- HCl 25 mM.
- NaOH 1,4 M.
- Ácido pícrico 14 mM.

3.2. INSTRUMENTAL Y EQUIPOS UTILIZADOS.

3.2.1. Instrumental empleado.

El material utilizado en esta Tesis Doctoral pertenece al Departamento de Química Analítica (Facultad de Ciencias) y al Departamento de Fisiología (Facultad de Ciencias del Deporte), dependientes ambos de la Universidad de Extremadura.

a) Instrumental utilizado para la valoración cineantropométrica:

- Báscula: para la obtención del peso corporal. Precisión de ± 100 g. Marca Seca (Alemania).
- Tallímetro: precisión de ± 1 mm. Marca Seca (Alemania).
- Compás de pliegues cutáneos: Precisión de $\pm 0,2$ mm, modelo Skinfold Caliper, Holtein (Inglaterra).
- Paquímetro: precisión ± 1 mm, Holtein (Inglaterra).
- Cinta antropométrica: precisión ± 1 mm, modelo 201, marca Seca (Alemania).

b) Instrumental utilizado para la valoración espirométrica:

Para medir los volúmenes y las capacidades pulmonares se utilizó el Modelo Spirobank de Medical International Research (MIR) (Alemania).

c) Instrumental utilizado para la valoración electrocardiográfica y de la tensión arterial:

Para evaluar la actividad cardíaca se utilizó electrocardiógrafo Welch Allyn Cardioperfect, Fabricante Welch Allyn Inc (Estados Unidos). La tensión arterial se valoró a través de un esfigmomanómetro Riester y un fonendoscopio Littmann.

d) Instrumental utilizado para la valoración de la condición física:

- Analizador de gases (MGC, modelo Metamax. nº 762014-102). Fabricante Cortex (Alemania).
- Pulsómetro (Polar ® “Sport Tester”) con interface (Polar ® Advantage interface) (Finlandia).
- Software POLAR Precisión Performance para pulsómetros. Finlandia.
- Tapiz rodante modelo Powerjog EG 30. Fabricante Power Sport International LTD (Inglaterra).
- Termómetro y medidor de humedad, modelo Huger. Fabricante HomFor (Alemania).
- Flexibility measuring instrument (in Forward direction), modelo 1229, de Takei & Company (Japan).
- Dinamómetro de piernas, modelo 1024 de Takei & Company (Japan).
- Dinamómetro manual TKK-5001.

e) Instrumental utilizado para las valoraciones plasmáticas y urinarias.

- Agitador de tubos Heidolph PROMAX 1020.
- Balanza de precisión Mettler Toledo modelo AE240.
- Centrífuga P-Selecta.
- Congelador -20°C Zanussi.
- Frigorífico 4°C Corberó.
- Granatario Mettler Toledo PB602-S.
- Rotavapor Heidolph OB 2000.

- Termobloque de 16 tubos cónicos Stuart Scientific.
- Termobloque de 25 tubos HACH.
- Vórtex Heidolph REAX 2000.

Se ha utilizado además material diverso como pipetas Gibson, pipetas Wiley, puntas de plástico para pipetas, probetas, tubos de ensayo de vidrio y de plásticos, gradillas portatubos, guantes de látex, colector de orina (100 ml), parafilm, tubos eppendorf, sistema extractor de sangre Vacutainer, tubos de extracción de sangre 10 ml, etc.

3.2.2. Equipos utilizados.

1. Cromatógrafo de gases: Agilent Technologies 6890N con detector MS 5973 Network de cuadrupolo.

El analizador de cuadrupolo consiste en cuatro barras cilíndricas paralelas que actúan como electrodos. Las barras opuestas se conectan eléctricamente, un par está unido al polo positivo de una fuente variable de corriente continua y el otro par se une al terminal negativo. Además se aplican a cada par de barras potenciales variables de corriente alterna de radiofrecuencia, que están desfasados 180 grados.



Ilustración 15. Cromatógrafo de gases.

Para obtener un espectro de masa con este dispositivo (Ilustración 15), los iones se aceleran en el espacio entre las barras mediante un potencial de 5 a 10 V. Entre tanto, las tensiones de corriente continua y corriente alterna se incrementan simultáneamente, mientras se mantiene constante su relación. En cualquier momento, todos los iones excepto aquellos que tengan un determinado valor de m/z , inciden en las barras y se convierten en moléculas neutras. Por tanto sólo los iones cuyo valor de m/z esté dentro de un intervalo limitado, alcanzarán al detector.

2. Espectrómetro de masas con fuentes de plasma acoplado por inducción Perkin Elmer (Waltham, Massachusetts, EE.UU.) modelo ELAN 9000.

El plasma de acoplamiento inductivo acoplado a la espectrometría de masas (ICP-MS) es una herramienta fundamental en el análisis elemental de trazas y ultratrazas y de uso cada vez más general en laboratorios de control ambiental y farmacéutico. Además el acoplamiento a técnicas de separación tanto cromatográficas como electroforéticas permite añadir una nueva dimensión a la determinación elemental total por ICP-MS conocida como análisis de especiación.

Esta técnica tiene una amplia aplicación en la determinación de elementos de interés medioambiental, pudiendo analizar más de 70 elementos de forma simultánea. Los componentes de la muestra se ionizarán por efecto de un plasma de argón. Estos iones producidos serán separados en base a su relación masa/carga en un espectrómetro de masas y posteriormente cuantificados por un detector multiplicador de electrones.

Los principales componentes de este equipo son:

- Nebulizador Cross Flow, resistente al HF y al bloqueo con partículas o sólidos en suspensión.
- Cámara de Scott, como cámara de spray.
- Conos de níquel (cono de muestreo y cono skimmer)

- Cuadrupolo cerámico recubierto de oro.
- Muestreador automático modelo ASX-520
- Software Elan® versión 1.7 que controla todos los componentes del sistema para un análisis casi completamente automatizado.
- Central de reposición manual de gases marca Air Liquide, modelo CLSA-1, que proporciona un suministro de gas continuo a un circuito mediante la transición automática de la fuente actual, próxima a agotarse, a la fuente de reserva.



Ilustración 16. Espectrómetro de masas con fuente de plasma acoplado por inducción

3. Espectrofotómetro de doble haz Shimadzu UV-2401 PC.

En un espectrofotómetro de doble haz (Ilustración 17), la luz pasa alternadamente por la cubeta de la muestra y de la referencia, esto se realiza por un motor que gira un espejo, que de esta manera entra y sale del paso de la luz. Cuando el espejo obturador intermitente (entrecortador) no desvía el haz, la luz pasa a través de la muestra, y el detector mide la potencia radiante cuando el cortador desvía el haz a través de la celda de referencia. De esta forma la luz es desviada varias veces por segundo, y el circuito compara automáticamente la medida de la radiación de la cubeta de la muestra y de la referencia dando así, la

transmitancia y la absorbancia. Este procedimiento permite hacer una corrección automática de las fluctuaciones en la intensidad de la fuente, o en la respuesta del detector.



Ilustración 17. Espectrofotómetro de doble haz

3.3. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.

Conforman la muestra de este estudio un total de 80 participantes, todas mujeres sedentarias, residentes en la ciudad de Cáceres. Cada participante fue informada del propósito del estudio antes de dar su consentimiento por escrito (**Anexo I**), garantizándose la confidencialidad de los datos. Del mismo modo, se cumplieron los principios de la declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores para estudios en humanos. Además, se realizó una valoración e historia médica inicial para descartar cualquier tipo de patología o contraindicación que impidiese la participación en el estudio.

Las participantes fueron divididas en dos grupos en función de su estado reproductivo:

- 1) **Premenopáusicas (n=45)**: aquéllas que no han tenido manifestación alguna de desórdenes en su ciclo menstrual, que pueda indicar el inicio de la

perimenopausia. La edad media del grupo fue de $37,40 \pm 8,80$ años. Las características antropométricas del grupo pueden observarse en la Tabla 8.

2) **Postmenopáusicas (n=35):** aquéllas que presentan al menos un año ininterrumpido de amenorrea. La edad media de este grupo de participantes fue de $51,70 \pm 3,81$ años, encontrándose diferencias significativas ($p < 0,01$) si comparamos con la edad del otro grupo, circunstancia fundamental para comparar grupos muy diferentes en cuanto a su estado reproductivo. Las características antropométricas del grupo pueden observarse en la Tabla 8.

Tabla 8. Características basales de la muestra.			
	Premenopáusicas (n=45)	Postmenopáusicas (n=35)	P
Edad (años)	$37,40 \pm 8,80$	$51,70 \pm 3,81$	**
Peso (Kg)	$64,40 \pm 16,45$	$64,25 \pm 8,98$	-
Altura (cm)	$1,61 \pm 0,05$	$1,57 \pm 0,05$	-
IMC (Kg/m ²)	$24,80 \pm 6,90$	$26,05 \pm 3,58$	-
% Muscular	$38,24 \pm 5,70$	$37,93 \pm 5,23$	-
% Óseo	$15,60 \pm 2,28$	$15,39 \pm 3,41$	-
% Graso	$25,24 \pm 6,63$	$25,76 \pm 4,80$	-

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$

El cumplimiento de los diferentes criterios de inclusión se valoró a través de un cuestionario de salud y hábitos de vida, cumplimentado al inicio del estudio (**Anexo II**). Los criterios de inclusión comunes para ambos grupos fueron:

- a) Ser sedentaria, para poder valorar el efecto del programa de actividad físico propuesto. Para controlar esta variable se administró a las participantes un cuestionario de hábitos de actividad física (**Anexo III**).
- b) No ser fumadora ya que el consumo de tabaco afecta a las hormonas reproductivas femeninas (Chen y cols., 2005), a su metabolismo (Sowers y cols., 2006) y está relacionado con los niveles urinarios de cadmio (Hoffmann y cols., 2000; Aguilera y cols., 2008).

- c) No consumir drogas ni grandes cantidades de té, ya que ha sido demostrado que las catequinas y teoflavinas, componentes principales del té, inhiben la aromataasa, y con ello, la conversión de andrógenos en estrógenos (Kapiszewska y cols., 2006).
- d) No consumir alcohol en exceso ya que parece estar asociado con irregularidades menstruales, incluyendo anovulación y disfunciones en la fase lútea (Sarkola y cols., 1999), y con una elevación plasmática de testosterona y un descenso de la androstenodiona, androsterona y etiolanolona (Sarkola y cols., 2001).
- e) No presentar historia de cáncer, no padecer diabetes mellitus ni otros desórdenes endocrinos, así como no tomar medicación alguna que pudiese interferir con los parámetros objeto de estudio.
- f) No modificar sus hábitos alimenticios durante el período de estudio. Valoramos el mantenimiento de los hábitos alimenticios a través de un cuestionario nutricional que deberá ser cumplimentado tres días previos a la toma de las muestras de sangre y orina (**Anexo IV**).
- g) Participar al menos en un 90% de las sesiones de actividad física propuestas durante el estudio (se realizó un control de la asistencia). Al mismo tiempo, se solicita a las participantes que no participen en otro tipo de actividad física o deportiva que no sea la propuesta como intervención en este estudio.

Para el grupo de las mujeres **premenopáusicas**, se tuvieron en cuenta además, otra serie de criterios de inclusión: 1) Tener ciclos menstruales regulares y normales, durante al menos los seis meses previos al inicio de la investigación, descartándose aquellas que tuvieran algún tipo de trastorno como oligomenorrea por influenciar los niveles de hormonas esteroideas; 2) No estar diagnosticada de ovario poliquístico al estar asociado con un incremento en la producción de

andrógenos y cortisol (Tsilchorozidou y cols., 2003); 3) No haber tomado medicamentos hormonales (anticonceptivos orales, vaginales, dérmicos, glucocorticoides, etc) durante al menos los seis meses previos al inicio del estudio, ya que afecta a las variables estudiadas.

En el caso de las mujeres **postmenopáusicas**, los criterios de inclusión específicos fueron: 1) Presentar al menos 12 meses ininterrumpidos de amenorrea; 2) No estar sometida a terapia hormonal sustitutiva (TSH) ya que afectaría a los parámetros objeto de estudio.

3.4. DISEÑO EXPERIMENTAL.

El presente estudio está basado en un diseño de tipo experimental, en donde valoramos la influencia de las variables independientes (realización de un programa de ejercicio aeróbico y la menopausia) sobre una serie de variables dependientes, que se detallarán a continuación.

Para ello, se han establecido dos grupos, que serán control de sí mismo, al realizarse mediciones iniciales y finales, y además, se establecerán comparaciones entre ambos grupos para valorar el efecto de la segunda variable independiente (menopausia).

Previo al comienzo del programa de actividad física, a todas las participantes se les cita para explicarles los objetivos del estudio y en qué consistiría su colaboración. Una vez deciden participar, se les hace entrega de una serie de cuestionarios iniciales necesarios para comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión y poder incluir a la participante en el estudio.

A todas las participantes se les realiza un análisis médico que no sólo va a permitir valorar la función cardiorrespiratoria y establecer niveles basales, sino además, detectar posibles contraindicaciones de la práctica deportiva. En este

estudio previo se les realiza espirometría basal, electrocardiograma, valoración de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y auscultación.

Una vez incluidas en el estudio, se realizan las valoraciones que se detallan a continuación, considerándose **valoraciones iniciales**. Posteriormente, participarán en un programa de ejercicio físico aeróbico durante seis meses con las características que se detallan y, por último, una vez concluido el período de ejercicio físico, vuelven a repetirse las valoraciones que serán consideradas **valoraciones finales**.



Ilustración 18. Esquema básico del diseño de investigación.

3.4.1.-Descripción del programa de ejercicio.

Una vez realizadas todas las valoraciones iniciales, las participantes se sometieron a un programa de ejercicio físico de seis meses de duración, una frecuencia semanal de tres días alternos, con una duración de 60 minutos cada sesión. El tipo de ejercicio a realizar, de carácter predominantemente aeróbico, eran clases coreografiadas de aeróbic, en las que distinguíamos las siguientes partes:

- Una parte inicial de puesta en acción progresiva o calentamiento, en la que se realizan estiramientos de los principales grupos musculares implicados,

así como ejercicios de movilidad articular, todo ello enlazado a través de una coreografía básica en la que el movimiento principal era la marcha suave. Esta parte de la sesión tiene una duración entre 10 minutos.

- Un período de actividad física moderada o parte principal de la sesión, en la cual se realizan coreografías de aeróbic, con una intensidad que oscila a lo largo de la sesión entre el 60-70% de la frecuencia cardiaca máxima estimada. Esta parte de la sesión oscila entre 45-50 minutos.
- Una última parte de vuelta a la calma, en la cual se introducen ejercicios de relajación y estiramientos. Esta fase tiene una duración aproximada de 5 minutos.

Una vez concluidos los seis meses de entrenamiento, se les vuelven a realizar todas las valoraciones descritas a continuación.

3.4.2. Procedimiento para la recogida de muestras de orina y de plasma.

Es necesario seguir una serie de pautas o precauciones a la hora de recoger las muestras de orina y plasma, con el fin de evitar la influencia de variables contaminadoras sobre nuestras variables dependientes. Así, con el objetivo de evitar la influencia de los ritmos circadianos sobre las concentraciones hormonales, tanto urinarias como plasmáticas, se han recogido siempre las muestras a la misma hora. En este caso, siempre se ha recolectado la orina de primera hora de la mañana y se realizó la extracción sanguínea también a primera hora, siempre en ayunas. Del mismo modo, se respetó la premisa de recoger las muestras finales de orina y plasma, 48 horas tras la finalización del programa de ejercicio, con el objetivo de poder evitar posibles influencias de un estado de fatiga.

El grupo de las mujeres premenopáusicas precisa una restricción más en el proceso de recogida de muestras, con el objetivo de estandarizar al máximo el procedimiento. Se estableció que todas las muestras, así como todas las pruebas

realizadas a lo largo del estudio al grupo de mujeres premenopáusicas, se realizasen en la fase folicular del ciclo, evitando así posibles influencias del ciclo menstrual. En el caso de las mujeres postmenopáusicas, no era necesaria tal indicación, de manera que las pruebas podían ser practicadas cualquier día, respetando únicamente las dos restricciones señaladas con anterioridad.

Para la obtención de las **muestras de orina** se llevó a cabo el siguiente protocolo:

1. Se recogen 50 mL de orina en botes esterilizados.
2. Se refrigera a 4°C en el lugar de recogida.
3. Una vez en el laboratorio se hacen alícuotas en tubos de ensayo de plástico de 10 mL previamente codificados con el mismo código que los botes esterilizados.
4. Guardar a -20°C hasta el análisis.

Para la obtención de las **muestras de plasma** se llevó a cabo el siguiente protocolo:

1. Se recogió una muestra de sangre de la vena antecubital mediante el sistema Vacutainer en tubos de 10 mL con EDTA, previamente codificado.
2. Centrifugar durante 10 min a 3000 rpm.
3. Se recoge el sobrenadante.
4. Trasvasar a microtubos Eppendorf de 1 mL, previamente codificado con el mismo código que el tubo de recogida de sangre.
5. Congelar a -20°C hasta el análisis.

3.5 VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA.

Se realizó una valoración de la composición corporal y una estimación de los distintos componentes corporales, establecidos según el modelo

tetracompartimental: tejido óseo, tejido músculo-esquelético, tejido graso y otros tejidos blandos.

Todas las mediciones se realizan en el lado derecho del cuerpo, siguiendo las indicaciones del Grupo Español de Cineantropometría (Esparza, 1993). Los pliegues se midieron siguiendo el siguiente protocolo:

1. Pliegue abdominal: medido a unos 3-4 cm de la cicatriz umbilical y paralelo al eje mayor del abdomen.
2. Pliegue suprailíaco: medido por encima de la cresta ilíaca, conformando un ángulo de 45° con el eje mayor del abdomen.
3. Pliegue del tríceps braquial: medido en el punto medio de la línea que une el acromion y el olécrano, y discurre paralelo al eje del brazo.
4. Pliegue subescapular: medido debajo del ángulo inferior de la escápula, formando un ángulo de 45° con la horizontal.
5. Pliegue del muslo: con el sujeto sentado y la rodilla flexionada 90° , se mide un eje longitudinal que corre paralelo al eje mayor del muslo.
6. Pliegue de la pierna: se mide un pliegue vertical a nivel de la máxima circunferencia de la pierna, en su cara medial.

Para la medición de diámetros y perímetros seguimos las siguientes indicaciones:

1. Diámetro biestiloideo: con la muñeca flexionada 90° , se realiza una pequeña presión con el paquímetro para comprimir los tejidos blandos.
2. Diámetro biepicondiloideo: Brazo horizontal en antepulsión y el antebrazo flexionado a 90° y en supinación. La medida es algo oblicua, por estar la epitroclea en un plano algo inferior al epicóndilo.
3. Diámetro condiloideo: sujeto sentado y con la rodilla flexionada 90° .

4. Perímetro brazo relajado: Perímetro que pasa por el punto medio de la distancia acromio-radial. Posición con los brazos relajados a ambos lados del cuerpo.
5. Perímetro pierna relajada: A nivel de la máxima circunferencia de la pierna, estando el sujeto sentado con una flexión de rodillas de 90°.

El porcentaje de peso graso (%PG) se calculó según la siguiente fórmula de Yuhasz, obteniéndose como sigue la cantidad de peso graso total:

$$\text{Ecuación de Yuhasz: } 4.56 + (\text{suma } 6 \text{ pliegues} \times 0.143) \text{ M}$$

$$\text{PG: } (\text{Peso total} \times \% \text{ grasa}) / 100$$

El porcentaje de peso óseo (%PO) se calculó según la siguiente fórmula de Von Döbeln - Rocha, obteniéndose como sigue la cantidad de peso óseo total:

Ecuación de Von Döbeln - Rocha:

$$\text{PO: } 3.02 \times (\text{Talla}^2 \times D. \text{ Biestiloideo} \times D. \text{ Bicondiloideo} \times 400)^{0.712}$$

$$\% \text{ Óseo: } (\text{Peso óseo} / \text{Peso total}) \times 100$$

El peso residual, en mujeres, y valores absolutos, se calcula como sigue según la ecuación de Wurch, sabiendo que el porcentaje en mujeres es del 20,9%.

$$\text{PR} = (\text{Peso Total} \times 20.9) / 100 \text{ M}$$

Conociendo estos tres valores, es fácil calcular el peso muscular total, según la siguiente ecuación:

$$\text{PM: } \text{Peso total} - \text{Peso Graso} - \text{Peso Óseo} - \text{Peso Residual}$$

$$\% \text{ Muscular: } (\text{Peso muscular} / \text{Peso total}) \times 100$$

3.6. VALORACIÓN DEL RENDIMIENTO FÍSICO.

3.6.1. Valoración de la flexibilidad.

Se evaluó la flexibilidad posterior o flexión de la columna, al inicio y al final del programa de intervención, utilizando un Flexibility Measuring Instrument (in Forward direction), modelo 1229, de Takei & Company, LTD. Tokyo Japan). Con un rango de medida de -20 a +35 cm.

3.6.2. Valoración de la fuerza de miembros inferiores y fuerza de prensión manual.

Al inicio y finalización del programa de entrenamiento se realizó una medición de la fuerza tanto de miembros inferiores, como de prensión manual.

La valoración de la fuerza de extensión de los miembros inferiores se realizó mediante un dinamómetro de piernas, modelo 1024 de Takei & Company, LTD Tokyo, Japan. Para realizar esta medición se les pide a las mujeres que realicen una flexión de rodillas hasta los 120°, manteniendo la espalda recta pegada junto a la pared. Desde esta posición se realiza una extensión máxima de piernas, intentando no flexionar la columna, ni separarla de la pared para evitar posibles daños, a la vez que se les pide que no realicen una tracción hacia arriba con los miembros superiores.

La fuerza de prensión manual será valorada en el miembro dominante, realizando dos repeticiones. La prueba consiste en realizar la máxima fuerza de prensión con un dinamómetro manual. Se pide a la participante que no flexione el codo durante la ejecución.

3.6.3. Valoración espirométrica basal.

Para la determinación de los volúmenes pulmonares, a todas las participantes se les ha realizado una espirometría forzada en la que se grafica la velocidad del flujo de aire en función del volumen pulmonar, y se obtienen los siguientes valores (Guyton y Hall, 2008):

1. Volumen Espiratorio Forzado (VEF): es el volumen de aire expulsado, en el primer segundo de la espiración forzada realizada tras una inspiración máxima,

el valor se expresa en litros (L) o mililitros (mL) por segundo. El VEF₁ (o volumen espirado en el primer segundo) suele ser el 83% de la capacidad vital, el VEF₂ (o volumen espirado en los dos primeros segundos) suele ser el 94% de la capacidad vital.

2. Capacidad vital (CV): es el máximo volumen de aire espirado mediante una espiración forzada, partiendo de una inspiración máxima, su valor en litros (L) o mililitros (mL).

3. Flujo espiratorio forzado (Peak expiratory flow, PEF): es el flujo respiratorio máximo o pico de flujo, corresponde al flujo máximo conseguido durante la maniobra de espiración forzada, su valor en litros o mL por segundo (L/s).

4. Ventilación voluntaria máxima (Maximal Voluntary Ventilation, MVV): se calcula indicando al sujeto que respire durante 15 segundos a volumen y frecuencia respiratoria máximos (la cantidad de aire espirado se expresa en L/min.).

La medición de estas variables también se puede expresar en porcentaje respecto al valor ideal para las características de la persona. Al realizar la prueba, se introducen en el espirómetro datos como la edad, peso, altura, sexo y raza étnica y a partir de ellos se calcula el valor teórico para una persona sana de esas características, expresándose el resultado de la prueba en porcentaje sobre el valor teórico ideal. La expresión de los resultados de este modo resulta más eficaz para poder comparar a sujetos de diferentes características

3.6.4. Valoración cardiorrespiratoria el esfuerzo.

Para la valorar la respuesta cardiorrespiratoria y su posterior adaptación tras el período de actividad física, les realizamos una prueba de marcha utilizando la cinta ergométrica Ergoline® (Ergo-metrics 900), con una velocidad regulable entre 0 y 25 km/h, y elevación oscilable entre el 0 y 25%, con paro de emergencia.

Se les realiza un protocolo incremental escalonado submáximo, en el que vamos incrementando en cada escalón la velocidad de marcha o la pendiente según corresponda, hasta que se alcanza una frecuencia cardiaca comprendida entre el 70-80% de la frecuencia cardiaca máxima estimada según la fórmula que sigue:

$$FC \text{ máx} = 208 - (0,7 \times \text{edad}) \text{ (Tanaka y cols., 2001).}$$

Previa a la realización de la prueba, se les informó a las participantes de las condiciones y desarrollo de la misma, indicándoles que la realizaran con ropa cómoda, que evitasen tomar sustancias estimulante antes de la realización de la prueba (como café por ejemplo), que evitasen realizar grandes esfuerzos el día previo a su realización, y que no ingiriesen alimentos durante las tres horas previas a la realización de la prueba. Estas indicaciones buscan garantizar el mantenimiento de las mismas condiciones, para que el test sea fácilmente reproducible. Del mismo modo, se controlan la temperatura, iluminación, humedad y ventilación de la sala; así como la hora del día en la que realizan la prueba, ya que los ritmos circadianos pueden influir como variable contaminadora en los resultados de la prueba.

Para la realización de la prueba se sigue siempre el siguiente protocolo de actuación:

1. Calibración del analizador de gases.
2. Valoración del peso y talla de la participante para introducir los datos en el software informático.
3. Explicación a la participante, una vez más, de las condiciones de desarrollo de la prueba, indicándole cada paso a seguir.
4. Colocación del pulsómetro y la máscara para el análisis de gases.
5. Inicio del registro de datos en estado basal o de reposo. En este período de 5 minutos se registra: la frecuencia cardiaca en reposo, el análisis de gases y

el consumo de oxígeno, que me permitirá estimar el gasto metabólico basal y la tensión arterial en reposo y previa al ejercicio.

6. Inicio de la prueba: comenzamos a andar y cada minuto se irá incrementando velocidad o pendiente, según proceda, y de acuerdo a la tabla que se adjunta a continuación.
7. Finalización de la prueba cuando se alcanza la frecuencia cardiaca estimada.
8. Valoración de la recuperación pasiva durante 5 minutos, en donde registraremos nuevamente el análisis de gases y consumo de oxígeno, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial nada más concluir la prueba.

Tabla 9. Protocolo prueba de valoración aeróbica submáxima.

Estadio	Velocidad (km/h)	Pendiente (%)	Tiempo en cada estadio (min)	Tiempo acumulado (min)
1	1,5	1 %	1	1
2	2	1 %	1	2
3	2,5	1,5%	1	3
4	3	1,5%	1	4
5	3,5	2%	1	5
6	4	2%	1	6
7	4,5	2,5%	1	7
8	5	2,5%	1	8
9	5,5	3%	1	9
10	6	3%	1	10
11	6,5	3%	1	11
12	7	3%	1	12

La respuesta fisiológica en parámetros ergoespirométricos fue controlada mediante un analizador de gases (MGC, model nº 762014-102) y un pulsómetro (Polar® “Sport Tester”) con interface (Polar® Advantage interface). Obtenemos información de los valores de consumo de oxígeno relativo submáximo, a partir de los cuales, por regresión lineal, estimaremos los valores de consumo de oxígeno máximo relativo (VO_2 máx relativo).

Las pruebas iniciales y finales se llevaron a cabo a la misma hora, con el fin de evitar la influencia del ritmo circadiano, y en el caso de las mujeres premenopáusicas, ambas pruebas se realizaron en la fase folicular. Se controlaron

además las condiciones ambientales (temperatura 21–24°C, 45–55% de humedad relativa y presión atmosférica comprendida entre 700 y 715 mmHg).

3.7. VALORACIÓN DEL PERFIL ESTEROIDEO.

3.7.1 Determinación del perfil esteroideo plasmático.

Para realizar el análisis cualitativo y cuantitativo de las hormonas esteroideas en el plasma de nuestras participantes, seguimos el siguiente protocolo desarrollado por Toribio y cols. (2012):

1. Coger 1 mL de plasma y lo depositamos en un tubo de ensayo.

2. Hidrólisis:

- a. Ajustar el pH a 5 mediante la adición de 50 µL de ácido acético 1M y 300 µL de tampón acético- acetato ($\text{CH}_3\text{-COOH} / \text{CH}_3\text{-COO}^-$) pH 5.
- b. Añadir 2 ng de patrón interno (metil-testosterona).
- c. Añadir 50 µL de arilsulfatasa durante 15 horas en el termobloque a 50°C.

3. Extracción:

- d. Dejarla enfriar a temperatura ambiente.
- e. Ajustar el pH de la muestra a 9,5 mediante la adición de 100 µL de NaOH 1M y 300 µL de tampón ($\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$) pH 9,5 para optimizar el proceso de extracción de los hormonas esteroideas con un solvente orgánico.
- f. Añadir 2 mL de n-hexano/ acetato de etilo (70/30) (v/v).
- g. Agitar en el agitador durante 30 minutos.
- h. Sonicar.
- i. Congelar.

4. Derivatización:

- j. Llevar la parte orgánica a un tubo de fondo cónico y secar en rotavapor.
- k. Pasar una corriente de nitrógeno para asegurar el secado, evitando proyecciones.
- l. Añadir 50 μL de líquido derivatizante (mezcla de MSTFA: NH_4I : ditioeritritol) (1000:2:4) (v: w: w).
- m. Poner 30 minutos en un termobloque a unos 55°C - 60°C para llevar a cabo la reacción de derivatización.
- n. Encapsular e inyectar en el cromatógrafo.

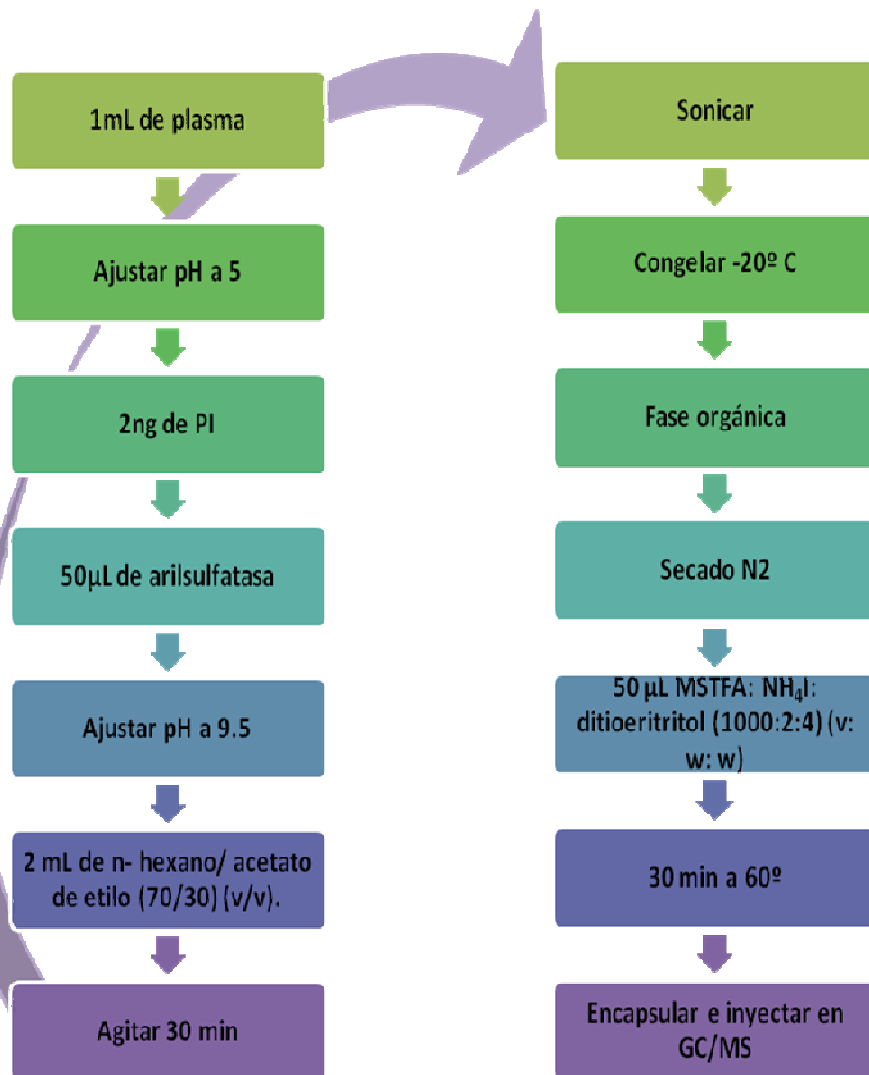


Ilustración 19. Determinación de hormonas esteroideas en plasma.

3.7.2. Determinación del perfil esteroideo urinario.

Para la determinación de estas sustancias se empleó el método analítico desarrollado en la Universidad de Extremadura por Toribio Delgado y cols., (2010), que a continuación se detalla.

1. Hidrólisis de la orina:

- a. Agitar la orina para homogeneizar todo el contenido del recipiente.
- b. Tomar 2 mL de la muestra e introducirlos en un tubo de cristal de 10mL con tapón de rosca.
- c. Añadir a ese mismo tubo 25µl de una solución de 20 mg/L de metil-testosterona que usaremos como patrón interno (PI).
- d. Ajustar el pH a 5, mediante la adición de 50 µL de ácido acético 1M y 300 µL de tampón acético- acetato ($\text{CH}_3\text{-COOH} / \text{CH}_3\text{-COO}^-$) pH 5.
- e. Añadir 50 µL de arilsulfatasa durante 15 horas en el termobloque a 50°C.
- f. Incubar la muestra a 50°C durante 15 horas.

2. Extracción:

- g. Dejar enfriar a temperatura ambiente.
- h. Ajustar el pH de la muestra a 9,5 mediante la adición de 100 µL de NaOH 1M y 300 µL de tampón ($\text{HCO}_3^- / \text{CO}_3^{2-}$) pH 9,5 para optimizar el proceso de extracción de los hormonas esteroideas con un solvente orgánico.
- i. Añadir 2 mL de éter dietílico ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$).
- j. Agitar las muestras en una bandeja de vaivén a 100 rpm.
- k. Congelar las muestras, consiguiendo así la congelación de la fase acuosa, mientras que la fase orgánica permanece sin congelar.

3. Derivatización:

- l. Llevar la parte orgánica a un tubo de fondo cónico y secar en rotavapor.

- m. Pasar una corriente de nitrógeno para asegurar el secado, evitando proyecciones.
- n. Añadir 50 μL de líquido derivatizante (mezcla de MSTFA: NH_4I : ditioeritritol) (1000:2:4) (v: w: w).
- o. Poner 30 minutos en un termobloque a unos 55°C - 60°C para llevar a cabo la reacción de derivatización.
- p. Encapsular e inyectar en el cromatógrafo.

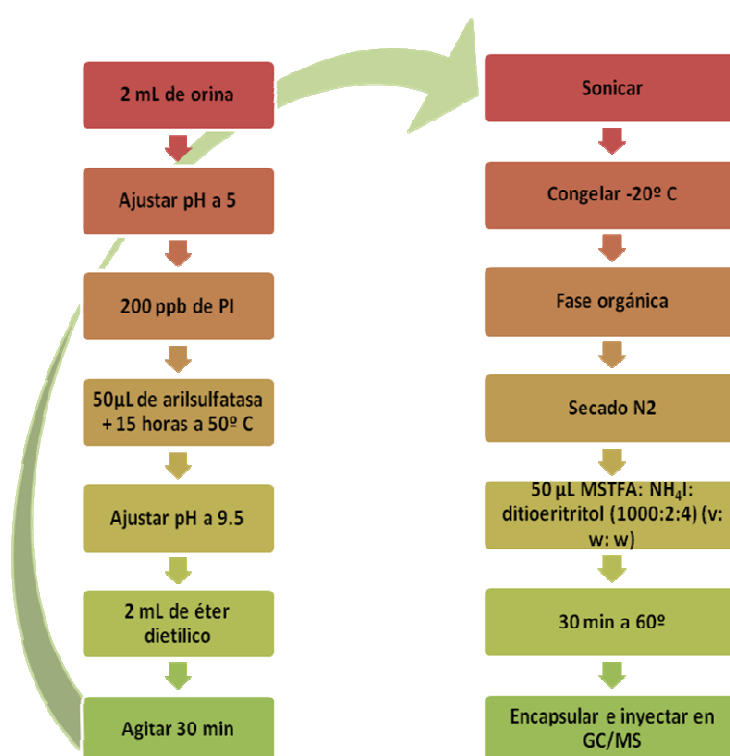


Ilustración 20. Determinación de hormonas esteroideas en orina.

3.7.3. Condiciones instrumentales.

Las condiciones de trabajo del GC/MS son las detalladas a continuación:

- Temperatura del inyector: 250°C .

- Tipo de columna: FactorFour Capillary Column VF-1ms (25m x 0,25mm x 0,25µm).
- Gas portador: He.
- Flujo del gas portador: 0,6 mL/min.
- Sistema de inyección: Splitless.
- Solvent delay: 16,90 minutos.
- Duración total del análisis: 28,50 min.
- Volumen de inyección: 3 µL.
- Programa de temperatura del horno del GC (Tabla 10):

Tabla 10. Programa de temperatura del horno del GC/MS.

Rampa	°C/min	Próxima temperatura (°C)	Mantenimiento (min)	Tiempo (min)
Inicial		100	1,50	1,50
Rampa 1	10,00	280	5,00	24,50
Rampa 2	10,00	300	2,00	28,50

3.7.4. Límites de detección (LD) y límites de cuantificación (LC) del método.

El límite de detección de un método analítico es la menor concentración de un analito que éste puede diferenciar de forma fiable del ruido de fondo.

El límite de detección se puede definir según el “criterio 3s” (IUPAC, 1978), que dice que el límite de detección (LD) es la concentración de analito que proporciona una señal neta igual a tres veces la desviación estándar del blanco, s_b (Ecuación 1):

$$LD = \frac{y_c - \bar{y}_b}{b} = \frac{3 s_b}{b}$$

Ecuación 1. Cálculo del límite de detección según la IUPAC.

Donde:

- S_b es la desviación estándar del blanco.
- b es la pendiente de la recta de calibrado.
- y_c es el valor crítico de la señal bruta.
- \bar{y} es la media de las señales del blanco.

El límite de cuantificación de un método analítico es la mínima concentración de analito que éste puede cuantificar de forma fiable. La IUPAC define el límite de cuantificación (LC) como la concentración para la que se alcanza una relación señal/ruido (S/R) igual a 10 (Ecuación 2):

$$LC = \frac{10}{3} \cdot LD = \frac{10 s_b}{b}$$

Ecuación 2. Cálculo del límite de cuantificación según la IUPAC.

Donde:

- S_b es la desviación estándar del blanco.
- b es la pendiente de la recta de calibrado.

3.8. VALORACIÓN DE MACROELEMENTOS Y ELEMENTOS TRAZA EN ORINA.

Se empleó la técnica ICP-MS para la determinación del perfil completo de elementos en las muestras tratadas por dilución directa. Para realizar la cuantificación se utiliza un patrón interno y dado la naturaleza de las muestras, el elemento que se ha elegido como patrón interno es el In, con una concentración de 10 µg/L en cada muestra.

Se prepara una disolución madre de 100 µg/L de cada elemento a partir de los multipatrones comerciales. A partir de esta disolución, se preparan las rectas de calibrado para cada elemento por dilución de la disolución madre, de forma que todas las rectas de calibrado tienen los mismos puntos con concentraciones de 0,1; 1; 10 y 100 µg/L.

Dividiendo la pendiente de la recta de calibrado del patrón interno entre la pendiente de la recta de calibrado de cada elemento se calcula el factor de respuesta de cada elemento (FR), de forma que el cálculo de la concentración de cada elemento en cada muestra es el siguiente:

$$x_i = \frac{10 \times S_i \times FR}{S_{PI}}$$

Ecuación 3. Cálculo concentración elementos traza.

Donde:

- x_i es la concentración de cada elemento en cada muestra en $\mu\text{g/L}$.
- 10 es la concentración del patrón interno en cada muestra en $\mu\text{g/L}$.
- S_i es la señal de cada elemento en cada muestra (cuentas por segundo).
- S_{PI} es la señal del patrón interno en cada muestra (cuentas por segundo).

La concentración de cada elemento se calcula restándole a los valores obtenidos experimentalmente los valores de cada uno de ellos determinados en los blancos, y se expresa en $\mu\text{g/L}$. Para los cálculos estadísticos, aquellos elementos cuya concentración es inferior al límite de detección (LD) se le ha asignado el valor del LD dividido por dos. El cálculo del límite de detección se realizó siguiendo el criterio IUPAC, que se obtiene de multiplicar por tres el valor de la desviación estándar de la pendiente de cada recta y dividir por el valor de la pendiente.

Los valores obtenidos serán expresados en g/L y posteriormente normalizados con respecto a los niveles de creatinina, de modo que los datos finales estarán expresados en $\mu\text{g metal/g}$ de creatinina.

3.8.1. Tratamiento de las muestras de orina.

Para el tratamiento de las muestras, hemos optado por un proceso de dilución de las mismas (Heitland y Köster, 2006) al ser éste un procedimiento rápido, sencillo y capaz de aportar información sobre una cantidad considerable de elementos, tanto macro como traza.

El proceso se detalla a continuación:

- Se toman 5 mL de orina.
- Acidificamos con 1,25 mL de HNO₃.
- Se añaden 50µL de patrón interno (In) con una concentración de 100 ppm.
- Añadimos 18,70 mL de agua bidestilada (grado milliQ).
- Agitar suavemente la mezcla.
- Filtrar utilizando filtro de 0,45 µm.
- Dejar reposar 30 min.
- Analizar una vez trasvasado a tubos de lectura de ICP-MS

A este mismo procedimiento se sometieron las muestras blanco y las de material de referencia certificado (Seromorm TM Elements Trace Whole urine), previamente reconstituido, para asegurar la calidad de los resultados analíticos. La reconstitución del material de referencia se lleva a cabo añadiendo 5 mL de agua MilliQ al vial, se agita suavemente y se deja reposar durante 30 minutos.

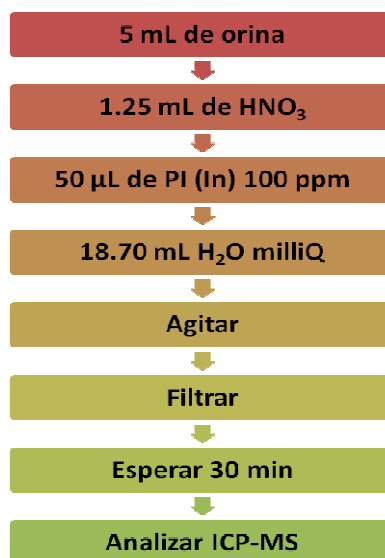


Ilustración 21. Procedimiento de dilución de muestras de orina (ICP-MS).

3.8.2 Condiciones instrumentales.

Las condiciones instrumentales y los parámetros de medida del equipo ICP-MS Elan-9000, utilizado para la determinación de elementos traza en orina, fueron los siguientes:

- Potencia de la radiofrecuencia: 1000 W
- Velocidad del gas portador: 1 L/min
- Voltaje de las lentes: 7,25
- Tiempo de lavado: 35 s
- Número de réplicas por muestra: 3

3.9. VALORACIÓN DE LOS NIVELES DE CREATININA EN ORINA.

La creatinina es el producto final del metabolismo de la creatina en los mamíferos (Yao y cols., 2002). El análisis de la creatinina (2-amino-1-metil-5H-imidazol-4-ona) se utiliza en la evaluación de la función renal y del daño muscular (Tombach y cols., 2001). Los valores de creatinina también se utilizan para

corregir las variaciones en las concentraciones de analito en muestras de orina in situ. El concepto del ajuste por la creatinina se propuso por Vought y Londres en 1963, y es usado como una normalización para examinar la excreción urinaria de una variedad de sustancias, que van desde las drogas y nutrientes a los xenobióticos (Ohira y cols., 2009).

En mujeres la excreción normal de creatinina oscila entre 0,6-1,5 g/24h.

3.9.1 Recta de calibrado de la creatinina.

Utilizaremos 6 puntos para obtener dicha recta para lo cual prepararemos 6 tubos, rotulados, de concentración conocida entre 0,00 g/L (0,0 mL de patrón de creatinina) y 0,0513 g/L (1,0 mL de patrón de creatinina).

a) Preparación de los patrones.

Tomamos la solución madre de creatinina de 2 g/L y la diluimos 1 a 10 con HCl 25 mM, quedándonos con una concentración de 0,2 g/L.

Para preparar dichos patrones se recomienda la utilización de los siguientes volúmenes de patrón de creatinina diluida (Tabla 11) completando hasta un volumen de 1,6 mL con HCl 25 mM.

TUBO	1	2	3	4	5	6
HCl 25 mM	1,60	1,40	1,20	1,00	0,80	0,60
V (mL) de Patrón creatinina (0.2 g/L)	0,00	0,20	0,40	0,60	0,80	1,00
V total (mL)	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60	1,60
Concentración creatinina (g/L)	0,000	0,025	0,050	0,075	0,100	0,125

b) Medida de absorbancia.

Una vez preparado los patrones procedemos a medir la absorbancia de los mismos en el espectrofotómetro. Para ello hay que hacer reaccionar la creatinina

con ácido pícrico (Jaffe, 1886) para obtener un complejo coloreado lo cual no sucede hasta que se añade hidróxido sódico (NaOH 1,4 M).

Por lo tanto para medir la absorbancia tomamos los tubos y le añadimos 1,5 mL de ácido pícrico (14 mM), agitamos y dejamos estabilizar 1 ó 2 minutos. Posteriormente añadimos 0,80 mL de NaOH (1,4 M) y agitamos. Dejamos que la reacción se complete durante 50 minutos y posteriormente procedemos a realizar la medida de la absorbancia a una longitud de onda de 500 nm.

c) Recta calibrado.

Para obtener la recta de calibrado representamos la concentración de los patrones frente a la absorbancia de los mismos obteniendo la ecuación correspondiente (Ilustración 24):

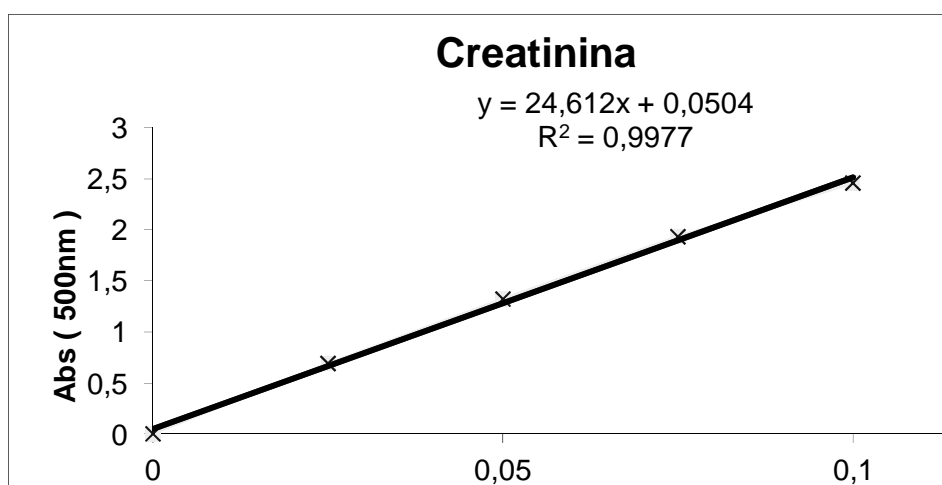


Ilustración 22. Recta de calibrado para el análisis de creatinina.

3.9.2 Preparación y medida de la muestra problema.

Tomar 1,6 mL de orina, previamente diluida con agua destilada lo suficiente como para que la absorbancia de la misma esté dentro del rango de la recta de calibrado, en nuestro caso 2,799 (a partir de este valor se pierde la

linealidad), aunque para asegurarnos de ello tomaremos como referencia un valor de absorbancia de 2,500. Normalmente una dilución 1 a 20 ó 1 a 30 es suficiente. Hay algunas orinas, debido a su concentración de creatinina, para las cuales esta dilución no es suficiente; si al aplicar dicha dilución la absorbancia sale fuera del rango de la recta de calibrado, es decir de nuestro valor de referencia (2,500), se diluye hasta que caiga dentro del mismo.

Una vez diluida la muestra para realizar su medida de absorbancia se procede de forma análoga a como se hizo con los patrones.

La concentración de creatinina, expresada en g/L, en la muestra problema (orina), teniendo en cuenta las diluciones, obedece a la ecuación 4:

$$C_{\text{creatinina}} \left(\frac{\text{g}}{\text{L}} \right) = C_{\text{recta}} \cdot F$$

Ecuación 4. Cálculo de la concentración de creatinina.

Donde:

- C_{recta} es la concentración de creatinina obtenida al introducir la absorbancia de la muestra problema en la recta de calibrado.
- F es el factor de dilución de la orina.

3.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En primer lugar, se realizó un estudio exploratorio de los datos y un análisis de los datos atípicos, tal el cual se analizó si la magnitud de los mismos hacía aconsejable eliminar dichos datos del análisis.

Se estudió a continuación el ajuste de los datos a la distribución normal, a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En aquellos casos

en los que los datos se ajustaron a la curva normal, se aplicaron pruebas paramétricas:

- Prueba T para medidas independientes: para comparar los datos iniciales de ambos grupos entre sí, con el fin de identificar diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas.
- Prueba T para medidas repetidas: para comparar muestras inicio-final de cada grupo, en donde cada sujeto era control de sí mismo.

En el caso de que los datos no se ajustasen a la normalidad, recurrimos a la aplicación de pruebas no paramétricas:

- Prueba U de Mann-Withney para muestras independientes: nos permite comparar datos iniciales de ambos grupos, con el fin de detectar diferencias entre los grupos de participantes.
- Prueba de Wilcoxon para muestras autopareadas, que nos indica la tendencia de los resultados siendo cada sujeto control de sí mismo.

Todos los resultados han sido expresados como media \pm desviación estándar. Se aceptaron como significativas aquellas diferencias con una probabilidad de ser debidas al azar menor o igual al 5% ($p \leq 0,05$).

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo utilizando el software informático SPSS versión 17.0 para Windows. Los gráficos fueron confeccionados con el programa Prism Graph Pad (versión 4).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos y su interpretación se presentan a continuación, de manera conjunta, para facilitar la lectura e interpretación de los datos.

4.1. VALORACIÓN DE LA CONDICIÓN FÍSICA Y SALUD GENERAL.

4.1.1. Composición corporal.

La valoración antropométrica de nuestras participantes se realizó a través de la valoración de peso, altura, seis pliegues cutáneos, dos perímetros musculares y tres diámetros óseos. Con estas variables obtenemos valores, tanto absolutos como porcentuales, de peso graso, muscular, óseo y residual.

En la Tabla 12 se presentan los resultados obtenidos al valorar el peso corporal, índice de masa corporal (IMC), sumatorio de pliegues, porcentaje muscular, óseo y graso. No se observan diferencias significativas en ninguno de los dos grupos, tanto al comparar los datos “inicio-final” como al comparar los grupos entre sí.

Tabla 12. Composición corporal.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Peso (Kg)	64,40±16,45	60,09±12,62	64,25±8,98	63,78±9,49
IMC (Kg/m²)	24,80±6,90	23,36±4,64	26,05±3,58	25,71±3,56
Sumatorio pliegues (mm)	144,68±46,42	123,19±40,86	148,30±33,62	141,13±33,31
% Muscular	38,24±5,70	41,34±4,52	37,93±5,23	38,99±4,33
% Óseo	15,60±2,28	15,57±1,86	15,39±3,41	15,36±1,62
% Graso	25,24±6,63	22,17±5,84	25,76±4,80	24,74±4,76

Se ha reconocido que un alto peso corporal, valorado en términos de IMC, es un importante factor de riesgo para padecer cáncer de mama entre las mujeres postmenopáusicas (Van den Brandt y cols., 2000; Awatef y cols., 2011). Así se observa una relación positiva entre el riesgo de sufrir cáncer de mama y un mayor índice de masa corporal, mientras que en el caso de las mujeres premenopáusicas, un mayor índice de masa corporal les reporta mayor protección. El aumento del riesgo en mujeres postmenopáusicas se debe principalmente a mayores niveles de estrógenos libres producidos por un exceso de actividad de la aromatasas en el tejido adiposo periférico, por el contrario, no se conoce con exactitud el mecanismo de protección de las mujeres premenopáusicas (Cold y cols., 1998).

Resulta muy interesante valorar la distribución regional de la grasa, así como su modificación con el ejercicio, ya que una mayor acumulación de grasa en la zona abdominal o central del cuerpo, favorecen el riesgo de sufrir hipertensión, diabetes y cardiopatía isquémica (Kissebach y cols., 1982). En la Tabla 13 se presentan los resultados obtenidos para los pliegues cutáneos, en la valoración inicio-final, de ambos grupos.

Tras los seis meses de ejercicio realizado, no se observan diferencias significativas en ninguno de los pliegues, de ambos grupos, salvo en el pliegue suprailíaco en el grupo de mujeres postmenopáusicas, en donde observamos una disminución significativa ($p < 0,05$). Se observa, además, esta misma tendencia descendente en el caso de las mujeres premenopáusicas, sin que los cambios lleguen a ser significativos. La disminución de los valores del pliegue suprailíaco nos estarían indicando una reducción del acúmulo de grasa a nivel abdominal, lo que sería positivo para la salud cardiovascular de la mujer postmenopáusica (Kissebach et al, 1982; Depres y cols., 1990; Depres 1993), teniendo en cuenta además que la mujer postmenopáusica sufre una mayor tendencia al acúmulo de grasa abdominal como consecuencia de la menopausia.

Tabla 13. Pliegues cutáneos.

Pliegues cutáneos (mm)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Abdominal	21,69±7,30	21,07±8,84	25,89±5,82	25,10±6,84
Suprailíaco	15,09±7,68	13,16±6,52	19,14±7,02	17,60±6,67*
Subescapular	18,29±9,12	17,39±9,65	21,61±7,57	20,90±6,38
Tricípital	20,44±7,62	20,56±7,07	23,21±6,60	22,45±5,24
Femoral	30,36±8,46	31,36±7,57	32,49±6,23	34,08±6,98
Pierna	19,96±7,26	18,65±8,11	20,67±7,48	20,98±7,99
Sumatorio pliegues	144,68±46,42	123,19±40,86	148,30±33,62	141,13±33,31

* $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

En la bibliografía, se habla de la dificultad para provocar una modificación en la composición corporal, o en los pliegues cutáneos, de mujeres pre y postmenopáusicas, únicamente a través de la realización de ejercicio, sin combinar esta medida con una modificación de la dieta (Asikainen y cols., 2004). Así, al revisar estudios realizados en mujeres postmenopáusicas, observamos cómo sólo en la mitad de ellos se obtienen mejoras en la composición corporal (Caballero y Maynar, 1992; Nelson y cols., 1994; Brooke-Wavell y cols., 1997; Asikainen y cols., 2002a; Asikainen y cols., 2002b), empleando diversos tipos de programa de ejercicio, y obteniéndose pequeñas disminuciones del peso y la masa grasa, si no se combina el ejercicio con dieta, ya que los mejores resultados se obtiene en mujeres con sobrepeso y que son sometidas a dieta y ejercicio (Svendsen y cols., 1993; Shinkai y cols., 1994; Stefanic y cols., 1998).

4.1.2. Tensión arterial.

En la Tabla 14 se presentan los datos obtenidos para los niveles de tensión arterial, al inicio y final del programa de ejercicio físico, para mujeres pre y postmenopáusicas. En todos los casos se observa una tendencia a la disminución de los valores, pero esta disminución sólo se hace significativa en los niveles de tensión arterial sistólica en las mujeres premenopáusicas ($p < 0,05$). Al comparar los niveles iniciales de ambos grupos, observamos niveles de tensión arterial sistólica significativamente más elevados en mujeres postmenopáusicas ($p < 0,05$).

Tabla 14. Valoración de la tensión arterial.				
	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
DIASTÓLICA (mm Hg)	78,57±9,78	72,62±12,67	80,93±13,38	77,15±17,88
SISTÓLICA (mm Hg)	119,71±15,44	116,44±18,76*	128,68±19,65†	125,89±24,56

† $p \leq 0,05$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

Desde la fisiología del ejercicio, está comúnmente aceptado que el entrenamiento de tipo aeróbico tiene como efecto la disminución de las cifras de la tensión arterial en reposo, barajándose como posibles explicaciones de este fenómeno, el descenso de la concentración de catecolaminas sanguíneas, que puede disminuir la resistencia periférica al flujo de sangre (Chicharro y Vaquero, 1995). Numerosos estudios han demostrado los efectos positivos del ejercicio físico regular sobre la hipertensión (Chiriac y cols., 2002; Schwarz y Halle, 2006). Sin embargo, no todos los tipos de actividad física tienen un efecto positivo sobre los niveles de tensión arterial (Marti, 1992). Se propone la intensidad del ejercicio como modificador del efecto que tendrá sobre los niveles de tensión arterial, de modo que cuando el ejercicio es vigoroso o máximo provocará mayores disminuciones de la tensión arterial (Marti, 1992). Del mismo modo, no se obtienen las mismas modificaciones en sujetos normotensos o hipertensos, de manera que en algunos estudios se observan disminuciones de la tensión arterial en normotensos a través del ejercicio, y en otros casos no se han obtenido cambios (Marti, 1992).

En muchos de los estudios realizados con mujeres, en concreto menopáusicas, no se observan modificaciones de la presión arterial en reposo, al realizar programas de ejercicio basados en el paseo (Hamdorf y cols., 1992; Ready y cols., 1996; Asikainen y cols., 2003). Las mayores modificaciones de la presión arterial, tanto en la población en general como en el caso concreto de las mujeres, se encuentran en aquellas personas que muestran obesidad e hipertensión, comparadas con aquellas normotensas (Svedsen y cols., 1993; Stefanic y cols., 1998; Asikainen y cols., 2004; Fagard, 2006).

Se señala como un aspecto importante a tener en cuenta, la pérdida de masa corporal y masa grasa, ya que en el caso de que se produzca una pérdida de peso, no deben magnificarse los resultados obtenidos, porque la bajada de la tensión arterial puede deberse a la disminución del peso corporal (Marti, 1992).

Así, en nuestro caso, obtenemos únicamente reducciones significativas en el caso de las mujeres premenopáusicas, aunque se observa una tendencia descendente en los resultados. Además, no hemos observado modificaciones en la masa corporal total o grasa, por lo que dichos cambios no se deben a las modificaciones de la composición corporal.

4.1.3. Espirometría basal.

Tras valorar los volúmenes y capacidades pulmonares (Tabla 15), observamos que el programa de actividad física propuesta conlleva un aumento significativo de la capacidad vital de mujeres postmenopáusicas ($p < 0,01$). Esto supone una adaptación beneficiosa para este grupo de mujeres ya que su capacidad vital se ve incrementada con el ejercicio físico, y consiguiéndose así, que sus valores se igualen a los que presentan las mujeres premenopáusicas. En el resto de variables estudiadas no se observan modificaciones como consecuencia del ejercicio propuesto.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
VEF (%)	106,56±15,65	100,06±18,76	104,93±16,40	104,25±21,56
CV (%)	105,87±11,66	108,18±10,10	102,88±14,43	113,11±14,00**
PEF (%)	74,25±25,39	72,18±34,70	80,55±24,93	77,11±34,80
MVV (%)	114,62±18,23	117,43±20,35	108,61±16,61	111,66±21,64

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

La función pulmonar cambia considerablemente en las personas sedentarias con la edad. Así se ha observado que la CV disminuye linealmente con la edad (Willmore y Costill, 2007). En nuestros resultados se aprecian unos valores

de CV ligeramente inferiores en mujeres postmenopáusicas, con respecto a las mujeres premenopáusicas, sin que dichas diferencias lleguen a ser significativas. Los cambios en la función pulmonar por envejecimiento probablemente son el resultado de varios factores. El más importante es la pérdida de elasticidad del tejido pulmonar y la pared torácica cuando envejecemos, lo cual aumenta el trabajo respiratorio. El aumento significativo de los niveles de CV en el grupo de mujeres postmenopáusicas viene a confirmar que el entrenamiento aeróbico en personas mayores reduce el grado de pérdida de elasticidad de los pulmones y la pared torácica (Willmore y Costill, 2007).

4.1.4. Consumo máximo de oxígeno.

La respuesta cardiovascular de las participantes se valoró mediante la realización del test incremental explicado en el apartado 3.6.4. Tal y como se observa en la Tabla 16, se produjo un aumento significativo ($p < 0,01$) de los niveles de consumo de oxígeno máximo (estimado) tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Esto indica una adaptación positiva a nivel cardiorespiratorio, como consecuencia de la actividad física propuesta.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
VO₂ máx (mL/kg/min)	33,87±6,26	38,72±8,24**	32,63±6,29	37,71±6,70**
VE máximo (L/min)	29,18 ± 6,41	30,91± 8,06	32,07 ± 7,30	32,85 ± 5,71
RER máximo	1,07 ± 0,06	1,04 ± 0,07	1,07 ± 0,07	1,02 ± 0,05*

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Según Grimsmo y cols. (2009) el entrenamiento de resistencia durante toda la vida no frena el descenso de VO₂máx por el envejecimiento, por lo que es importante el entrenamiento de alta intensidad para atenuar ese declive. Resultados similares obtuvieron Tanaka y cols. (1997) y Eskurza y cols. (2002) en mujeres entrenadas y sedentarias.

En mujeres postmenopáusicas se ha observado un aumento significativo de los niveles de consumo máximo de oxígeno tras participar en un programa combinado de ejercicio aeróbico y fuerza resistencia, de 12 semanas de duración (Igwebuike y cols., 2008) o un programa de ejercicio aeróbico de 12 semanas de duración (O'Donnell y cols., 2009).

El incremento del VO_2 máx inducido por el entrenamiento en los mayores, era atribuido originariamente de forma exclusiva a un incremento de la diferencia arteriovenosa máxima de O_2 , pero parece demostrado que en los mayores se consiguen otras adaptaciones cardiovasculares (Seals y cols., 1994; Stratton y cols., 1994) como mejoras en el llenado diastólico además de una menor rigidez arterial (Vaitkevicius y cols., 1993).

El consumo máximo de oxígeno depende del gasto cardíaco (frecuencia cardíaca por volumen sistólico) y de la diferencia arterio-venosa de oxígeno. Entre las mujeres jóvenes y las mayores se observa una importante diferencia en los niveles de frecuencia cardíaca máxima. Pero la tasa inicial más baja de frecuencia cardíaca máxima no determina la capacidad de respuesta de las mujeres al entrenamiento físico. Con el envejecimiento, el corazón es menos reactivo ante estímulos simpáticos por lo que no se encuentra la respuesta al ejercicio esperada en los niveles de frecuencia cardíaca y contractilidad miocárdica (Ferrari y cols., 2003).

En cuanto a la respuesta al ejercicio, se han encontrado diferencias entre géneros en el gasto cardíaco, volumen sistólico y diferencia arterio-venosa de oxígeno (Espina, 1999), demostrándose que aunque las mejoras a nivel cardiorrespiratorio son similares en hombres y mujeres mayores (19% vs 22%), la mejora en los hombres se debe a mejoras significativas en el gasto cardíaco, en concreto, el volumen sistólico, mientras que las mejoras en las mujeres se deben a las mejoras en la diferencia arterio-venosa de oxígeno.

Los estudios previos que analizan los efectos del entrenamiento aeróbico, muestran que aunque los hombres y mujeres jóvenes mejoran su capacidad cardiorrespiratoria tras el entrenamiento, las mujeres jóvenes utilizan proporcionalmente mayor cantidad de lípidos como sustrato energético y menos carbohidratos durante el ejercicio (Friedlander y cols., 1998). Al igual que se ha demostrado que las mujeres jóvenes disminuyen la oxidación de carbohidratos durante el ejercicio como adaptación al entrenamiento, las mujeres postmenopáusicas también experimentan mejoras a nivel cardiorrespiratorio como consecuencia de la participación en un programa de entrenamiento aeróbico de doce semanas de duración, observándose aumentos en los niveles de VO_2 máx y disminuciones en los niveles de cociente respiratorio (RER) durante el ejercicio, lo que sugiere una menor utilización de los carbohidratos como sustrato energético y una mayor participación de los ácidos grasos (Zarins y cols., 2009).

En nuestros datos se observa una disminución de los niveles de RER, que sólo llega a ser significativa en el caso de las mujeres postmenopáusicas ($p < 0,05$), lo que podría indicar una mayor utilización del metabolismo oxidativo como adaptación al programa de ejercicio físico propuesto, utilizándose en mayor medida los ácidos grasos para la obtención de energía y reservándose así el glucógeno para mayores intensidades de esfuerzo. Se trata por tanto de otra adaptación positiva para ambos grupos de mujeres, ya que se favorece la utilización de las grasas como sustrato energético a intensidades de ejercicio submáximo. Esto nos hace pensar, que una prolongación del período de práctica y por tanto, del estudio, hubiese permitido observar modificaciones en la composición corporal, debido en parte, a esta mayor utilización de las grasas como sustrato energético.

Señalar que estos valores máximos de cociente respiratorio, mostrados en la Tabla 16, se alcanzaban siempre durante la recuperación, y nunca durante la prueba, por lo que el hecho de no observar nunca cocientes respiratorios

elevados durante el ejercicio, ni superiores a 1,1 nos permiten poder afirmar, que la prueba en ninguno de los casos fue máxima.

Al valorar la evolución de los valores de RER durante la prueba incremental submáxima, observamos la tendencia descendente de los mismos tras el programa de ejercicio físico, principalmente en el grupo de mujeres postmenopáusicas (Ilustraciones 23 y 24).

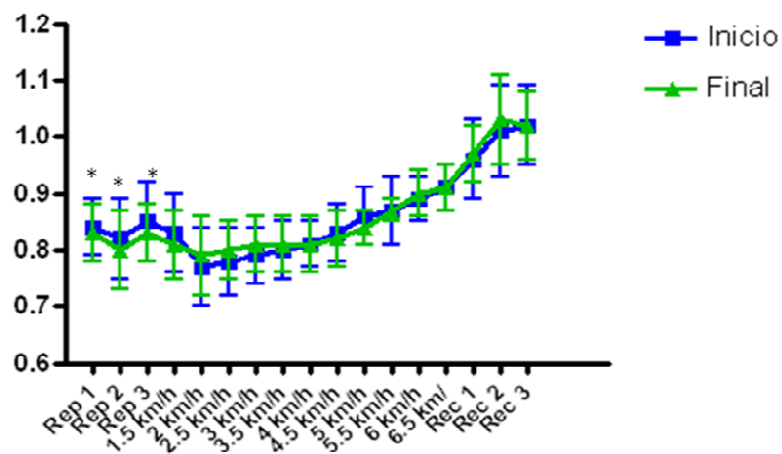


Ilustración 23. Cociente respiratorio prueba incremental submáxima, grupo premenopáusicas.
* $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

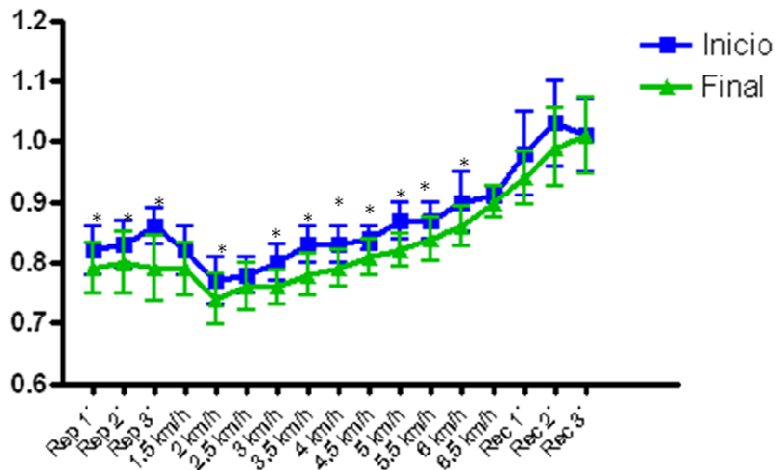


Ilustración 24. Cociente respiratorio prueba incremental submáxima, grupo postmenopáusicas.
* $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

Observamos a nivel basal una disminución significativa de los valores en ambos grupos, de modo que en reposo se observa valores más bajos, cada vez más próximos a 0,7. Esto indica que la contribución de las grasas como sustrato energético, en una situación de reposo, aumenta como adaptación al programa de ejercicio planteado. Esto no coincide con lo observado por Zarins y cols. (2009), al no observar modificaciones en los niveles basales de RER de un grupo de mujeres postmenopáusicas, tras un período de entrenamiento. Consideramos que en ese caso no se produjo dicha adaptación debido a la menor duración del programa de entrenamiento (tres meses frente a los seis meses de duración de nuestro estudio).

Durante la realización del ejercicio incremental submáximo, tan sólo las mujeres postmenopáusicas (Ilustración 24) experimentan una disminución significativa de los valores de RER, lo que indicaría una mayor contribución de los ácidos grasos para los mismos niveles de intensidad del ejercicio. Estos datos coincidiría con lo observado en otros estudios con mujeres postmenopáusicas (Numao y cols., 2009; Zarins y cols., 2009).

La disminución de la oxidación de carbohidratos durante la realización de ejercicio submáximo, tras un período de entrenamiento, se atribuye en parte a una menor tasa de glucogenolisis y a un incremento en la capacidad del músculo para oxidar lípidos, en las mujeres postmenopáusicas (Zarins y cols., 2009).

Una utilidad derivada del estudio del RER a diferentes velocidades, en mujeres pre y postmenopáusicas, sería establecer a qué velocidades de marcha nos encontramos valores de cociente respiratorio lo más próximo posible a 0,7, consiguiendo de este modo una mayor utilización de las grasas como sustrato energético.

4.1.5. Fuerza y flexibilidad.

Para valorar la fuerza muscular empleamos una prueba de dinamometría de miembros inferiores junto con una prueba de presión manual.

Con respecto a la dinamometría de miembros inferiores, no se observan cambios significativos en ninguno de los grupos. Sin embargo, con respecto a la dinamometría manual, se observa un aumento significativo ($p < 0,01$) en el grupo de mujeres postmenopáusicas (Tabla 17). Respecto a la flexibilidad hay que señalar mejoras significativas ($p < 0,01$) únicamente en el grupo de mujeres postmenopáusicas, a través de un programa de ejercicio exclusivamente de tipo aeróbico (Tabla 17). Como se observa, las mujeres premenopáusicas apenas muestran cambios en los valores de fuerza y flexibilidad evaluados, mientras que las mujeres postmenopáusicas sufren mejoras significativas, alcanzando valores similares a los que presentan las mujeres premenopáusicas. Podemos sugerir, entonces, que el programa de ejercicio aeróbico planteado no provoca mejoras significativas en las mujeres jóvenes, pero sin embargo, produce cambios en las mujeres postmenopáusicas, supliendo así el deterioro sufrido como consecuencia de la edad o de la menopausia.

Tabla 17. Valores obtenidos en las pruebas de dinamometría y flexibilidad.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Dinamometría miembros inf (kg)	60,55±32,18	58,00±19,64	53,00±12,27	55,55±15,29
Dinamometría manual (kg)	27,37±4,52	28,18±4,20	25,79±4,04	27,83±3,18**
Flexibilidad posterior (cm)	18,60±11,61	18,85±8,45	15,71±9,00	18,35±7,70**

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Un índice definitorio de la condición física es la fuerza muscular, que disminuye con la edad (Castillo y cols., 2006). La dinamometría manual se ha revelado como un potente predictor de mortalidad y esperanza de vida, si bien los mecanismos que determinan esta relación no están del todo claros (Metter y cols., 2002; Jurca y cols., 2005). Aún así, se incluye en la mayoría de baterías existentes para valorar la condición física en adultos y tercera edad. La buena

forma física y, particularmente la fuerza muscular son predictores de calidad de vida y de expectativa de vida independiente (sin necesidad de ayuda externa) (Jurca y cols., 2005).

Núñez y cols. (2004), tras realizar un estudio transversal en el que analizaban la fuerza de prensión manual de mujeres sanas de 20 a 80 años, encontraron que a partir de los 64 años la fuerza del tren superior experimenta el mayor descenso. La media en las mujeres mayores de 64 años es de 17,95 kg, lo que representa una disminución del 21,58% entre éstas y las mujeres adultas de 45 a 64 años, y del 34,22 % respecto a las mujeres adultas de 20 a 44 años.

La evaluación de la fuerza del tren inferior es también un marcador fiable del estado de salud y bienestar de la persona. Un estudio realizado con pacientes que presentaban afección cardiaca ha demostrado que la fuerza isocinética de los músculos extensores (cuádriceps) y especialmente flexores de rodilla (isquiotibiales), está fuertemente asociada con la mortalidad, superando incluso el valor predictivo de otras variables más estudiadas, como es el caso del VO_2 máx. El mantenimiento de un buen tono muscular en las piernas está también directamente relacionado con una drástica reducción del número de caídas y de fracturas óseas (Jurca y cols., 2005).

De entre todas las variables de condición física habitualmente incluidas en las baterías de evaluación, los niveles de fuerza de prensión manual son los que más correlacionan con los niveles de densidad mineral ósea evaluados a nivel lumbar y a nivel del cuello del fémur (Sinaki y cols., 1998; Di Monaco y cols., 2000; Villa y cols., 2010) en mujeres postmenopáusicas. Esto vendría a indicar que el mantenimiento de los niveles de fuerza resulta fundamental para garantizar la estabilidad de los niveles de densidad mineral ósea. En nuestro estudio, observamos aumentos de los niveles de fuerza de los miembros inferiores y de prensión manual en el grupo de mujeres postmenopáusicas, que sólo llega a ser significativo en el caso de los valores de prensión manual (Tabla 17). Este aumento de los niveles de fuerza de prensión manual en las mujeres

postmenopáusicas podría estar asociado a una mejora de los niveles de densidad mineral ósea (Sinaki y cols., 1998; Di Monaco y cols., 2000; Villa y cols., 2010), con el consiguiente beneficio para la salud ósea de este colectivo.

Muchos son los estudios que han obtenido mejoras en los niveles de fuerza muscular, a través de variados programa de ejercicio (Asikainen y cols., 2004). Sin embargo, muy pocos son los que han evaluado las mejoras de la fuerza conseguidas únicamente a través de un programa de ejercicio aeróbico. Así se han observado mejoras significativas en mujeres menopáusicas a través de programas de ejercicio aeróbico de bajo impacto (Hopkins, 1990; Rodríguez, 1996; Mitchell, 1998). Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas se observan aumentos que no llegan a ser significativos (Rodríguez, 1996).

En diversos estudios realizados con mujeres menopáusicas, se han obtenido mejoras significativas en los niveles de flexibilidad al realizar un programa de aeróbic junto con stretching (Hopkins y cols., 1990), o un programa de ejercicio aeróbico combinado con fuerza resistencia y stretching (Mitchell y cols., 1998; Cussler y cols., 2003). En otros en donde sólo se ha realizado ejercicio aeróbico, se observaron mejoras significativas en los niveles de flexibilidad de menopáusicas sometidas a THS (Teoman y cols., 2004), así como en mujeres pre y postmenopáusicas (Rodríguez, 1996). Aunque no en todos los casos revisados se han encontrado mejoras en los niveles de flexibilidad de las mujeres pre y postmenopáusicas (Heikkinen y cols., 1997; Heinonen y cols., 1998; Kyllönen y cols., 1998).

4.2. VALORACIÓN DEL PERFIL ESTEROIDEO.

En el presente apartado se presentan los valores de hormonas esteroideas a nivel plasmático y urinario, diferenciando andrógenos, estrógenos, progestágenos, glucocorticoides y relaciones.

Los valores de plasma han sido expresados en $\mu\text{g/L}$. En el caso de la orina, los datos han sido corregidos en función de los niveles de creatinina, por lo que las unidades de medida son μg de esteroide/g de creatinina.

4.2.1. Valoración de los niveles de andrógenos.

Los niveles plasmáticos de los tres principales andrógenos aparecen en la Tabla 18. Al evaluar las diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas, observamos menores niveles plasmáticos de DHEA en postmenopáusicas ($p < 0,001$), y sin embargo, mayores niveles de testosterona en este mismo grupo de mujeres ($p < 0,05$).

Cuando comparamos los datos inicio-final de cada grupo de participantes, únicamente encontramos modificaciones significativas en el caso de los niveles de androstenodiona, en las mujeres premenopáusicas, en donde se observa un aumento significativo ($p < 0,01$). En el resto de variables se observan cambios no significativos.

Tabla 18. Valoración plasmática de los principales andrógenos.

(μg/L)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
DHEA	288,49 ± 114,72	79,65±56,30	92,70 ± 53,19†††	23,55±21,96
Androstenodiona	59,49 ± 81,81	62,60±66,96 **	69,62 ± 68,68	92,22±74,52
Testosterona	5,42 ± 7,48	5,65±6,01	6,87 ± 6,80†	8,16±7,30

††† $p \leq 0,001$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

En la Tabla 19 se presentan los resultados obtenidos para la eliminación urinaria de los principales andrógenos. Al comparar los niveles iniciales de ambos grupos, se observan diferencias significativas en las tres variables estudiadas. Las mujeres postmenopáusicas tienen una menor excreción significativa de DHEA ($p < 0,05$), androstenodiona ($p < 0,05$) y testosterona ($p < 0,05$) que las mujeres premenopáusicas.

Como consecuencia de la práctica de actividad física, se observa un aumento bastante significativo en los niveles excretados de DHEA ($p < 0,01$) en las mujeres postmenopáusicas. El resto de las variables estudiadas no sufren modificaciones significativas.

Tabla 19. Valoración urinaria de los principales andrógenos.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
DHEA	48,02±57,91	73,87±79,14	11,38±11,21 †	55,13±57,17 **
Androstenodiona	72,14±49,72	39,01±36,08	45,44±31,71 †	37,73±26,47
Testosterona	26,32±14,62	19,05±12,64	20,50±13,18 †	24,92±16,51

† $p \leq 0,05$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Cambios en los principales andrógenos con la menopausia.

Al valorar los niveles de los principales andrógenos a nivel plasmático y urinario, observamos que las mujeres postmenopáusicas presentan menores niveles plasmáticos de DHEA, junto con una menor eliminación urinaria de DHEA en este grupo de mujeres, pudiendo deberse a los menores niveles circulantes a nivel plasmático.

En las mujeres postmenopáusicas, la principal fuente de esteroides sexuales es la DHEA de origen suprarrenal. Así, en la menopausia la secreción de estradiol por los ovarios cesa. Por lo que, en consecuencia, los estrógenos y prácticamente todos los andrógenos proceden de la conversión periférica de la DHEA (Labrie, 2010). Los nuevos hallazgos, demuestran la existencia de una vía de biosíntesis de estradiol y dihidrotestosterona a partir de la DHEA suprarrenal en los tejidos periféricos de manera intracrina, sin implicar la testosterona como intermediario, tal y como ocurre en el ovario o en el testículo (Luu y Labrie, 2010). Enzimas esteroideogénicas, diferentes a las involucradas en las vías ovárica y testicular, actúan de manera específica en diferentes tejidos para catalizar la transformación de la DHEA en esteroides sexuales activos. Estas nuevas vías son

especialmente importantes en mujeres postmenopáusicas, donde prácticamente todos los estrógenos y andrógenos proceden de la conversión periférica a partir de la DHEA, principal precursor de origen suprarrenal. Esto podría explicar nuestros resultados, al encontrarse una menor concentración de DHEA en plasma en mujeres postmenopáusicas, al estar siendo utilizado en mayor medida a nivel intracrino como precursor de otras hormonas esteroideas.

Además, debe tenerse en cuenta que la secreción de DHEA disminuye a partir de los 30 años, habiendo disminuido un promedio de un 60% en el momento de la menopausia. Existe también una gran variabilidad en los niveles circulantes de DHEA en algunas mujeres postmenopáusicas que tienen concentraciones séricas apenas detectables de este esteroide. Dado que no existe un mecanismo de retroalimentación para controlar la secreción de DHEA dentro de los valores normales, las mujeres con bajos niveles de DHEA permanecerán con un déficit de esteroides sexuales durante toda su vida restante. Y puesto que no hay otra fuente importante de esteroides sexuales después de la menopausia, es razonable pensar que la DHEA baja está involucrada, junto con el proceso de envejecimiento, en una serie de problemas de salud clásicamente asociados con la postmenopausia, como pueden ser la osteoporosis, pérdida de masa muscular, atrofia vaginal, acumulación de masa grasa, los sofocos, atrofia de la piel, diabetes tipo 2, pérdida de memoria y posiblemente la enfermedad de Alzheimer (Labrie, 2010).

Con respecto a los niveles plasmáticos de los otros precursores androgénicos, androstenodiona y testosterona, observamos diferencias con respecto a lo analizado en cuanto a los niveles de DHEA. Así, a nivel plasmático las mujeres postmenopáusicas presentan mayores niveles de androstenodiona y testosterona ($p < 0,05$), sólo significativa la diferencia en el caso de la testosterona, con respecto a las mujeres premenopáusicas. Esto podría guardar relación con los menores niveles circulantes de DHEA, ya que la DHEA es el precursor principal de androstenodiona y testosterona en las mujeres postmenopáusicas.

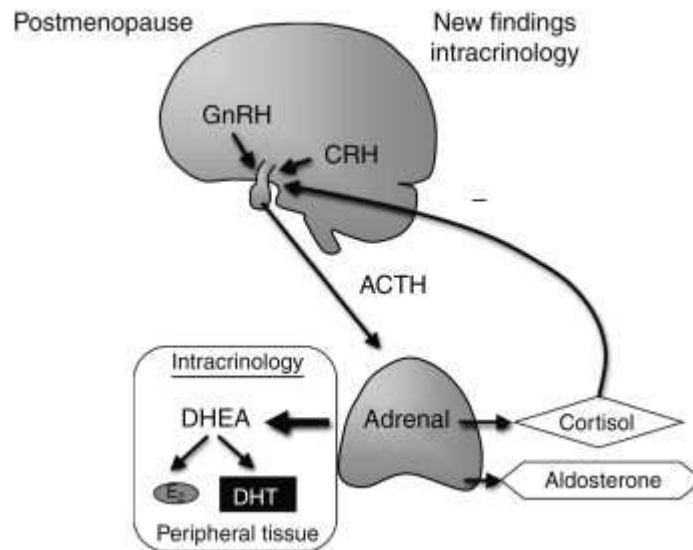


Ilustración 25. Fuentes de esteroides sexuales en la mujer postmenopáusica (Labrie, 2010).

Sin embargo, los resultados son los opuestos a nivel urinario al comparar a mujeres pre con postmenopáusicas. Así, en este caso, las mujeres postmenopáusicas presentan menores niveles de excreción urinaria de androstenodiona ($p < 0,05$) y testosterona ($p < 0,05$) que las mujeres premenopáusicas. Si los niveles plasmáticos eran mayores en postmenopáusicas, pero no se excretan mayores concentraciones en orina, pensamos que estos precursores androgénicos siguen determinados procesos de metabolización en el organismo hacia otros grupos de esteroides.

Para intentar dilucidar cuál ha sido la ruta metabólica seguida por la androstenodiona y la testosterona en el caso de las mujeres postmenopáusicas, tendríamos que analizar de manera conjunta los datos referidos a los metabolitos androgénicos (Tabla 20) y estrógenos (Tabla 22). Aunque se comenten en mayor profundidad en cada uno de sus apartados correspondientes, realizamos una primera valoración al observar que los niveles de andrógenos totales a nivel plasmático son significativamente inferiores ($p < 0,01$) en mujeres postmenopáusicas, con respecto a las premenopáusicas, lo que nos hace pensar que la androstenodiona y la testosterona siguen otra ruta, como pueden ser

procesos de aromatización. Esto podría explicar que no se observen diferencias significativas entre las mujeres pre y postmenopáusicas en los niveles de estrógenos totales a nivel urinario (Tabla 22).

En las mujeres premenopáusicas, la producción diaria de testosterona procede de los ovarios y la glándula adrenal y supone, aproximadamente un tercio de la cantidad total de testosterona circulante. El resto de la cantidad total circulante procede de la conversión periférica a partir de precursores androgénicos, como pueden ser la DHEA o la androstenodiona. Estas proporciones varían tras la menopausia, cuando los ovarios se encuentran en senescencia. En la mujer postmenopáusica, el ovario produce DHEA, androstenodiona y testosterona, observándose notables diferencias en los niveles de testosterona circulante entre mujeres postmenopáusicas tras menopausia natural o quirúrgica, encontrándose niveles inferiores de testosterona en aquellas que han sido sometidas a la extirpación de los ovarios (Davison y cols., 2005; Fogle y cols., 2007). Por lo tanto, en la mujer postmenopáusica, los andrógenos son de origen adrenal y ovárico.

Se ha observado que los niveles de testosterona total y libre disminuyen con la edad entre los 15 y los 60 años (Spencer y cols., 2007), así como su biodisponibilidad que disminuye aproximadamente un 28% entre los 25 y los 85 años de edad (Kohsla y cols., 1996). Sin embargo, durante la transición menopáusica, la testosterona total circulante no cambia y la testosterona libre realmente aumenta, por lo que los síntomas que aparecen en este momento no son causados por los niveles de los andrógenos (Burger y cols., 2000). Datos recientes indican que los niveles de testosterona aumentan entre los 43 y los 50 años, pero no después (Sowers y cols., 2009), lo que coincidiría con lo observado en nuestro estudio, ya que la edad media de nuestro grupo de mujeres postmenopáusicas es de $51,70 \pm 3,81$ años.

Conocemos que la reducción androgénica en realidad no depende de la menopausia, depende del avance de la edad o envejecimiento. Los niveles de

testosterona y androstenodiona en mujeres de 60 años son la mitad que a los 40 años y son significativamente más bajos que los niveles máximos observados en las mujeres a los 20 años (Longcope, 1990). Por lo tanto, la reducción en la producción de andrógenos ováricos comienza muchos años antes de la menopausia e incluso hay evidencia de que aumenta la producción estromal de andrógenos inmediatamente después de ésta (aumento del estímulo de la LH). Con la caída de los andrógenos suprarrenales propia del avance de la edad (adrenopausia), aumenta la importancia relativa de la fuente ovárica de andrógenos. Como prueba de ello, en las postmenopáusicas la concentración de testosterona en la vena ovárica es mayor que en la sangre periférica (Judd y cols., 1974).

Los niveles de andrógenos circulantes tienen consecuencias importantes para la salud de la mujer, observándose que tanto niveles elevados como deficientes pueden estar asociados a diversas patologías o disfunciones. Así, un exceso de testosterona endógena podría estar asociada con un perfil lipídico desfavorable, un aumento de procesos de insulinoresistencia o el desarrollo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (Yasui y cols., 2012). Por otro lado, un deficiente nivel de testosterona podría estar relacionado con una conducta sexual disminuida y estados depresivos (Yasui y cols., 2012). Así para una óptima salud a nivel fisiológico y psicológico en la mujer, es preciso que los niveles circulantes de testosterona se encuentren en los rangos normales.

Cambios en los principales andrógenos con el ejercicio físico

Como consecuencia del entrenamiento observamos un aumento significativo de los niveles plasmáticos de androstenodiona ($p < 0,01$), así como una disminución no significativa de los niveles de DHEA en mujeres premenopáusicas. En el caso de las mujeres postmenopáusicas, también se observa una tendencia a la disminución de los niveles de DHEA así como una tendencia al aumento en los niveles plasmáticos de androstenodiona y testosterona.

El aumento significativo de los niveles plasmáticos de androstenodiona en el grupo de mujeres premenopáusicas ($p < 0,01$), se corresponde con una disminución no significativa de los niveles urinarios de esta misma hormona. En el grupo de las mujeres postmenopáusicas encontramos resultados similares, aunque sin encontrar significación estadística, así se observa una tendencia al aumento de los niveles plasmáticos de androstenodiona así como una menor eliminación urinaria. Observamos por tanto, que el organismo retiene en mayor medida este andrógeno, tal vez como adaptación al entrenamiento para favorecer un estado anabólico y una pronta recuperación. Este aumento de los niveles de androstenodiona no supone un aumento de los niveles circulantes totales de andrógenos (Tabla 20) en ninguno de los dos grupos, ya que como podemos deducir de la observa en la Tabla 31 se produce un aumento de los procesos de aromatización, alcanzándose la significación estadística en el grupo de las mujeres postmenopáusicas.

El hecho de que se produzca una tendencia al aumento en dos de los principales andrógenos estudiados, testosterona y androstenodiona, tras el programa de entrenamiento, podría indicar una situación anabólica, seguramente producida por la adaptación a las cargas progresivas de trabajo. Podría haberse producido un incremento en la producción de andrógenos, ya que si el proceso de entrenamiento es sistematizado, y el organismo se adapta a este modo intenso de funcionamiento, las respuestas hormonales parecen afectar a la pituitaria y al hipotálamo, generando mayores cantidades de andrógenos y creando las condiciones óptimas para el desarrollo de la fuerza (Kraemer y cols., 1999, 1998; Hansen y cols., 2001). Los andrógenos, y en especial la testosterona, tienen un poderoso efecto anabólico, favoreciendo la síntesis de proteínas en el músculo. Los andrógenos aumentan la masa muscular y la fuerza (Notelovitz, 2002).

La disminución de los niveles plasmáticos de DHEA podría explicarse, en principio, por una mayor conversión hacia otras hormonas esteroideas, como podrían ser la androstenodiona o la testosterona, al ser la DHEA el siguiente paso

en el proceso de esteroidogénesis tras la pregnenolona. Pero se observa una mayor eliminación de DHEA en ambos grupos, sólo significativa en las mujeres postmenopáusicas ($p < 0,01$), por lo que pensamos que la disminución de los niveles plasmáticos de DHEA también podría estar motivada por una mayor eliminación urinaria de esta hormona. El ejercicio físico favorecería una mayor perfusión y aclaramiento renal, que permitiría mayor eliminación de esta hormona y por tanto, menores niveles circulantes a nivel plasmático.

El ejercicio físico tiene efectos beneficiosos sobre muchos de los cambios relacionados con la edad como son la composición corporal, el rendimiento físico, y el riesgo cardiovascular (Karakelides y Sreekumaran, 2005). Sin embargo, las mejoras inducidas por el ejercicio físico sobre la composición corporal, en particular, los niveles de masa muscular, son generalmente modestos en los adultos mayores, posiblemente debido a la reducida circulación de las hormonas anabólicas, como la DHEA. Así, se ha observado que los suplementos de DHEA podrían potenciar los efectos del entrenamiento de fuerza resistencia sobre los niveles de masa muscular y el rendimiento en los ancianos (Villareal y Holloszy, 2006). Sin embargo, en mujeres postmenopáusicas no se han observado mejoras adicionales a la práctica de ejercicio físico al realizar además una suplementación con DHEA, no consiguiéndose mejoras sobre la composición corporal, nivel de rendimiento físico, resistencia a la insulina o perfil lipídico (Igwebuike y cols., 2008). En nuestro estudio observamos un aumento de la eliminación urinaria de DHEA, por lo que los posibles efectos positivos del ejercicio físico se ven reducidos.

Las mujeres postmenopáusicas sedentarias, obesas o con sobrepeso, presentan concentraciones circulantes elevadas de andrógenos totales y libres (Kaye y cols., 1991; Newcomb y cols., 1995), sugiriéndose que dicha asociación podría deberse al incremento de la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que cataliza la conversión de androstenodiona a testosterona, presente en la grasa abdominal y subcutánea (Corbould y cols., 1998). La grasa abdominal

subcutánea e intraabdominal presenta mayores cantidades de la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa que de aromatasas (Corbould y cols., 2002). Así las mujeres que reducen su nivel de grasa corporal a través del ejercicio, particularmente la grasa abdominal, podrían reducir la cantidad de enzima disponible y por tanto disminuir la producción de testosterona.

En el estudio de McTiernan y cols. (2004), en el que las mujeres postmenopáusicas sedentarias y obesas fueron sometidas a un programa de entrenamiento aeróbico de 12 meses de duración, con una frecuencia semanal de 5 días a la semana, se observó una disminución significativa de los niveles de testosterona libre y circulante sólo en aquellas mujeres en las que su porcentaje de grasa se redujo más de un 2%. En aquellas mujeres sometidas al programa de ejercicio físico, pero cuyos niveles de grasa no se redujo, se obtuvieron los mismos descensos en los niveles de andrógenos que en el grupo control. Por ello, para conseguir una disminución de los niveles de andrógenos a través del ejercicio en mujeres postmenopáusicas, consiguiendo así un efecto protector frente a distintos tipos de cáncer, es preciso conseguir una reducción de los niveles de grasa corporal. En nuestro estudio no se han observado modificaciones significativas en la composición corporal con el ejercicio físico, por lo que no se esperan disminuciones en los niveles de andrógenos como consecuencia de la disminución de la grasa corporal.

Estos datos han vuelto a ser confirmados en estudios posteriores, evidenciándose que la pérdida de peso supone un factor limitante a la hora de provocar cambios en los niveles séricos de hormonas esteroideas. Así, otro grupo de mujeres postmenopáusicas sedentarias experimentó disminuciones en los niveles séricos de andrógenos cuando sus niveles de grasa corporal se redujeron un 2% (Monnikhof y cols., 2009). El programa de ejercicio físico que se les propuso tuvo una duración de 12 meses, con un volumen de 2,5 horas semanales y consistía en la realización de ejercicio físico aeróbico y de fuerza.

Marx y cols. (2001) comprobaron aumentos no significativos de la testosterona plasmática en mujeres, que realizaron 2 protocolos diferentes de entrenamiento de fuerza tras 12 semanas; pero el grupo que realizó mayor volumen de entrenamiento sí manifestó un incremento significativo tras 24 semanas de entrenamiento. Estos incrementos de testosterona fueron acompañados de incrementos en la fuerza y poder muscular.

En un grupo de mujeres postmenopáusicas no se encontraron modificaciones en los niveles plasmáticos de testosterona total y DHEA-S tras participar en un programa combinado de ejercicio aeróbico y fuerza resistencia, de 12 semanas de duración (Igwebuike y cols., 2008).

Otro de los factores que se ha sugerido como limitante de las modificaciones hormonales con el ejercicio, en mujeres postmenopáusicas, sería la carga de entrenamiento. Así se ha observado que la relación entre el nivel de práctica física y los niveles circulantes de andrógenos y estrógenos, no presentan una relación lineal, sino en forma de U. De este modo, en las mujeres altamente entrenadas los niveles de andrógenos y estrógenos son un 10-15% inferiores que en aquellas mujeres moderadamente entrenadas (Bertone-Johnson y cols., 2009). Esto podría ayudar a explicar por qué nuestro grupo de mujeres postmenopáusicas presenta un ligero incremento de los niveles plasmáticos de testosterona y androstenediona.

4.3.1.1. Valoración de los metabolitos androgénicos.

Los valores obtenidos para los principales metabolitos androgénicos a nivel plasmático y urinario se presentan en las Tablas 20 y 21, respectivamente.

Encontramos diferencias significativas en los valores plasmáticos iniciales de casi todos los metabolitos estudiados. Así, las mujeres premenopáusicas presentan mayores niveles plasmáticos de androsterona ($p < 0,05$), eticolanolona ($p < 0,01$) y andrógenos totales ($p < 0,01$); mientras que las mujeres

postmenopáusicas presentan mayores niveles plasmáticos de epitestosterona ($p < 0,05$) con respecto a las premenopáusicas.

Al estudiar los efectos del programa de ejercicio propuesto, observamos que al comparar los niveles plasmáticos inicio-final se da una tendencia descendente en la mayoría de los metabolitos, que se hace más notoria en el caso de las mujeres premenopáusicas, en donde se produce una disminución significativa de los niveles plasmáticos de androsterona ($p < 0,05$) y andrógenos totales ($p < 0,05$). La excepción a esta tendencia descendente la marca la epitestosterona, que en ambos grupos muestra una tendencia ascendente sin observarse cambios significativos.

Tabla 20. Valoración plasmática de metabolitos androgénicos.

(µg/L)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
DHT	1,43 ± 1,81	1,19±1,43	1,59 ± 1,45	1,55±1,38
Androsterona	10,57 ± 9,05	4,41±2,14 *	6,76 ± 6,28 †	5,46±3,99
Etiocolanolona	10,39 ± 18,20	3,73±2,74	4,83 ± 5,30 ††	3,50±3,62
Epitestosterona	10,57 ± 13,18	14,18±16,78	14,64 ± 13,57 †	17,90±13,81
Andrógenos totales	386,40 ± 282,35	171,4±119,77 *	197,04 ± 192,46 ††	152,37±89,82

† $p \leq 0,05$, †† $p \leq 0,01$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

La mayoría de los andrógenos se excretan en la orina como 17-cetoesteroides (andrógenos con un grupo cetónico en el carbono 17), productos que en gran parte se derivan de la degradación de la testosterona. Los 17-CS son la androsterona, DHEA, androstenodiona y etiocolanolona. Los 17-CS no dan un indicio fiel de la función androgénica, pues hay 17-CS con nula o poca actividad androgénica. En la orina de la mujer se eliminan al día de 7 a 12 mg de 17-CS.

En la Tabla 21 se presentan los resultados obtenidos para la eliminación urinaria de los principales metabolitos androgénicos. A pesar de que a nivel plasmático observábamos diferencias significativas entre ambos grupos, a nivel urinario dichas diferencias desaparecen y no encontramos diferencias iniciales significativas.

Tabla 21. Valoración urinaria de metabolitos androgénicos.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
DHT	46,98±34,44	36,88±35,80	49,01±31,85	45,27±29,53
Androsterona	2237,21±1922,40	2182,01±1626,49	1747,52±1123,57	1652,52±1297,84
Etiocolanolona	1549,99±1258,27	1673,43±1295,47	1661,74±1143,76	1273,40±790,86
Epiandrosterona	9,62±5,93	24,29±25,14 *	10,88±10,12	4,23±2,14
Epitestosterona	53,17±34,83	57,02±38,92	78,24±60,28	72,54±42,68
Andrógenos totales	4114,44±3109,81	4159,82±2838,00	3743,23±2399,39	3279,49±2191,96
17-CS	2357,38±1946,24	2294,91±1642,88	1804,34±1141,36	1745,39±1331,54

* $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

Tras la realización del programa de ejercicio físico, sólo se observan cambios significativos en los niveles de epiandrosterona en el grupo de mujeres premenopáusicas, en donde se observa un aumento significativo de los niveles de excreción urinaria de este metabolito ($p < 0,05$). Por el contrario, el grupo de mujeres postmenopáusicas, experimenta una disminución en los niveles de epiandrosterona, sin alcanzar la significación estadística.

En el resto de variables estudiadas no se observan modificaciones significativas.

Cambios en los metabolitos androgénicos con la menopausia.

En cuanto a los metabolitos androgénicos, sólo se han observado diferencias entre los niveles basales de mujeres pre y postmenopáusicas a nivel plasmático, sin encontrarse diferencias a nivel urinario. El dato más significativo

son los menores niveles plasmáticos de andrógenos totales en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($p < 0,05$), consecuencia probablemente del declive hormonal típico de este período (Yasui y cols., 2012), pudiendo estar también relacionado con los menores niveles de DHEA encontrados a nivel plasmático en este grupo, ya que la DHEA es el principal precursor androgénico en la menopausia.

En el grupo de mujeres postmenopáusicas encontramos menores niveles de androsterona ($p < 0,05$) y eticolanolona ($p < 0,00$). La androsterona y la eticolanolona son metabolitos de la testosterona, junto con el 5α y 5β -androstandiol (Maitre y cols., 2004), y la dihidrotestosterona (DHT). Al valorar los niveles de testosterona, hemos observado que los niveles plasmáticos son mayores en mujeres postmenopáusicas, mientras que a nivel urinario la eliminación es significativamente menor. Los resultados en cuanto a los metabolitos de la testosterona, nos hacen pensar que la testosterona sigue otras rutas metabólicas, como pueden ser procesos de metabolización hacia estrógenos. Otra posible explicación a los menores niveles de androsterona en las mujeres postmenopáusicas, sería el hecho de que la androsterona es un metabolito de la DHEA, por lo que los menores niveles de DHEA en las mujeres postmenopáusicas explicarían los reducidos niveles encontrados de este metabolito.

En el grupo de mujeres postmenopáusicas, tan sólo observamos mayores niveles de epitestosterona con respecto a las mujeres premenopáusicas. La epitestosterona (ET) (17α -hidroxi-4-androsten-3-ona) ha sido considerada como un epímero inactivo de la 17α -testosterona y un metabolito esteroideo natural.

A nivel urinario, se encuentran niveles ligeramente inferiores de andrógenos en el grupo de mujeres postmenopáusicas, si llegar esas diferencias a la significación estadística.

Cambios en los metabolitos androgénicos con el ejercicio físico.

Lo más destacable en cuanto a los efectos de la práctica de ejercicio físico sobre los niveles plasmáticos y urinarios de los metabolitos androgénicos estudiados es la disminución de los niveles plasmáticos de andrógenos totales y la androsterona, disminución significativa sólo en el grupo de mujeres premenopáusicas ($p < 0,05$). Esta disminución de los niveles circulantes de andrógenos, sin una disminución concomitante de los niveles excretados, podría deberse a una adaptación al programa de entrenamiento propuesto, lo que indicaría una menor necesidad de andrógenos del organismo para hacer frente a las cargas de trabajo propuestas.

A nivel urinario sólo se han encontrado modificaciones con el ejercicio en los niveles de epiandrosterona, en el grupo de mujeres premenopáusicas, en donde se observa un aumento significativo ($p < 0,05$) de la excreción urinaria de este metabolito. La epiandrosterona puede provenir de la metabolización tanto de la testosterona como de la androstenodiona, y por ello este aumento puede deberse al incremento significativo ($p < 0,00$) de los niveles circulantes de androstenodiona en el grupo de mujeres premenopáusicas tras el programa de ejercicio físico (Tabla 18).

No se encontraron modificaciones en el resto de parámetros estudiados y esto coincide con lo observado en la bibliografía. En un grupo de mujeres jóvenes, premenopáusicas, no se han encontrado modificaciones en los niveles urinarios de DHEA y androsterona como consecuencia del entrenamiento (Bayle y cols., 2009), concordando esto con nuestros resultados a nivel urinario. Del mismo modo, en la Tesis Doctoral de Corvillo (2008), tampoco se encontraron modificaciones en los niveles urinarios de los metabolitos androgénicos tras un programa de entrenamiento de fuerza, en mujeres premenopáusicas.

En otros estudios no se han encontrado cambios en los niveles circulantes de testosterona como consecuencia de la práctica de actividad física en mujeres

postmenopáusicas (Igwebuike y cols., 2008), y en aquellos en los que sí se han observado modificaciones han estado condicionadas a la disminución de los niveles de grasa corporal (McTiernan y cols., 2004). En nuestro estudio tampoco se observan disminuciones significativas de los niveles circulantes de los metabolitos androgénicos, aunque se observa una clara tendencia descendente. El hecho de no encontrar cambios significativos, puede deberse a que no se han producido cambios en la composición corporal.

Un aumento del doble de la concentración de andrógenos circulantes se asocia con un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama entre un 20 y un 40% (The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, 2002). Por ello, una disminución de los niveles de andrógenos circulantes sería beneficiosa para las mujeres postmenopáusicas sedentarias y con problemas de obesidad.

4.2.2. Valoración de los niveles de estrógenos.

Al valorar los niveles urinarios de estrógenos apenas hemos encontrado diferencias significativas en los niveles iniciales, al comparar ambos grupos. Tan sólo hemos observado niveles urinarios de estrona significativamente inferiores en mujeres postmenopáusicas ($p < 0,01$). A pesar de no haber diferencias significativas, los niveles de estriol y estrógenos totales son inferiores en mujeres postmenopáusicas (Tabla 22).

En nuestro estudio, el ejercicio físico no parece provocar cambios en la eliminación urinaria de estrógenos en las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, en las mujeres postmenopáusicas observamos una disminución significativa de la excreción urinaria de estradiol ($p < 0,01$) y estrógenos totales ($p < 0,05$). Esta menor eliminación como consecuencia del programa de ejercicio puede deberse a una mayor retención de estrógenos en el organismo por parte de la mujer postmenopáusica.

Tabla 22. Valoración urinaria de estrógenos.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
β-Estradiol	8,86±5,29	13,76±14,11	10,47±6,57	5,61±2,76 **
Estrona	11,94±6,72	12,08±8,08	6,65±3,43 ++	5,22±2,28
Estriol	35,97±31,54	29,04±22,08	26,09±17,06	21,33±8,74
Estrógenos totales	55,99±38,44	54,89±36,65	43,22±20,13	32,17±10,77 *

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Cambios en los niveles de estrógenos con la menopausia.

Los niveles de estrógenos pueden verse alterados por numerosos factores como pueden ser la dieta y el estilo de vida, la composición corporal, el consumo de tabaco (Sowers y cols., 2006) o la práctica de actividad física (Mueck y cols., 2003).

En las mujeres premenopáusicas los ovarios son la fuente principal de estrógenos. En las mujeres postmenopáusicas los ovarios dejan de producir estrógenos. Bajo estas circunstancias, el estradiol se produce localmente en varios tejidos extragonadales y hay un cambio desde un mecanismo endocrino a uno paracrino o intracrino (acción local dentro del mismo tejido o de la misma célula). Los estrógenos circulantes en esta situación se originan en tejidos extragonadales, en el mismo tejido en el que actúan, y sólo si escapan al metabolismo local entran en la circulación. Por esta razón los niveles circulantes de estrógenos no reflejan la real acción estrogénica a nivel tisular en las mujeres postmenopáusicas.

La producción estrogénica extragonadal es dependiente de los precursores androgénicos, porque estos tejidos son incapaces de convertir el colesterol a derivados estrogénicos. Como consecuencia, los niveles de testosterona, androstenediona, DHEA y DHEAS son muy importantes para mantener la biosíntesis de estrógenos en estos sitios. El hecho de que la

testosterona circulante en la mujer postmenopáusica sea mayor que el estradiol circulante sugiere la importancia de este sistema (Yasui y cols., 2012).

Durante la menopausia, el ovario no está totalmente desprovisto de la capacidad de secretar esteroides. La adrenal secreta testosterona, androstenodiona y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). La producción diaria de androstenodiona es de 2 a 4 mg y más del 95 % de la misma se secreta por las suprarrenales. Aproximadamente, el 1 a 2 % de los 2 a 4 mg de androstenodiona que se producen diariamente se convierte en estrona en el tejido periférico. El resultado de este proceso es una producción diaria de 35 a 40 µg de estrona. (Hung Llamas, 2006).

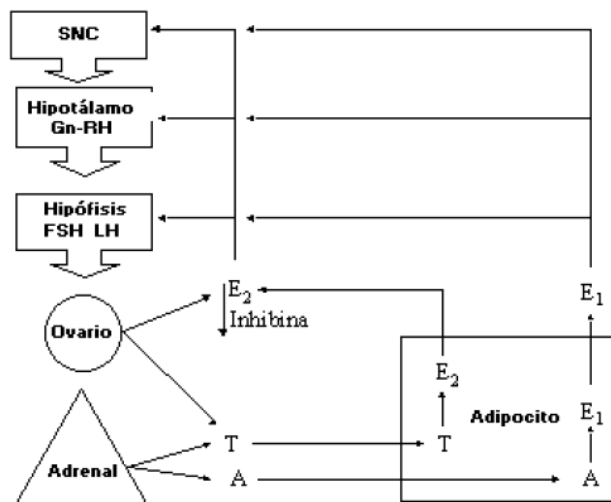


Ilustración 26. Eje gonadal en la menopausia.
(E₁: estrona. E₂: Estradiol) (Hung Llamas, 2006)

La reducción de los estrógenos circulantes que ocurre en la postmenopausia provoca una disminución de la producción hepática de SHBG, lo que lleva a un aumento de andrógenos libres, que a su vez ofrecen sustrato para la conversión periférica de andrógenos a estrógenos, por lo que en la menopausia natural funciona como un sistema adaptativo y compensatorio.

El principal estrógeno circulante en el período premenopáusico es el estradiol. Por el contrario, la estrona es el principal estrógeno postmenopáusico y se forma casi exclusivamente por aromatización de la androstenodiona en los tejidos periféricos, principalmente en el tejido adiposo y el muscular (Bertone-Johnson y cols., 2009). La edad y sobre todo la obesidad, aumentan la conversión de androstenodiona en estrona en el tejido periférico. Las mujeres muy obesas pueden llegar a producir 150 a 200 mg diarios de estrona, con un porcentaje de conversión de la androstenodiona en estrona del 11 %. Esta conversión extraglandular de estrona explicaría los niveles significativamente menores de este esteroide a nivel urinario, en el grupo de las mujeres postmenopáusicas (Tabla 22).

Cambios en los niveles de estrógenos con el ejercicio físico.

Se ha observado que el ejercicio puede disminuir los niveles de estrógenos debido a la disminución de los niveles de grasa corporal, ya que así se reduciría la conversión de andrógenos en estrógenos. Los niveles de andrógenos, que aún se producen en los ovarios de la mujer postmenopáusica, también pueden verse afectados (McTiernan y cols., 2004). El grado en el que los niveles de masa grasa modifican esta relación tras la menopausia aún no está clara, aunque los resultados con una intervención basada en el ejercicio físico, sugieren que el efecto del ejercicio físico sobre los niveles de esteroides sexuales pueden estar influenciado por la pérdida de grasa corporal (McTiernan y cols., 2004a; McTiernan y cols., 2004b). En un grupo de mujeres postmenopáusicas no se encontraron modificaciones en los niveles plasmáticos de estradiol y estrona tras participar en un programa combinado de ejercicio aeróbico y fuerza resistencia, de 12 semanas de duración (Igwebuike y cols., 2008).

En nuestro estudio no observamos modificaciones en los niveles urinarios de estrógenos con el ejercicio físico, en el grupo de mujeres premenopáusicas, lo que nos lleva a pensar que los niveles circulantes tampoco sufren modificaciones.

La ausencia de modificaciones podría explicarse por la no modificación de los niveles de grasa, tal y como se ha señalado anteriormente.

En el grupo de mujeres postmenopáusicas, se observa una disminución de los niveles excretados de estradiol y estrógenos totales, como consecuencia del ejercicio físico. Suponemos que a nivel plasmático, se produce la misma adaptación, y los niveles circulantes también disminuyen. Una posible disminución de los niveles plasmáticos, podría deberse a que un balance energético positivo provoca un aumento de los niveles de estrógenos (Pike y cols., 1993), y si gracias al ejercicio físico se consigue un equilibrio en el balance energético, se puede lograr una disminución de los niveles de estrógenos.

Esta disminución en los niveles de estrógenos de las mujeres postmenopáusicas, como consecuencia de la práctica de ejercicio físico, concuerda con lo observado por McTiernan y cols. (2006), al encontrar que el incremento de la actividad física en un grupo de mujeres se asociaba inversamente con las concentraciones de estrona y estradiol, con y sin ajuste en función del nivel de grasa.

La actividad física puede influir en el riesgo a padecer determinados tipos de cánceres, debido en parte a la alteración que provoca de los niveles de hormonas esteroideas sexuales (Friedenreich y Orenstein, 2002; Friedenreich, 2004; Friedenreich y cols., 2011), los cuales se han asociado positivamente en determinados estudios (Key y cols., 2002; Missmer y cols., 2004). Así por ejemplo, el tiempo de exposición acumulado a lo largo de la vida al estradiol se ha considerado factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama (Clemons y Goss, 2001; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, 2002). Sin embargo, relativamente pocos estudios han analizado la relación entre la práctica de actividad física y los niveles hormonales en mujeres postmenopáusicas (Verkasalo y cols., 2001; McTiernan y cols., 2004a; McTiernan y cols., 2004b; McTiernan y cols., 2006; Chan y cols., 2007; Schmitz y cols., 2007; Van Gils y cols., 2009). Por ello, la disminución de los niveles de estrógenos como consecuencia de

la práctica de actividad física y la disminución de los niveles de grasa, sería beneficioso para reducir el riesgo a padecer algunos tipos de cáncer.

La evidencia de que los estrógenos contribuyen al riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas está ampliamente aceptada, habiéndose observado que las mujeres con niveles relativamente altos de estrógenos tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (Key y cols., 2002; Key y cols., 2003). El ejercicio físico se ha asociado con una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas, debido quizás a la disminución de los niveles de estrógenos (Kossmann y cols., 2011).

Varios estudios transversales han demostrado que un nivel elevado de actividad física se asocia con concentraciones séricas un 15-25% más bajas de estradiol, estrona y andrógenos en las mujeres postmenopáusicas, incluso tras realizar un ajuste en función del índice de masa corporal (Nelson y cols., 1988; Cauley y cols., 1989; Haye y cols., 1991). Además, un balance positivo de energía se ha asociado con aumento de los niveles de estrógenos activos, aumento de los niveles de estradiol libre y el aumento de los niveles de progesterona (Pike y cols., 1993). Esta asociación se puede explicar a través de la acumulación de tejido adiposo (Huang y cols., 1997; Vainio y cols., 2002). En comparación con mujeres postmenopáusicas en situación de normopeso, aquellas mujeres postmenopáusicas con obesidad presentan mayores niveles sanguíneos tanto de estrona como de estradiol, así como menores niveles de SHBG. Como ya se ha comentado, en las mujeres postmenopáusicas los estrógenos proceden principalmente de la conversión periférica a partir de andrógenos, en el tejido adiposo, principalmente en la grasa intraabdominal. El ejercicio físico podría conseguir un equilibrio energético, así como disminuir los niveles de masa grasa, para evitar el aumento de estrógenos.

Aún así, los resultados en la bibliografía en cuanto a los efectos de la práctica de actividad física no son concluyentes. Así otros trabajos señalan la inexistencia de cambios significativos en los niveles de estrógenos tras un

programa de actividad física moderada (Prior y cols., 1987; Stoddard y cols., 2007). Parece ser que la intensidad del ejercicio es un factor determinante para provocar variaciones en los niveles de estas hormonas, como ha quedado claro en otros estudios (Morris y cols., 1999a, b; Morris y Wark, 2001;) en los que atletas femeninas que entrenan a alta intensidad, sufren disminuciones significativas en los niveles de estrógenos, llegando incluso a la amenorrea.

Otro factor limitante es la pérdida de peso o grasa corporal (Friendenreich y cols., 2011). Así se ha observado que el ejercicio físico no disminuye significativamente los niveles séricos de estrógenos, en mujeres postmenopáusicas sedentarias, que no disminuyen su peso corporal (Monninkohf y cols., 2009), mientras que se ha observado que cuando la pérdida de masa grasa es superior al 2%, se produce una disminución de los niveles séricos de estrógenos (McTiernan y cols., 2004).

Se ha observado una reducción de los niveles urinarios de estrógenos en un grupo de mujeres premenopáusicas, con alto riesgo de sufrir cáncer de mama, en donde se produjo una reducción de los niveles urinarios de estrógenos totales tras participar en un estudio de cinco meses de duración (Kossmann y cols., 2011).

Sin embargo, no hay estudios concluyentes al respecto, ya que otros estudios no observan modificaciones en los niveles urinarios de estrógenos con el ejercicio físico. En mujeres postmenopáusicas no se han encontrados cambios en los niveles urinarios de estrona o estradiol (Sipila y Poutamo, 2003; Orsatti y cols., 2008), ni en dos metabolitos estrogénicos urinarios (2-hidroxiestrona y 16 α -hidroxiestrona), propuestos como biomarcadores del riesgo de cáncer de mama (una baja ratio 2/16 se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama) (Atkinson y cols., 2004; Campbell y cols., 2007), tras participar en un programa de ejercicio físico.

4.2.3. Valoración de los niveles de progestágenos.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en cuanto a los niveles plasmáticos de progesterona, entre las mujeres pre y postmenopáusicas. Al valorar los efectos de la práctica de ejercicio físico, se observa una tendencia ascendente en ambos grupos, sin que en ninguno de los casos se alcance la significación estadística.

Tabla 23. Valoración plasmática de progestágenos.

(µg/L)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Progesterona	7,18 ± 7,87	10,78±14,04	8,02 ± 6,16	12,36±7,82

Al valorar los niveles urinarios iniciales de progestágenos de ambos grupos, constatamos la inexistencia de diferencias significativas entre ambos, al igual que ocurría con los niveles plasmáticos de progesterona. Sin embargo, sí encontramos diferencias significativas al comparar los niveles inicio-final ejercicio de cada grupo. En ambos grupos, observamos una disminución significativa de la eliminación urinaria de progesterona ($p < 0,05$), lo que concuerda con el incremento no significativo observado en los niveles plasmáticos de progesterona de ambos grupos. En el resto de variables estudiadas no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Tabla 24. Valoración urinaria de progestágenos.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Progesterona	20,32±9,03	15,75±6,76 *	22,21±9,47	18,99±5,87 *
Pregnandiol	770,86± 559,96	1002,73± 609,68	701,61± 445,68	702,43± 449,81
Pregnantriol	621,47± 476,61	862,45± 653,74	634,39± 445,27	616,34± 384,68
Progestágenos totales	1412,67± 972,40	1880,94± 1161,03	1335,60± 846,11	1337,76± 821,76

* $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

En nuestros resultados no hemos encontrado diferencias significativas en función de la menopausia, por lo que pasamos a comentar los cambios provocados por la práctica de actividad física.

Como se ha expuesto, se observa una reducción significativa en los niveles excretados de progesterona, en ambos grupos, coincidente con un ligero incremento de los niveles plasmáticos. Por ello, pensamos que el ejercicio físico ha provocado una mayor retención de progesterona en el organismo, indistintamente del grupo al que nos refiramos.

Esta adaptación, a nivel agudo, como consecuencia de la práctica de ejercicio físico, la han observado otros autores, al encontrar que la excreción urinaria de la progesterona disminuía durante la sesión de competición en mujeres atletas, volviendo a valores normales una vez transcurrida la competición (Morris y cols., 1999a).

Otros autores han observado esta misma adaptación como consecuencia de la práctica a largo plazo de actividad física. En un estudio realizado con mujeres premenopáusicas, se ha observado una reducción de los niveles urinarios de progesterona, tras participar en un programa de ejercicio físico aeróbico de cinco meses de duración, sugiriéndose que dicha disminución podría estar asociada a un menor riesgo de padecer cáncer de mama (Kossmann y cols., 2011).

Esta mayor retención de la progesterona en el organismo de la mujer podría tener efectos positivos para su salud. Por un lado, los niveles de progesterona tienen influencia directa en los procesos de formación ósea (Morris y cols., 1999a, b). Por otro lado, se ha propuesto un posible efecto neuroprotector para este esteroide, protegiendo de enfermedades como el Alzheimer (Singh, 2005; Singh y Sue, 2012), así como un posible efecto protector frente al cáncer de mama (Pasqualini, 2009). Así el ligero incremento de los niveles plasmáticos de progesterona podría tener cierto efecto neuroprotector en ambos grupos de mujeres, como consecuencia de la práctica de actividad física.

4.2.4. Valoración de los niveles de glucocorticoides.

Al comparar los niveles plasmáticos iniciales de glucocorticoides de ambos grupos, no encontramos diferencias significativas entre ellos (Tabla 25), por lo que en este caso, la menopausia o el envejecimiento parece no influir sobre los niveles de este grupo de hormonas.

Tabla 25. Valoración plasmática de glucocorticoides.

(µg/L)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Cortisona	147,87 ± 63,14	111,20±50,14 *	138,44 ± 96,04	109,33±50,80
Cortisol	2782,32 ± 1555,21	2425,31±966,40	2639,40 ± 1995,98	1983,53±1185,02
THC	62,14 ± 31,96	41,04±14,70 **	53,39 ± 44,84	44,65±20,23
THCol	158,10 ± 84,36	136,60±56,58	184,83 ± 151,88	127,81±53,82
Glucocorticoides totales	3150,45 ± 1670,95	2726,97±1022,21	3016,07 ± 2267,34	2265,3±1277,44
17-OHCS	220,25 ± 105,16	168,7611±75,20 *	238,22 ± 192,11	172,46±67,85

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Sin embargo, la práctica de actividad física sí que provoca modificaciones significativas en el grupo de mujeres premenopáusicas. Así se observa una disminución significativa de los niveles de cortisona ($p < 0,05$), THC ($p < 0,00$) y 17-OHCS ($p < 0,05$), junto con disminuciones no significativas de cortisol THCol y glucocorticoides totales.

En el grupo de mujeres postmenopáusicas se producen tímidos descensos en todas las variables analizadas, cortisol, cortisona, THC, THCol, glucocorticoides totales y 17-OHCS, sin que en ninguno de los casos lleguen a producirse cambios significativos.

Al valorar la excreción inicial urinaria de glucocorticoides (Tabla 26), observamos mayores niveles de excreción de glucocorticoides en el grupo de mujeres postmenopáusicas en todas las variables estudiadas, alcanzándose la

significación estadística en el caso del cortisol ($p < 0,001$), tetrahydrocortisol ($p < 0,001$), glucocorticoides totales ($p < 0,05$) y 17-OHCS ($p < 0,05$). Estas diferencias contrastan con los resultados observados a nivel plasmático, ya que en plasma no se han observado diferencias significativas en los niveles de glucocorticoides entre ambos grupos.

Tabla 26. Valoración urinaria de glucocorticoides.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Cortisona	143,26± 87,68	150,64± 82,75	171,65± 79,23	140,50± 58,94 *
Cortisol	193,00± 130,61	223,70± 106,20	280,52± 144,31+++	236,99± 104,61
THC	4756,32± 4574,81	3888,35± 2369,01	6676,82± 5585,83	6626,51± 4907,28
THCol	1395,06± 1236,31	1714,08± 783,20	2864,42± 2024,24 †††	2843,39± 1855,93
Glucocorticoides totales	6487,65± 5766,66	5976,78± 3069,99	9993,42± 7058,92 †	9847,42± 6652,40
17-OHCS	6151,38± 5618,08	5602,43± 2962,62	9541,24± 6896,78 †	9469,91± 6523,15

† $p \leq 0,05$, †† $p \leq 0,01$, ††† $p \leq 0,001$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

En relación a las posibles modificaciones como consecuencia de la práctica de actividad física, a nivel urinario, tan sólo hemos observado una disminución significativa de los niveles de cortisona en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($p < 0,01$). Esto concuerda con lo observado a nivel plasmático, en donde se observó una disminución no significativa de los niveles plasmáticos de cortisona en este mismo grupo de mujeres. En el resto de variables no hemos observado diferencias significativas en ninguno de los dos grupos.

Cambios en los niveles de corticoides con la menopausia.

Los resultados obtenidos a nivel plasmático y urinario nos hacen pensar que la mujer postmenopáusica presenta un mayor estado catabólico, compensado con una mayor excreción a nivel urinario, ya que a nivel plasmático no se observan diferencias como consecuencia de la menopausia o

envejecimiento. El aumento de los niveles urinarios de cortisol en mujeres postmenopáusicas coincide con lo observado por otros autores, que han señalado un aumento de los niveles urinarios con la edad y con la transición menopáusica (Woods y cols., 2006).

En cuanto a los niveles salivares de cortisol, también se han encontrado diferencias significativas entre mujeres jóvenes y mujeres postmenopáusicas no sometidas a THS (Patacchioli y cols., 2006). Sin embargo, en cuanto a los niveles séricos de cortisol no se han observado incrementos significativos en mujeres hasta a partir de los 70 años de edad (Rozenberg y cols., 1988), lo que podría explicar que no encontremos diferencias significativas en nuestros resultados.

Se ha sugerido que los efectos pro-envejecimiento del estrés están mediados por los cambios hormonales, en particular por la elevación continuada de los niveles de cortisol (Epel, 2009). Así una elevación del cortisol se ha asociado con una mayor morbilidad cardiovascular (Brotman y cols., 2007; Wulsin y cols., 2005), depresión y síndrome metabólico (Vogelzangs y cols., 2007). Se relaciona al cortisol con el estrés, el envejecimiento y la enfermedad y una posible explicación a estas relaciones es el daño inducido por el cortisol en el ADN/ARN (Joergensen y cols., 2011).

Se presupone un hipotético papel de los glucocorticoides en el desarrollo de la obesidad humana, en concreto, en el fenotipo abdominal, asociado a alteraciones metabólicas y cardiovasculares (Björntorp, 2001). La explicación parece estar en el incremento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Se ha observado una mayor densidad de receptores de glucocorticoides en el tejido adiposo visceral, en comparación con la grasa subcutánea periférica (Rebuffé-Scrive y cols., 1985), lo que podría explicar el papel potencial del cortisol en la fisiopatología de la obesidad abdominal. Esto podría ayudar a explicar la mayor prevalencia de obesidad abdominal en la mujer una vez llegada la menopausia, teniendo en cuenta que los niveles urinarios de glucocorticoides,

incluido cortisol, son significativamente más elevados en las mujeres postmenopáusicas.

Se ha demostrado recientemente que la excreción urinaria de cortisol en sí mismo es un predictor de mortalidad cardiovascular (Vogelzangs y cols., 2010). Esto podría relacionarse con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en donde se observan mayores niveles urinarios para la mayoría de glucocorticoides estudiados, incluido el cortisol, en el grupo de mujeres postmenopáusicas (Tabla 26), lo que vendría a indicarnos un mayor riesgo cardiovascular en este grupo de participantes.

Cambios en los niveles de corticoides con el ejercicio físico.

En nuestro estudio hemos observado una disminución significativa en los niveles plasmáticos de glucocorticoides, cortisona ($p < 0,05$) y THC ($p < 0,01$), en el grupo de las mujeres premenopáusicas. En este grupo de mujeres, no se observan modificaciones significativas con el ejercicio físico en los niveles urinarios de glucocorticoides.

En el grupo de mujeres postmenopáusicas, se observa una tendencia descendente en los valores plasmáticos analizados, pero sin alcanzarse la significación estadística. Sin embargo, sí que se observan modificaciones a nivel urinario; así la cortisona disminuye de manera significativa, mientras que el cortisol muestra una clara tendencia descendente aunque sin alcanzar la significación.

Estos descensos a nivel plasmáticos, en ambos grupos, podrían indicar una posible adaptación al programa de ejercicio físico propuesto, favoreciéndose un estado más anabólico que favorecería los procesos de recuperación. Al mismo tiempo, se asociaría con un menor riesgo de padecer determinadas patologías con las que han sido asociados los glucocorticoides, o en muchos casos el cortisol, como pueden ser obesidad (Vicennati y cols., 2009), diabetes (Andrews and

Walker, 1999), enfermedades cardiovasculares (Vogelzangs y cols., 2010) y depresión (Piwowarska y cols., 2012).

Los glucocorticoides se forman a partir de progesterona y 17α -OH-Progesterona, y son productos exclusivos de la adrenal. Al haber observado una disminución significativa de los niveles excretados de progesterona en ambos grupos, así como un aumento no significativo de los niveles plasmáticos, pensamos que la reducción de los niveles de GCS podría deberse a una mayor retención de progesterona por parte del organismo, y por tanto una menor conversión de progestágenos a glucocorticoides, disminuyendo así la actividad de la enzima 21-hidroxilasa que lleva a obtener glucocorticoides a partir de estos 2 progestágenos, como adaptación al ejercicio físico.

Se han realizado muchos estudios en torno a las variaciones del cortisol plasmático con diferentes tipos de entrenamiento o ejercicio físico. Los resultados son tan diferentes como los protocolos, cargas de entrenamiento, duración e intensidades de trabajo. Se han relacionado elevados niveles plasmáticos de cortisol con un volumen elevado de esfuerzo, más que con la intensidad (Suay y cols., 1999; Ronsen y cols., 2001).

Marx y cols. (2001) encontraron descensos en el cortisol plasmático, en un grupo de mujeres no entrenadas, entre los niveles preejercicio y tras realizar 12 semanas de entrenamiento de fuerza de alto volumen, descensos también encontrados al comparar los niveles tras 12 semanas de entrenamiento y aquellos encontrados tras 24 semanas de entrenamientos. Estos datos coinciden con nuestras observaciones, al observar disminuciones significativas en los niveles de diferentes glucocorticoides estudiados, en el grupo de mujeres premenopáusicas, así como disminuciones no significativas en las postmenopáusicas. Estos resultados pueden indicarnos que el volumen de trabajo propuesto no ha supuesto un estrés para este colectivo, o por otro lado, que la práctica de ejercicio físico durante un período de tiempo prolongado, seis meses, provoca

adaptaciones al entrenamiento que conllevan soportar mejor una misma carga de entrenamiento.

Los 17-OHCS son señalizadores del catabolismo celular, de la tasa de deterioro producido por el estrés y de la activación del eje pituitario adrenal. Son los metabolitos más importantes del sistema catabólico esteroideo endógeno (Fischer y cols., 1992). En nuestro estudio observamos una disminución significativa, a nivel plasmático, de los 17-OHCS en las premenopáusicas y una reducción no significativa en las postmenopáusicas, lo que nos indicaría que no se ha producido un aumento del catabolismo y podría indicar que no se han producido alteraciones en el eje pituitario-adrenocortical, señalándose la inexistencia de un estado de fatiga o agotamiento (Lucía y cols., 2001) como consecuencia del programa de ejercicio propuesto.

También son indicadores de catabolismo y estrés los niveles de GCS (Sapolyk y cols., 2000). En nuestro estudio, se observa una disminución no significativa de los niveles plasmáticos de GCS, lo que nuevamente nos podría indicar una correcta adaptación del organismo al tipo de ejercicio propuesto.

4.2.5 Relaciones anabólicas/catabólicas.

Los niveles plasmáticos de glucocorticoides pueden indicar una posible situación de estrés derivada de la realización de un ejercicio físico, siendo muchos los autores que han utilizado las relaciones entre hormonas anabólicas y catabólicas para valorarlo (Fischer y cols., 1992).

En nuestro estudio, a nivel plasmático, se han valorado las relaciones andrógenos totales/glucocorticoides totales, androsterona+etiocolanona/17-OHCS, DHEA+androstenediona/GCS, DHEA+androstenediona/17-OHCS, como relaciones que indican el estado anabólico o catabólico del individuo. Un incremento en los niveles de andrógenos o un descenso en los niveles de corticosteroides y mantenimiento de los andrógenos indicarían un estado

anabólico del individuo, mientras que un descenso de las relaciones estudiadas sería debido a un estado catabólico.

Al valorar las diferencias entre los niveles iniciales de ambos grupos, observamos diferencias significativas en casi todas las variables estudiadas. Las relaciones estudiadas (Andrógenos/GCS $p < 0,001$; androsterona+etiocolanolona/17-OHCS $p < 0,01$; DHEA+androstenediona/GCS $p < 0,001$; DHEA+androstenediona/17-OHCS $p < 0,01$) presentan valores significativamente más bajos en las mujeres postmenopáusicas. Esto indicaría mayores niveles de estrés en mujeres postmenopáusicas, con respecto a las mujeres premenopáusicas, pudiendo deberse dichas diferencias al distinto estatus hormonal de ambos grupos o al envejecimiento.

Tabla 27. Relaciones anabólicas/catabólicas en plasma.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Andrógenos/GCS	0,15±0,10	0,07±0,07	0,07±0,05 †††	0,09±0,08
Androsterona+etiocol/17-OHCS	0,16±0,48	0,05±0,03	0,05±0,06 ††	0,06±0,05
DHEA+Androsteno/GCS	0,13±0,10	0,06±0,06	0,05±0,03 †††	0,07±0,06
DHEA+Androsten/17-OHCS	2,08±1,93	0,82±0,71	0,97±1,55 ††	0,76±0,51

† $p \leq 0,05$, †† $p \leq 0,01$, ††† $p \leq 0,001$ Comparación entre grupos.

Como consecuencia del programa de ejercicio físico propuesto, se observan pocas modificaciones en ambos grupos. Así, en el grupo de mujeres premenopáusicas sólo se observa una tendencia claramente descendente en todas las relaciones estudiadas. En el grupo de mujeres postmenopáusicas se observa un mantenimiento de las relaciones estudiadas.

A nivel urinario se han estudiado las mismas relaciones que a nivel plasmático, como relaciones que indican el estado anabólico o catabólico del individuo, incluyéndose además la suma de las hormonas anabólicas y catabólicas,

así como su relación. Un incremento en los niveles de andrógenos o un descenso en los niveles de corticosteroides y mantenimiento de los andrógenos indicarían un estado anabólico del individuo, mientras que un descenso de las relaciones estudiadas sería debido a un estado catabólico.

Tabla 28. Relaciones anabólicas/catabólicas a nivel urinario.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Anabólicas/ Catabólicas	2,35±3,18	1,26±1,00	1,11±1,42+	2,04±4,69
AndrógenosT/ GCStotales	1,72±2,44	0,86±0,80	0,83±1,08+	1,44±3,29
Androster+etiocol/17-OHCS	1,76±2,63	0,88±0,80	0,51±0,63+	1,86±3,55
DHEA+Androsteno/GCStotales	0,07±0,11	0,03±0,04	0,01±0,03++	0,05±0,14 *
DHEA+Androsteno/ 17-OHCS	0,10±0,19	0,03±0,04	0,01±0,05++	0,07±0,22 *

† $p \leq 0,05$, ++ $p \leq 0,01$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

Al comparar los niveles urinarios iniciales de nuestros grupos de participantes, observamos diferencias significativas tanto en los niveles totales de hormonas catabólicas, como en las relaciones estudiadas. Se observan menores niveles en las relaciones estudiadas en las mujeres postmenopáusicas, lo que indicaría un mayor estado catabólico en este grupo de participantes (andrógenos totales/glucocorticoides totales ($p < 0,05$); androsterona+etiocolanolona/17-OHCS ($p < 0,05$); DHEA+androstenediona/glucocorticoides totales ($p < 0,01$); DHEA+androstenediona/17-OHCS ($p < 0,01$)).

Para valorar los posibles efectos de la práctica de actividad física, comparamos los datos inicio-final de cada grupo. Tan sólo observamos diferencias significativas en el grupo de mujeres postmenopáusicas, en las que se da un aumento significativo de las relaciones DHEA+androstenediona/glucocorticoides totales ($p < 0,05$) y DHEA+androstenediona/17-OHCS ($p < 0,05$). En el resto de relaciones estudiadas, se observa un incremento no significativo en este grupo de participantes. Esto indicaría un mayor estado anabólico, lo cual sería positivo para

la mujer postmenopáusica. Por otro lado, en el caso de las mujeres premenopáusicas, se observa una disminución no significativa de las relaciones anabolismo/catabolismo estudiadas.

En nuestros resultados observamos que la tendencia de los datos a nivel urinario coincide con los resultados obtenidos a nivel plasmático. Esto hace que podamos proponer la valoración de estas hormonas a nivel urinario, por ser un método no invasivo, para poder cuantificar y controlar la carga del entrenamiento propuesto.

4.2.5. Valoración de la actividad enzimática.

Se han utilizado dos relaciones para valorar la actividad de la enzima 5 α -reductasa, que es la responsable de la conversión de testosterona en DHT, y de androsterona en eticolanolona (Tablas 29 y 30).

Al comparar grupos entre sí, observamos una diferencia significativa en la relación androsterona/eticolanolona, siendo mayor en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($p < 0,01$). Esto podría indicar una posible disminución de la actividad de la enzima 5 α -reductasa, asociada a la menopausia o al efecto del envejecimiento.

Tabla 29. Valoración de la actividad de la enzima 5 α -reductasa a nivel plasmático.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Testosterona/ DHT	4,93 \pm 5,33	4,69 \pm 4,17	5,03 \pm 3,93	4,88 \pm 2,94
Androsterona/ Etiocolanolona	2,34 \pm 4,06	1,65 \pm 1,00	10,53 \pm 17,99 ††	7,80 \pm 13,77

†† $p \leq 0,01$ Comparación entre grupos.

Sin embargo, a nivel urinario lo que encontramos son menores niveles para la relación T/DHT en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($p < 0,05$), lo que indicaría una mayor actividad enzimática de la 5 α -reductasa.

Tabla 30. Valoración de la actividad de la enzima 5 α -reductasa a nivel urinario.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Testosterona/DHT	2,64 \pm 5,95	2,03 \pm 4,10	0,88 \pm 1,14 [†]	0,92 \pm 1,25

[†] $p \leq 0.05$ Comparación entre grupos.

En nuestro estudio no se observan cambios significativos en ninguna de las dos relaciones, al comparar los valores iniciales y finales de cada grupo (Tabla 29), por lo que podríamos decir que el ejercicio físico parece no afectar a la actividad de esta enzima. Aún así, la tendencia que se observa en los resultados es descendente, por lo que parecería que la actividad enzimática iría en aumento.

Se ha observado en ratas un incremento de la actividad de la enzima 5 α -reductasa a nivel muscular, tanto tras la realización de una sesión de ejercicio físico (Aizawa y cols., 2010), como tras un período de entrenamiento aeróbico de 12 semanas de duración (Aizawa y cols., 2011), favoreciéndose la conversión de testosterona en DHT, que posee mayor poder anabólico. No se encontraron diferencias en la respuesta al ejercicio físico entre sexos (Aizawa y cols., 2010). Se sugiere así que la activación del metabolismo androgénico a nivel local favorecería las adaptaciones a nivel muscular, que tienen lugar como consecuencia del entrenamiento.

Para valorar los procesos de aromatización hemos empleado las relaciones testosterona/estradiol y androstenodiona/estrone, que se presentan en la Tabla 31. No se observan diferencias significativas entre los valores iniciales de ambos grupos. Sin embargo, como consecuencia de la práctica de ejercicio físico sí se observan cambios.

En el grupo de mujeres premenopáusicas, no se observan diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. Aunque, se observa una disminución considerable en los niveles de la relación androstenodiona/estrone.

Con respecto a la aromatización, esto podría indicar un aumento de conversión de andrógenos a estrógenos, que podría confirmarse por el aumento de los niveles urinarios de estradiol, tras el programa de actividad física (Tabla 22).

En el grupo de mujeres postmenopáusicas, sin embargo, se observa un aumento significativo en la relación testosterona/estradiol a nivel urinario ($p < 0,01$). El aumento de la relación podría indicar una disminución de los procesos de aromatización, indicando que no hubo una mayor conversión de esteroides C₁₉ a C₁₈. La disminución de los procesos de aromatización podría indicar una mayor retención de los andrógenos como adaptación al proceso de entrenamiento, para hacer frente a una mayor demanda y utilización a nivel muscular, favoreciéndose un estado anabólico que favorecería la recuperación tras los esfuerzos.

Tabla 31. Valoración de la actividad de las aromatasas a nivel urinario.

	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Testosterona/ Estradiol	4,74±4,68	4,01±6,09	3,92±5,27	6,38±5,74**
Androstenodiona/ Estrona	7,19±6,03	3,58±2,73	7,63±5,60	8,59±7,23

* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Además, hemos observado que en el grupo de mujeres postmenopáusicas se produce una disminución significativa de los niveles urinarios de estradiol y estrógenos totales (Tabla 22), lo que nos hace pensar que los procesos de aromatización periférica disminuyen como adaptación al ejercicio físico.

Ya se comentó con anterioridad que los estrógenos contribuyen al riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, habiéndose observado que las mujeres con niveles relativamente altos de estrógenos tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (Key y cols., 2002; Key y cols., 2003). El ejercicio físico se ha asociado con una reducción del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas, debido quizás a la disminución de los niveles de estrógenos (Kossmann y cols., 2011). A tenor de los resultados analizados,

podemos añadir que la disminución de los niveles de estrógenos con el ejercicio físico, en la mujer postmenopáusica, se debe a una posible disminución de los procesos de aromatización tal y como apoyan nuestros datos.

4.3. VALORACIÓN DE LA EXCRECIÓN URINARIA DE ELEMENTOS TRAZA.

Se presenta a continuación la comparación de los niveles urinarios encontrados en el grupo total de participantes con respecto a los niveles encontrados en la bibliografía.

Tabla 32. Comparación niveles elementos traza con bibliografía.

($\mu\text{g/L}$)	Heitland y cols., (2004)	Heitland y cols., (2005)	Goullé y cols., (2005)	Boer y cols., (2004)	FIQASAC (2012) Mujeres
Al			0,16-11,2	131	64,81
Be		0,02-0,09		5,0	0,16
Bi		LOQ—0,025	0,001—0,007		0,44
Cd	0,014-0,35	0,04—0,56	0,15—2,04	4,41	0,46
Co	0,03-2,1	0,02—3,3	0,04—0,64	10,56	1,01
Cs		1,4—11,9			6,16
Hg			0,94—8,13		2,00
Li	3-86	4—237			39,22
Mn	LOQ-0,52	LOQ—0,71	5,0—12,8		1,84
Mo	10-174	4—357	0,77—7,86	67,9	41,09
Ni	LOQ-3,5	LOQ—7,2	0,09—4,18	40,1	9,25
Pb	0,1-0,24	0,02—4,8	11,4—62,8	87,9	33,41
Rb		283—3300	1289—2358		1105,73
Sb	LOQ-1,3	LOQ—0,57	0,05—0,13	108	0,16
Sn	0,06-12,6	0,06—204		55	2,39
Sr		11— 675	9—41	109	197,78
Te			0,11—0,45		0,03
Tl	0,005-0,11	LOQ—1,44		9,91	0,11
U	LOQ-0,02		0,002-0,008		0,03
W			0,01-0,09		0,44
Zn	19-665	49—968		365	778,34

Tabla 33. Comparación macroelementos bibliografía.

(mg/L)	Seronorm™ (2010)	FIQASAC (2010) Sedentarios	FIQASAC (2012) Mujeres
Mg	71,1	14,98-553	93,65
P	702	238-4621	1171,23
Si	5,5		4,8

Presentamos a continuación los resultados obtenidos para la eliminación urinaria de diferentes elementos, estableciendo cuatro apartados: macroelementos, elementos esenciales, elementos tóxicos y otros elementos.

Todos los resultados han sido corregidos en función de los niveles de creatinina urinaria, siendo las unidades de medida mg de elemento/g de creatinina o μg de elemento/g de creatinina, según corresponda.

4.3.1. Eliminación urinaria de macroelementos.

En la Tabla 34 se presentan los resultados obtenidos para la eliminación urinaria de macroelementos, en ambos grupos, antes y tras el programa de actividad física.

Al comparar niveles iniciales, tan sólo encontramos diferencias significativas en los niveles de excreción urinaria de fósforo ($p < 0,01$), siendo mayores en el grupo de mujeres premenopáusicas. Cuando estudiamos los posibles efectos del programa de actividad física propuesto, y comparamos los niveles iniciales con los finales, tan sólo encontramos modificaciones significativas en el caso del silicio, al reducirse significativamente la excreción de este elemento en ambos grupos ($p < 0,01$ para premenopáusicas; $p < 0,01$ para postmenopáusicas).

Tabla 34. Eliminación urinaria de macroelementos.

(mg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Magnesio	96,19±41,29	110,17±73,37	81,01±44,24	74,91±41,61
Fósforo	1398,46±629,79	1278,39±854,02	1021,86±557,73 ^{††}	948,28±526,57
Silicio	6,29± 2,80	2,36±2,19 *	7,29±4,78	2,79±3,45 **

[†] $p \leq 0,05$, ^{††} $p \leq 0,01$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

A continuación se discuten los resultados para cada uno de los elementos.

4.3.1.1. Magnesio.

La principal función del magnesio es ser cofactor enzimático (Lukaski, 2000). Además, es un elemento implicado en numerosos procesos que afectan a la función muscular, entre los que se incluyen el consumo de oxígeno, la producción de energía y el equilibrio electrolítico. Por ello, numerosos estudios han abordado la relación entre los niveles de magnesio y el ejercicio físico (Sojka, 1995; Nielsen y Lukaski, 2006).

Con la edad, el contenido sérico en magnesio tiende a disminuir (Pérez, 2005), observándose una hipomagnesemia a nivel sérico en las mujeres postmenopáusicas (Grochans y cols., 2011). Los niveles séricos de magnesio disminuyen considerablemente con el tiempo desde la última menstruación.

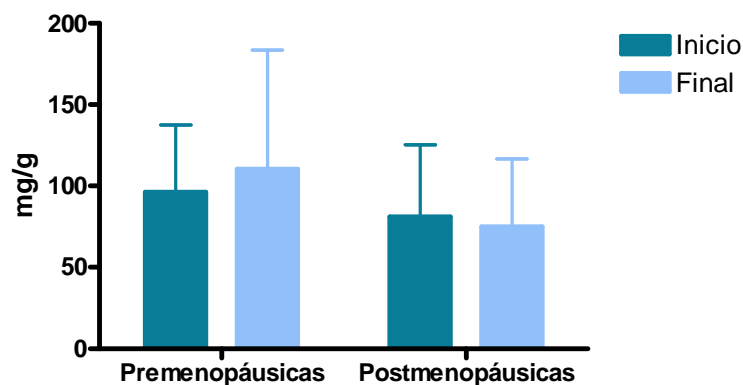


Ilustración 27. Macroelementos: Magnesio.

En nuestro estudio no observamos diferencias significativas entre los niveles de eliminación urinaria del magnesio de mujeres pre y postmenopáusicas. Pero si se conoce que las mujeres postmenopáusicas sufren una hipomagnesemia sérica, el organismo debería ser capaz de reducir la eliminación urinaria de magnesio

Se ha demostrado que el ejercicio induce una redistribución de magnesio en el cuerpo para adaptarse a las necesidades metabólicas. Existe evidencia de que una deficiencia de magnesio afecta el rendimiento físico y amplifica las consecuencias negativas de ejercicio de alta intensidad (por ejemplo, el estrés oxidativo). El ejercicio extenuante, aparentemente aumenta las pérdidas de magnesio en la orina y el sudor, lo que puede aumentar los requerimientos de magnesio en un 10-20%. Se ha observado una disminución de los niveles plasmáticos de magnesio tras un esfuerzo agudo, como puede ser una maratón (Buchman y cols., 1998). Los suplementos de magnesio o el aumento de la ingesta dietética de magnesio tienen efectos beneficiosos sobre el rendimiento del ejercicio en personas deficientes en magnesio. Los suplementos de magnesio en las personas físicamente activas con el estado adecuado de magnesio no se ha demostrado que tenga efectos beneficiosos (Nielsen y Lukaski, 2006).

En nuestros resultados no se observan cambios significativos como consecuencia de un programa de ejercicio físico aeróbico. Estos datos concuerdan con los encontrados por el Dr. Llerena Ruiz en su Tesis Doctoral (2011), en donde no se observaron modificaciones en la excreción urinaria en respuesta al ejercicio físico, agudo o crónico. Tan sólo se observaron diferencias significativas al comparar sujetos sedentarios con deportistas, evidenciándose que los sujetos deportistas eliminaban en menor medida este elemento. En nuestro caso, tal diferencia no se manifiesta, debido tal vez a que ambos grupos de mujeres eran inicialmente sedentarias, pudiendo afirmarse por tanto, que la excreción urinaria de magnesio no se ve afectada por la edad o menopausia ni por la práctica de ejercicio físico aeróbico.

4.3.1.2. Fósforo.

Una función importante del fósforo es la estructural, al formar parte de la estructura ósea, junto con el calcio, de la estructura dentaria y de todas las membranas celulares al unirse a los lípidos formando los fosfolípidos.

Pero además, tiene un papel importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, contribuyendo a la absorción intestinal de glucosa mediante el proceso de fosforilación, en el cual el fosfato se combina con glucosa, estimulando además la reabsorción tubular renal de glucosa mediante el mismo proceso.

El fósforo es necesario para multitud de reacciones en las que se requiere energía, siendo básicas en la producción de moléculas energéticas como el adenosín trifosfato (ATP), fosfato de creatina y fosfoenolpirúvico. Forma parte del músculo e intervine en su metabolismo. Colabora con el transporte de los ácidos grasos y forma parte de los ácidos nucleicos. Contribuye al control del equilibrio ácido-base en la sangre. Por otro lado, el fósforo forma parte del tejido nervioso, siendo indispensable para un adecuado funcionamiento de la actividad intelectual y sexual.

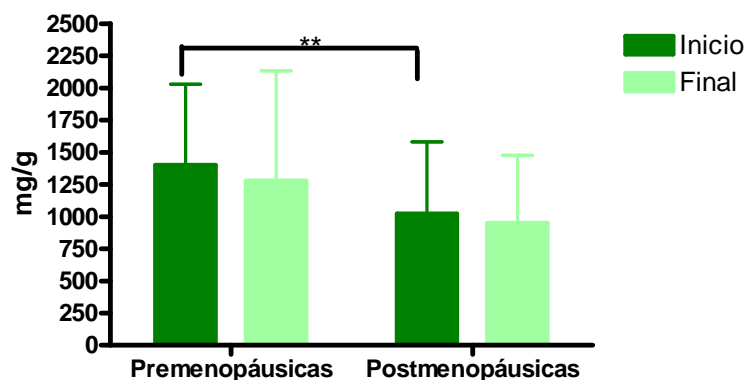


Ilustración 28. Macroelementos: Fósforo.

Al comparar los niveles basales de mujeres pre y postmenopáusicas, observamos diferencias significativas entre ambos grupos, encontrándose menores niveles de fósforo urinario en mujeres postmenopáusicas que en mujeres premenopáusicas. Esto concuerda con lo observado en la literatura, en donde se indica que la menopausia está asociada a una retención renal de fósforo

(Wetmore, 2011), la cual puede ser mitigada gracias a terapia estrogénica. Es conocido que los niveles plasmáticos de fósforo son mayores en las mujeres postmenopáusicas, con respecto a las premenopáusicas, asociándose a la deficiencia estrogénica debido a que al administrarse estrógenos, se restauran los valores previos a la menopausia (Hodgkinson, 1984).

Se ha observado que las mujeres postmenopáusicas presentan mayores séricos de fósforo que hombres y mujeres sometidas a terapia estrogénica (Wetmore, 2011). Unos mayores niveles séricos podrían deberse a una mayor absorción intestinal o a una mayor reabsorción a nivel renal, con lo que la eliminación urinaria de fósforo disminuiría. Esto es lo que observamos en nuestros resultados, por lo que suponemos que a nivel plasmático, se encontrarán mayores niveles de fósforo en las postmenopáusicas.

Se han asociado altos niveles séricos de fósforo con arterioesclerosis (Mirza y cols., 2009) y mayores tasas de mortalidad por eventos cardiovasculares (Parker y cols., 2010). Así se ha observado que cada incremento de los niveles séricos de fósforo de 0,5 mmol/L implica tres veces más riesgo de padecer alguna enfermedad coronaria (Narang y cols., 1997). Del mismo modo, se ha observado que altos niveles de fósforo producen disfunción endotelial (Shuto y cols., 2009) y calcificación vascular (Jono y cols., 2000). Ambos fenómenos están involucrados en procesos arterioescleróticos, lesiones obstructivas arterioescleróticas y calcificaciones de la pared vascular (Sangiorgi y cols., 1998), lo que podría explicar la mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares (Budoff y cols., 2007) cuando los niveles de fósforo están elevados.

No hemos observado diferencias significativas como consecuencia de la práctica de ejercicio físico en nuestros resultados. Esto coincidiría con lo observado por Raman y cols. (2011), al no observar diferencias significativas entre los niveles séricos de fósforo de jóvenes deportistas y sedentarias. Sin embargo, en la Tesis Doctoral de Llerena (2011), se observa una disminución significativa de los niveles urinarios de fósforo en atletas de fondo tras seis meses de

entrenamiento. Las diferencias en la respuesta al ejercicio físico, pueden ser debidas al género o al seguimiento de distintos tipos de entrenamiento.

4.4.1.3. Silicio.

El silicio se encuentra sobre todo en el tejido conectivo, porque el silicio es un componente de los glicosaminoglicanos y sus complejos de proteínas contribuyen a formar la estructura del tejido (Carlisle, 1986). Se han estudiado los efectos del silicio sobre los niveles de masa ósea, pudiendo concluirse que la suplementación con silicio puede ser eficaz para el tratamiento de la osteoporosis involutiva (Rico y cols., 2000). El silicio es un nutriente esencial para la formación y recuperación ósea, al haberse constatado la participación del silicio en la síntesis de colágeno, a partir de la prolina, en el hueso (Seaborn y Nielsen, 2002).

Las mujeres postmenopáusicas no llegan a consumir la cantidad recomendada de silicio y además, absorben con mayor dificultad el silicio que las mujeres jóvenes (Jugdaosingh y cols., 2004; McNaughton y cols., 2005). Por ello, la suplementación con 20-30mg/día de silicio proporcionaría efectos beneficiosos para la salud ósea de las mujeres postmenopáusicas (Price y cols., 2012).

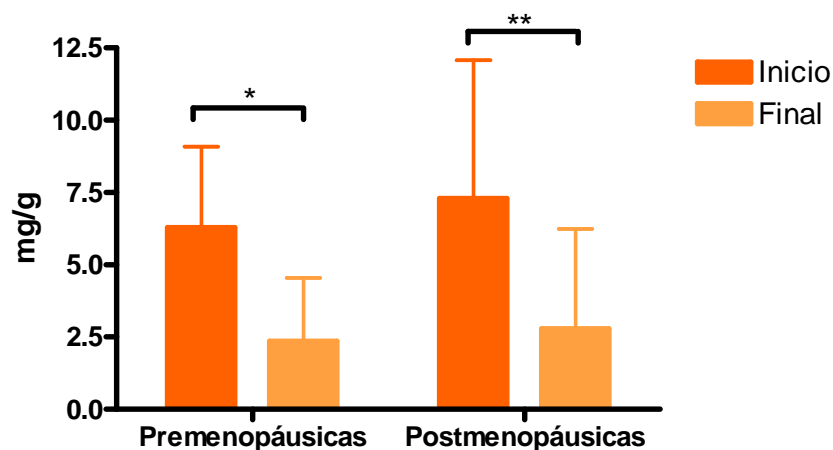


Ilustración 29. Macroelementos: Silicio

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los niveles de excreción urinaria de silicio de ambos grupos, sin embargo, se observa una disminución significativa de los niveles urinarios de silicio en ambos grupos, tras el programa de ejercicio físico propuesto. Esta menor eliminación puede ser debida a una menor absorción intestinal, o a una mayor retención del silicio en el organismo. Suponemos que debido al carácter esencial del elemento, la menor eliminación urinaria del silicio se debe a una mayor retención del mismo en el organismo, considerándose los numerosos efectos beneficiosos de esta situación, ya que el silicio juega un papel fundamental en el inicio del proceso de mineralización (Carlisle, 1970) y actualmente está perfectamente establecido que el silicio contribuye de manera importante a la salud ósea (Jugdaohsingh, 2007). El consumo de silicio y otros minerales a través de la dieta podría estar asociado positivamente con la masa ósea, mientras que las deficiencias de este mineral están asociadas a bajos niveles de densidad ósea (Palacios, 2006; Tucker, 2009). En el estudio Framingham, un incremento en la ingesta dietética de silicio se asoció a un incremento de la masa ósea (Jugdaohsingh, 2004). Además, el silicio se asocia con una reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Schwarz, 1977) y neurodegenerativas (Rondeau y cols., 2000; Gillette-Guyonnet y cols., 2005).

El silicio reduce la absorción gastrointestinal de aluminio, debido a la afinidad química del ácido silícico por el aluminio, disminuyendo así la biodisponibilidad de este último (Edwardson y cols., 1993). Esta circunstancia reportaría beneficios al organismo debido al carácter neurotóxico del aluminio. Esto podría explicar los menores niveles urinarios de silicio, ya que observamos también menores niveles urinarios de aluminio tras el ejercicio este estudio (apartado 4.4.3.1.).

4.4.2. Eliminación urinaria de elementos esenciales.

En la tabla 35 se presentan los resultados obtenidos para la eliminación urinaria de elementos esenciales con funcionalidad probada, en ambos grupos,

antes y tras el programa de actividad física. En la tabla 36 encontramos los resultados obtenidos para aquellos elementos esenciales con funcionalidad sospechada.

Al comparar niveles iniciales, con el objetivo de valorar el efecto de la menopausia o el envejecimiento, encontramos diferencias significativas en varios elementos esenciales, observándose una menor eliminación urinaria, por parte de las mujeres postmenopáusicas, de cobalto ($p<0,01$), manganeso ($p<0,01$), molibdeno ($p<0,01$); así como una mayor eliminación urinaria de zinc por parte de las mujeres postmenopáusicas ($p<0,01$). No se observan diferencias significativas en el resto de elementos esenciales estudiados.

Tabla 35. Eliminación urinaria de elementos esenciales con funcionalidad probada.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Cobalto	1,55±1,61	1,83±1,71	0,64±0,49 ^{††}	0,61±0,38
Litio	35,06±28,84	24,26±18,30	30,81±20,45	34,20±25,12
Manganeso	2,23±1,37	1,64±0,96 **	1,61±2,19 ^{††}	1,20±0,55
Molibdeno	22,82±18,57	46,10±34,68	10,87±8,10 ^{††}	34,32±36,34 **
Zinc	696,51±342,08	542,11±356,12	974,67±479,19 ^{††}	1276,94±1,16*

[†] $p \leq 0,05$, ^{††} $p \leq 0,01$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

Tabla 36. Eliminación urinaria de elementos esenciales con funcionalidad sospechada.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Níquel	9,67±5,43	8,00±5,23	10,81±11,14	6,80±3,62
Estaño	1,14±1,77	2,02±1,71	2,20±5,31	1,03±1,42
Estroncio	225,71±140,34	233,24±204,81	254,72±193,31	203,10±129,84

Al comparar los niveles iniciales con los finales, una vez concluido el programa de actividad física, observamos dispares resultados en función del grupo de participantes. Así, en el caso de las mujeres premenopáusicas, se observa una disminución significativa en la eliminación urinaria de manganeso ($p<0,01$), mientras que en el caso de las mujeres postmenopáusicas lo que observamos es un aumento significativo de la eliminación urinaria de molibdeno ($p<0,01$) y zinc ($p<0,05$).

No encontramos diferencias significativas en el resto de elementos estudiados.

4.4.2.1. Cobalto.

Actualmente se conoce que el cobalto es un constituyente esencial de la vitamina B₁₂ y además, se sabe que el cobalto inorgánico actúa como estimulante no específico de la eritropoyesis. Debido a esta segunda propiedad, se ha sugerido que el cloruro de cobalto podría ser utilizado para aumentar el rendimiento deportivo en los deportes en los que el proceso de eritropoyesis sea un factor determinante (Lippi y cols., 2005), aunque se advierte del riesgo de nefro, cardio y hepatotoxicidad que pueden conllevar su uso.

Los niveles de cobalto urinario parecen reflejar en mayor medida la exposición a este elemento que los niveles de cobalto sanguíneo (Christensen, 1995). Con respecto a los niveles séricos de cobalto no se han encontrado diferencias entre hombres y mujeres ni influencia de la edad (Clark y cols., 2007). Sin embargo, si nos referimos a los niveles de cobalto urinario, sí se ha observado una eliminación significativamente mayor en mujeres que en hombres en edades inferiores (menos de 40 años) aunque estas diferencias se van reduciendo progresivamente conforme aumenta la edad (Christensen y cols., 1993; Kristiansen y cols., 1997). Se ha observado que la ingesta de cobalto produce una mayor elevación del cobalto urinario en mujeres jóvenes que en hombres (Nicolau y cols., 1989) pudiendo deberse a una posible deficiencia de hierro en las mujeres menstruales, ya que la absorción intestinal del cobalto y el hierro está mediada por los mismos reguladores (Schade y cols., 1970). La mayor excreción urinaria encontrada en las mujeres premenopáusicas puede deberse a una mayor absorción gastrointestinal asociada a una deficiencia de hierro, tal y como se ha señalado en otros estudios (Christensen, 1995).

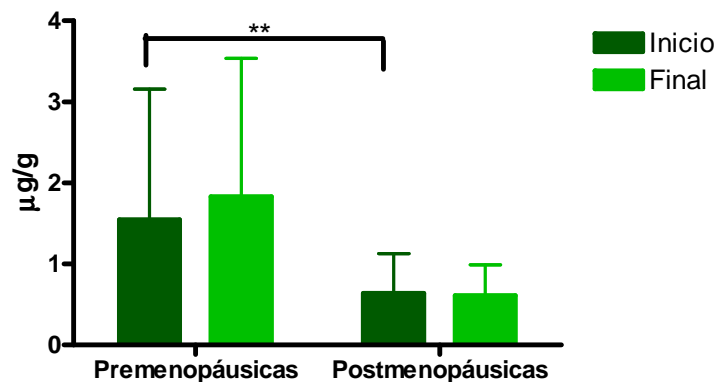


Ilustración 30. Esenciales: Cobalto

En nuestro estudio observamos que las mujeres postmenopáusicas tienen una significativa menor eliminación urinaria de cobalto al comparar con mujeres premenopáusicas, y esto coincide con lo observado por otros autores (Kristiansen y cols., 1997). La explicación puede hallarse en el metabolismo del hierro ya que la absorción intestinal de hierro y cobalto siguen el mismo mecanismo, por lo que la habitual deficiencia de hierro en la mujer menstruante, puede ocasionar un aumento de la absorción intestinal de cobalto y por tanto, una mayor eliminación a nivel urinario.

No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la composición corporal entre mujeres pre y postmenopáusicas, aunque se observan mayores niveles de peso graso en mujeres postmenopáusicas (Tabla 12). Esto coincidiría con lo señalado por Padilla y cols. (2010) al indicar que los niveles de cobalto urinario presentan una correlación negativa con los niveles de IMC y el perímetro de cintura, de manera que la mayor excreción urinaria de cobalto que encontramos en mujeres premenopáusicas podría estar relacionado también con su menor cantidad de tejido adiposo.

Con respecto a los efectos de la práctica de ejercicio físico durante seis meses, no se han observado diferencias en la excreción de ambos grupos. Estos datos no concuerdan con los observados por Llerena (2011), en donde se señala el

aumento significativo en la excreción de cobalto tras seis meses de entrenamiento en un grupo de atletas.

4.4.2.2. Litio.

El litio es un elemento que no actúa como cofactor enzimático ni tampoco participa en ningún sistema de transporte, pero es un elemento esencial del cual se conoce su afinidad por enzimas activadas por calcio y magnesio (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). El uso más generalizado en la actualidad es en el campo psiquiátrico y, sobre todo, en el tratamiento de la depresión endógena, la manía y la psicosis maniaco-depresiva. La deficiencia de litio conlleva a una disminución en la concentración sérica de este elemento y de varias enzimas. En sangre, se afectan especialmente aquéllas implicadas en el ciclo de Krebs (isocitrato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa), en la glucólisis y en el metabolismo del nitrógeno.

Con respecto al litio no encontramos diferencias significativas entre el grupo de mujeres pre y postmenopáusicas, al igual que tampoco se observan cambios con la realización de actividad física.

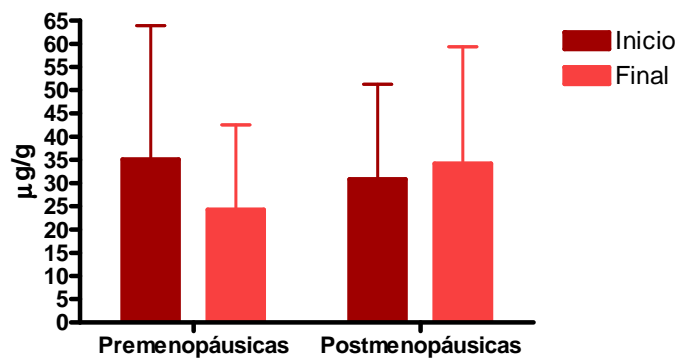


Ilustración 31. Esenciales: Litio

En estudios recientes realizados en ratas se describe que el litio, además de disminuir los niveles plasmáticos de testosterona, tiene propiedades

antioxidantes y aumenta la actividad de la glutatión peroxidasa (a nivel de cerebro y de hígado) (Vasconcellos y cols., 2006; Nciri y cols., 2009).

4.4.2.3. Manganeseo.

El manganeseo al igual que el zinc, está relacionado con la actividad de un gran número de enzimas que ejercen su acción en muy diversas áreas del metabolismo, por ejemplo, piruvato carboxilasa, acetil Co-A carboxilasa, isocitrato deshidrogenasa, superóxido dismutasa mitocondrial, que puede llevar a cabo una función de protección de la estructura mitocondrial frente a la acción tóxica de los aniones superóxidos (Hurley y cols., 1963).

El manganeseo se relaciona con la formación del tejido conjuntivo esquelético, y por tanto con la formación del hueso, el crecimiento y la reproducción, así como el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos (colesterol) y de los aminoácidos (Navarro y cols., 2005).

El manganeseo está, asimismo, relacionado con la acción de enzimas que intervienen en la biosíntesis de mucopolisacáridos, glicoproteínas y lipopolisacáridos, entre ellos cabe incluir la galactosa transferasa y otras gliocosil transferasas de membrana. De hecho la deficiencia de manganeseo da lugar a alteraciones notables en las síntesis de ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina y otras formas de mucopolisacáridos importantes para el crecimiento y el desarrollo del tejido conjuntivo en cartílago y hueso (Cavalieri, 1980).

Los niveles sanguíneos de manganeseo son más elevados en mujeres que en hombres (Baldwin y cols., 1999; Clark y cols., 2007). Se observa que los niveles sanguíneos de hierro y manganeseo muestran una correlación inversa (Clark y cols., 2007), de modo que bajos niveles de hierro incrementan la absorción de manganeseo, explicándose de este modo los mayores niveles de manganeseo observados en mujeres (Finley, 1999). A pesar de la influencia del género sobre los niveles sanguíneos de manganeseo, se ha observado que la edad no afecta a los niveles de este elemento.

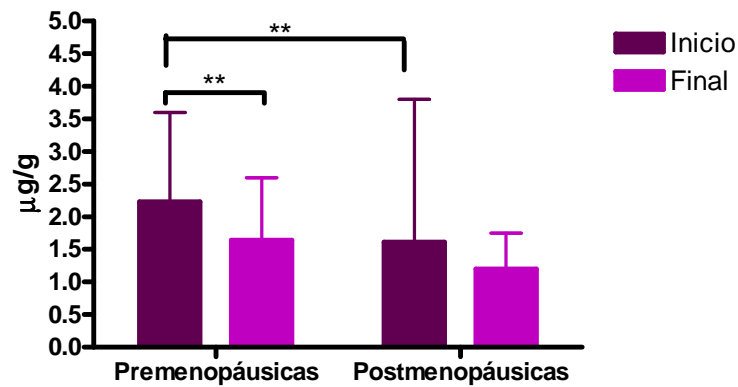


Ilustración 32. Esenciales: Manganeso

En nuestro estudio hemos observado una diferencia significativa entre los niveles de excreción urinarios de manganeso entre mujeres pre y postmenopáusicas, observándose una mayor eliminación en las mujeres premenopáusicas. Esta mayor eliminación nos hace pensar que los niveles sanguíneos también son más elevados en este grupo, y la explicación puede hallarse en los menores niveles de hierro en las mujeres menstruantes. Al aumentarse la absorción de manganeso cuando los niveles de hierro son bajos, las mujeres premenopáusicas absorberían más cantidad de este elemento y por ello lo excretarían en mayor magnitud. Esto coincidiría con los mayores niveles sanguíneos de manganeso observados en mujeres premenopáusicas (14,41 µg/L) que en postmenopáusicas (12,92 µg/L) (Lee y Kim, 2012). La menopausia tendría un efecto positivo sobre la exposición al manganeso, ya que su absorción disminuye.

La absorción gastrointestinal de manganeso involucra a los principales transportadores intestinales de hierro, como el DMT1. La actividad de este transportador aumenta cuando las reservas de hierro son bajas, lo que explicaría el aumento de la absorción de manganeso en condiciones de anemia o deficiencia de hierro (Conrad y cols., 2002; Garrick y Dolan, 2002; Garrick y cols., 2006). Arredondo y cols. (2010) han observado que los estrógenos podrían incrementar

la actividad de los transportadores DMT1, en un estudio in vitro. En este caso, los niveles de hierro no serían los responsables de los bajos niveles de manganeso en las mujeres postmenopáusicas, ya que los transportadores DMT1 estarían inactivados. Aún así, no son resultados concluyentes y se precisan más estudios al respecto.

Por otro lado, al valorar el efecto de la práctica de actividad física, observamos que los niveles de excreción urinaria de manganeso disminuyen en ambos grupos, aunque dicha disminución sólo llega a ser significativa en el grupo de las mujeres premenopáusicas.

A nivel plasmático, encontramos resultados contradictorios. Así, hay estudios que han observado un aumento de los niveles plasmáticos de manganeso como consecuencia de la práctica de ejercicio físico (Nasolodin y Gladkikh, 2007), mientras que otros no han encontrado relación entre los niveles plasmáticos de manganeso y la práctica de actividad física, la edad o las características antropométricas (Sánchez y cols., 2010).

El manganeso es constituyente de múltiples enzimas, entre ellas la SOD mitocondrial, fundamental dentro de los sistemas antioxidantes. Se ha comprobado que el ejercicio físico estimula la síntesis de SOD mitocondrial con el fin de proteger al organismo de los radicales libres que genera la actividad física (Lawler y cols., 2009). Según esto, se podría explicar la disminución de los niveles urinarios de manganeso con la realización de ejercicio físico por una posible mayor síntesis de SOD, como sistema antioxidante, lo cual sería positivo para el organismo al proteger de los radicales libres.

4.4.2.4. Molibdeno.

En el ser humano, el molibdeno funciona como cofactor enzimático. Su esencialidad se determinó tras la identificación de la sulfito oxidasa como enzima dependiente de molibdeno (Cohen, 1971), la detección de una deficiencia genética ligada a dicho elemento (Mudd, 1967; Duran, 1978) y la presencia de

síntomas carenciales tras nutrición parenteral prolongada libre de molibdeno (Abumrad, 1981).

La absorción y retención de molibdeno está muy influenciada por las interacciones entre el mineral y varias formas de sulfuro y de cobre. Así por ejemplo, el cobre impide la biodisponibilidad del molibdeno al formarse sales insolubles (Robinson, 1991; Wampir, 1990). Se ha utilizado la interacción entre el molibdeno y el cobre para disminuir la concentración de cobre en pacientes con enfermedad de Wilson, con muy buenos resultados (Brewer, 1994). Más del 90% del molibdeno incluido en la dieta es absorbido por el organismo, y la mayoría del elemento absorbido es eliminado a través de la orina (Yoshida y cols., 2006).

En nuestro estudio observamos diferencias iniciales significativas entre las mujeres pre y postmenopáusicas, debido tal vez a la menopausia o al envejecimiento. Así encontramos una menor excreción urinaria en el grupo de mujeres postmenopáusicas, lo que podría indicarnos que los niveles plasmáticos podrían ser más bajos en este grupo de participantes. Nuestros resultados no coinciden con lo apuntado en otro estudio en el que se señala que ni la edad ni el género parece afectar a los niveles sanguíneos o urinarios de molibdeno (Clark y cols., 2007).

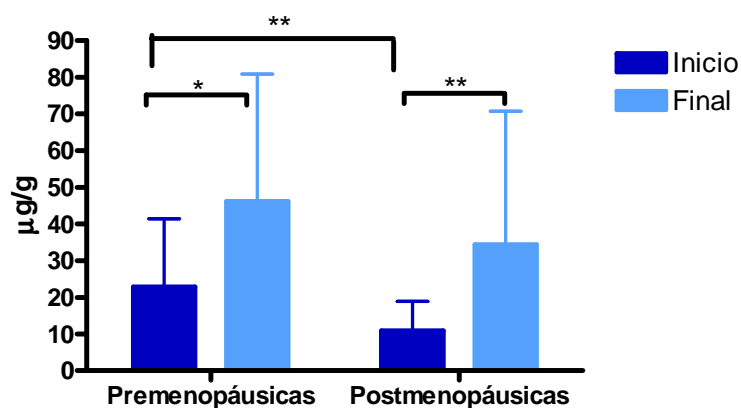


Ilustración 33. Esenciales: Molibdeno

Por otro lado, al valorar los efectos de la práctica de actividad física, observamos cambios significativos en la eliminación urinaria de molibdeno en ambos grupos. Así se observa un aumento significativo en la excreción urinaria de molibdeno, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas. Podemos pensar, que la mayor excreción tras el ejercicio, se debe a mayores niveles séricos de molibdeno, ya que tal y como se ha comprobado en ratas, los sujetos deportistas presentan mayores niveles séricos de molibdeno que aquellos sedentarios o diabéticos (Bicer y cols., 2011). Estos mismos resultados obtuvo Llerena (2011) en su Tesis Doctoral, al valorar los efectos de seis meses de entrenamiento en atletas de alto nivel, observándose un aumento de los niveles urinarios de molibdeno, aunque dicho aumento no llegó a ser significativo.

4.4.2.5. Zinc.

El zinc forma parte de más de 70 enzimas involucradas en diversas funciones del metabolismo celular, incluyendo el metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono (Jomova y Valko, 2011). El zinc está distribuido en todos los órganos, fluidos y secreciones del cuerpo humano. La mayor proporción de zinc corporal se encuentra en el músculo esquelético (50-60%) y en el hueso (25-30%).

Se ha constatado la relación existente entre la deficiencia de zinc y el aumento del estrés oxidativo (Prasad, 2009). Y esto podría relacionarse con la hipozincemia observada por Grochans y cols. (2011) típica de la mujer postmenopáusica.

Al mismo tiempo, se ha encontrado una alta correlación entre los niveles séricos de zinc y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (González y cols., 1999). Se ha observado una deficiencia de zinc en los pacientes de Alzheimer (Brewer, 2012), sugiriéndose que el posible mecanismo por el cual el zinc evitaría el deterioro neuronal estaría relacionado con el hecho de que el zinc reduce los

niveles de cobre libre, ya que el cobre es un elemento neurotóxico que ocasiona daño neuronal (Brewer, 2012).

Aunque se ha indicado que la edad y el género no parecen afectar a los niveles séricos y urinarios de zinc (Clark y cols., 2007), otros estudios sí que referencian diferencias en función del sexo y la edad. Así, se ha observado que a nivel plasmático los niveles de zinc son inferiores en las mujeres que en los varones en la primera mitad de la vida y posteriormente disminuye en éstos (Vallee, 1993).

Los niveles séricos de zinc en mujeres postmenopáusicas, varían en función de su salud ósea. Así se ha observado que las mujeres postmenopáusicas sanas presentan mayores niveles séricos de zinc que mujeres con osteopenia, y que éstas a su vez presentan mayores niveles de zinc que mujeres con osteoporosis (Mutlu y cols., 2007). Posteriormente, se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de zinc y los niveles de densidad mineral ósea, a nivel lumbar, en mujeres postmenopáusicas, tanto sanas como osteoporóticas (Arikan y cols., 2011). Esto indicaría una posible relación con el metabolismo óseo, aunque se precisan más estudios concluyentes.

Se ha observado también una relación entre la THS y los niveles séricos de zinc, siendo inferiores en aquellas mujeres postmenopáusicas no sometidas a THS, con respecto a aquellas sometidas a THS (Grochans y cols., 2011). En cuanto a los niveles urinarios, algunos autores han encontrado menores niveles de zinc urinario en mujeres postmenopáusicas (Ikeda y cols., 2007), sin que las diferencias lleguen a ser significativas, sugiriéndose a partir del análisis urinario la no necesidad de suplementación de zinc en mujeres no fumadoras, una vez llegada la menopausia. Se ha comparado a mujeres postmenopáusicas no sometidas a THS con mujeres que sí siguen la THS, observándose que las no tratadas tienen una mayor excreción urinaria de zinc, magnesio y calcio, pudiendo deberse a una mayor resorción ósea (Bureau y cols., 2002).

En nuestro estudio sí observamos diferencias significativas en cuanto a la excreción urinaria de zinc al comparar a las mujeres pre con las postmenopáusicas. Así, las postmenopáusicas excretan una cantidad significativamente mayor de zinc ($p < 0,01$). Encontramos estudios en los que se confirma una mayor excreción urinaria de zinc en mujeres postmenopáusicas no sometidas a THS, al ser comparadas con mujeres que siguen la THS (Bureau y cols., 2002). Presuponemos que esta mayor excreción urinaria está asociada a unos menores niveles séricos para este elemento, teniendo en cuenta los resultados obtenidos por Grochans y cols. (2011), en los que se observan menores niveles séricos de zinc en mujeres postmenopáusicas. También podríamos suponer que los elevados niveles urinarios de zinc en mujeres postmenopáusicas se deben a mayores procesos de resorción ósea en este colectivo, al haberse sugerido una posible asociación entre los niveles de zinc y la salud ósea (Mutlu y cols., 2007; Arikan y cols., 2011).

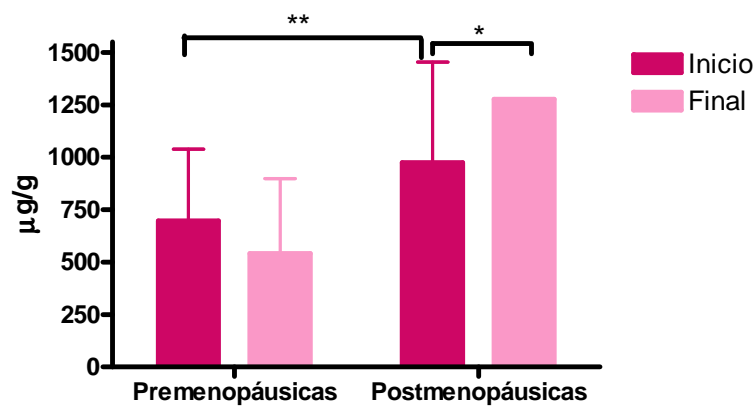


Ilustración 34. Esenciales: Zinc

Al valorar los posibles efectos de la práctica de actividad física, encontramos resultados diferentes en función del grupo objeto de estudio. Así en el caso de las mujeres premenopáusicas, se observa una disminución no significativa de los niveles de excreción de zinc; mientras que en el caso de las mujeres postmenopáusicas, se observa un aumento significativo en la excreción

de zinc ($p < 0,05$). Este aumento de los niveles de zinc excretados coincide con lo observado por Llerena (2011), señalando un aumento de los niveles urinarios de zinc en sujetos deportistas tras una prueba aguda o tras un período de entrenamiento de seis meses, indicándose que podía deberse a una mayor pérdida de este elemento con el ejercicio (Dressendorfer y Sockolov, 1980; McDonall y cols., 1988). Otros autores plantean que la mayor excreción urinaria de zinc con el ejercicio físico se atribuye bien a una mayor tasa de recambio a nivel de músculo esquelético (movimiento del zinc del músculo esquelético a líquido extracelular debido a una rotura o daño muscular) o bien a la liberación desde los eritrocitos por la hemólisis intravascular que tiene lugar durante el ejercicio físico intenso (Lukaski, 2000; Kikukawa y Kobayashi, 2002).

4.4.2.6. Níquel.

Este metal posee efectos beneficiosos y es necesario para determinados procesos metabólicos. El níquel parece tener un papel como cofactor, componente estructural de metalo-enzimas específicas. Se ha comprobado que la deficiencia de Ni afecta en gran medida al metabolismo y, más concretamente, a determinadas enzimas implicadas en la glucólisis, el ciclo del citrato y el metabolismo de los aminoácidos. El níquel también ejerce control sobre los niveles tisulares de fosfolípidos, triglicéridos, urea, glucosa, glucógeno y ATP. Se cree que el níquel puede actuar como cofactor facilitador de la absorción intestinal del hierro férrico, al favorecer la unión de éste a moléculas liposolubles y actuar como cofactor del sistema enzimático encargado de su reducción al estado ferroso.

Aunque el tabaco contiene níquel, no se ha podido observar una asociación significativa entre los niveles urinarios de níquel y el consumo de tabaco (Merzenich y cols., 2001), a pesar de que la excreción urinaria refleja la exposición reciente, debido a la corta vida media biológica del níquel.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas entre los niveles urinarios de níquel de mujeres pre y postmenopáusicas, lo que vendría a indicarnos que la edad o el estatus hormonal no afectarían a la eliminación de este elemento. Esto se correpondería con lo observado en cuanto a los niveles séricos de níquel, que no se ven afectados por la edad o el género (Clark y cols., 2007). Sin embargo, en cuanto a la excreción urinaria de níquel, se ha observado una mayor eliminación en mujeres que en hombres en población española (Aguilera y cols., 2008).

Con respecto a los posibles efectos de la práctica de ejercicio físico aeróbico, tampoco se han encontrado diferencias significativas entre los niveles inicio-final de ninguno de los grupos estudiados.

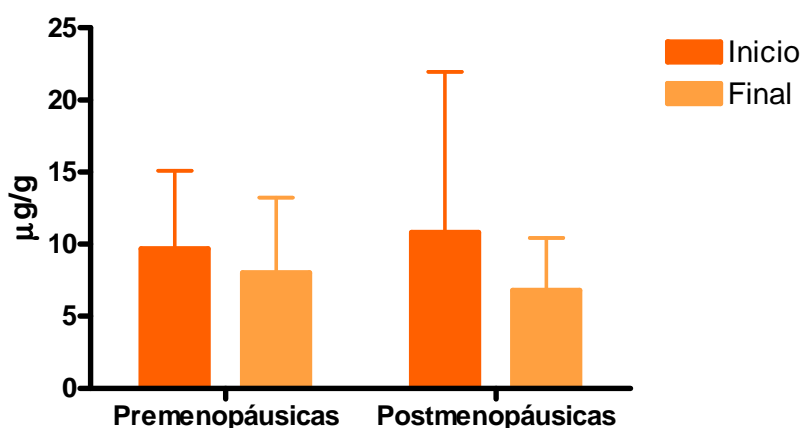


Ilustración 35. Esenciales: Níquel

4.4.2.7. Estroncio

El estroncio se encuentra en el organismo en casi todas partes aunque en cantidades pequeñas. Estamos expuestos a bajas concentraciones de este metal a través del aire, la ingesta de alimentos y el agua potable. El estroncio ejerce varios efectos sobre el metabolismo óseo, dependiendo de la dosis (Grynepas y cols., 1996). La absorción intestinal, el depósito sobre el hueso y la eliminación renal del

estroncio es similar a la del calcio, y así los mayores depósitos de estroncio en el organismo se encuentran en el hueso (Schroeder y cols., 1972; Delmas, 1992).

El estroncio sigue la misma ruta metabólica que el calcio, aunque se encuentran grandes diferencias a nivel cualitativo si comparamos el metabolismo de ambos elementos. La mayor diferencia se encuentra en orina, en donde se observa que el organismo excreta aproximadamente el triple de estroncio que de calcio.

La incorporación del estroncio a la estructura ósea está directamente relacionada con las concentraciones plasmáticas del elemento, el tiempo de exposición y la actividad de remodelación del hueso (Dahl y cols., 2001). Se ha comprobado experimentalmente que la administración de una baja dosis de estroncio reduce la resorción ósea y aumenta la formación ósea, dando como resultado el aumento de la masa ósea en animales y mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (Marie y cols., 2001; Meunier y cols., 2004; Marie, 2006). Por el contrario, una dieta con una alta ingesta de estroncio puede alterar el proceso de mineralización ósea e inducir anomalías (Neufeld y Boskey, 1994). La dosis humana de estroncio eficaz por vía oral suele encontrarse alrededor de 2 g/día (Delmas, 1992), siendo mucho más alta que el contenido normal de estroncio en la dieta humana (2-4 mg/día) (Pors, 2004).

Teniendo en cuenta la evidencia experimental de que la administración de estroncio incrementa la masa ósea en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas, se podría esperar una relación positiva entre la concentración sanguínea de estroncio y la masa ósea, aunque los estudios analizados no encuentran esa posible relación (Unfer y cols., 2007). Se ha estudiado también como la administración de 2g diarios de ranelato de estroncio en pacientes con osteoporosis e historia de fractura vertebral, reduce el riesgo de fracturas en estos pacientes, y mejora sus niveles de densidad mineral ósea (Meunier y cols., 2004). El mecanismo de acción del estroncio en estas condiciones no se conoce.

Aún así, se sabe que el estroncio compite con el calcio para la deposición en el hueso, pero no en gran medida.

Al analizarse los niveles sanguíneos de estroncio en mujeres pre y postmenopáusicas, no se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos (Unfer y cols., 2007). Esto podría explicar que en nuestro estudio no se encuentren diferencias significativas entre los niveles iniciales de ambos grupos, al ser muy similares los valores de eliminación urinaria de estroncio al inicio del estudio.

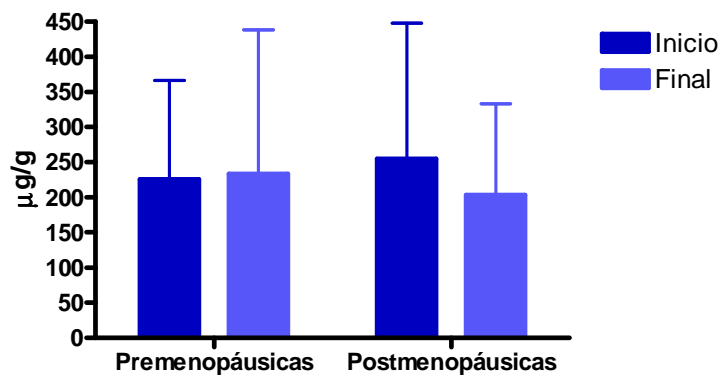


Ilustración 36. Esenciales: Estroncio

Tan sólo encontramos una referencia que relacione la práctica de actividad física y los niveles de eliminación urinaria de estroncio. En este caso, se valoró el efecto agudo de un ejercicio de alta intensidad, observándose que tanto sujetos sedentarios como deportistas disminuían los niveles de excreción urinaria (Llerena, 2011). No se encontraron diferencias como consecuencia de un período de seis meses de entrenamiento.

En nuestro caso, el ejercicio físico prologando tampoco ha provocado modificaciones significativas en los niveles de eliminación urinaria del estroncio, en ninguno de los grupos estudiados, aunque en el grupo de mujeres postmenopáusicas se observa una tendencia descendente en los niveles finales.

Esta menor eliminación podría indicarnos una mayor retención del estroncio por parte del organismo, lo que favorecería la resorción ósea y los niveles de masa ósea en mujeres postmenopáusicas, tal y como han comprobado diversos autores con la administración de bajas dosis de estroncio (Marie y cols., 2001; Meunier y cols., 2004; Marie, 2006).

4.4.2.8. Estaño.

El estaño está considerado como elemento traza esencial (Carderelli, 1985) y de hecho se desconoce la toxicidad del estaño por origen natural, en plantas, animales o en el hombre. La hormona gastrina, producida por el estómago y transferida a la corriente sanguínea durante la alimentación, contiene estaño. Sin embargo, entre los compuestos orgánicos muchos son altamente tóxicos para el hombre, principalmente los que tienen aplicaciones en agricultura, como biocidas o como estabilizadores del policloruro de vinilo (PVC). Unos pocos pueden tener aplicaciones médicas importantes como por ejemplo drogas antitumorales (Bermejo y Capdevilla, 1998).

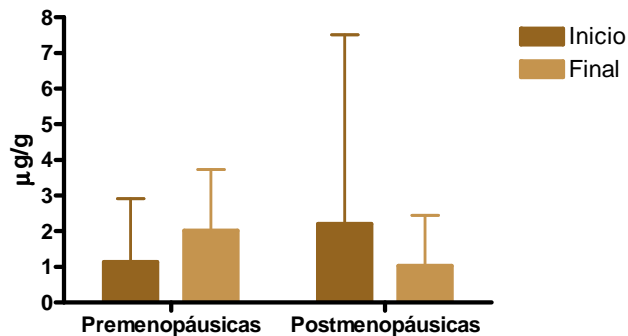


Ilustración 37. Esenciales: Estaño

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los niveles urinarios de estaño de mujeres pre y postmenopáusicas. En la bibliografía no se han encontrado referencias sobre cómo afecta la edad o la menopausia a la

eliminación de este elemento. Lo mismo ocurre con respecto a los efectos del ejercicio físico. En nuestros resultados se observa que la práctica de actividad física aeróbica tampoco parece afectar a la eliminación urinaria de este elemento.

4.4.3. Eliminación urinaria de elementos tóxicos.

Los metales pesados son un grupo heterogéneo de sustancias altamente reactivas que pueden actuar como cofactores esenciales para los procesos fisiológicos y elementos tóxicos. Algunos metales pueden inducir estrés oxidativo directamente, como el hierro, cobre, cromo, vanadio y cobalto, mientras que otros como el mercurio, cadmio, níquel y arsénico inducen indirectamente el estrés oxidativo por agotamiento del glutatión y la vinculación de grupos sulfhidrilo a proteínas. Así, el criterio que permite identificar la toxicidad o no de los metales, es su capacidad para generar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Valko y cols., 2005).

Los metales tóxicos desempeñan además un papel en el desarrollo de la obesidad a través del desplazamiento de metales esenciales, como el zinc, cromo, cobre, hierro y magnesio, que a su vez puede afectar a la producción de energía, tolerancia de carbohidratos y otros procesos metabólicos (Katzen-Luchenta, 2007). En ratones, la deficiencia de zinc induce una mutación en el transportador de zinc Znt7, causando una reducción de la ganancia de peso corporal, debido principalmente a la disminución de la acumulación de grasa corporal (Huang y cols., 2007). Por el contrario, la deficiencia de otros metales esenciales como el cromo (Padmavathi y cols., 2010), cobre (Wildman y Mao, 2001), hierro (Komolova y cols., 2008; Yanoff y cols., 2007) y magnesio (Guerrero-Romero y Rodríguez-Román, 2006) ocasionan un incremento del acúmulo de grasa corporal.

En la tabla 37 se presentan los resultados obtenidos al valorar la eliminación urinaria de elementos tóxicos, en mujeres pre y postmenopáusicas, al inicio y final del programa de actividad física propuesto.

Al comparar los niveles iniciales de mujeres pre y postmenopáusicas, observamos diferencias significativas en los niveles de berilio y wolframio, donde las mujeres premenopáusicas presentan mayores niveles de excreción ($p < 0,01$ en ambos casos), así como en los niveles renio, donde las mujeres postmenopáusicas presentan los mayores niveles de excreción ($p < 0,01$).

Al comparar los niveles inicio-final ejercicio, en el grupo de mujeres premenopáusicas encontramos una disminución significativa en la eliminación urinaria de aluminio ($p < 0,01$) así como un aumento en la eliminación de niobio ($p < 0,01$) y uranio ($p < 0,01$). En el grupo de mujeres postmenopáusicas, observamos igualmente una disminución significativa en la eliminación urinaria de aluminio ($p < 0,01$), mercurio ($p < 0,01$), plomo ($p < 0,01$) así como un aumento significativo en los niveles de excreción de cadmio ($p < 0,01$).

Tabla 37. Eliminación urinaria de elementos tóxicos.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Aluminio	42,61±30,67	9,90±6,38 **	35,67±20,78	10,35±15,57 **
Berilio	0,19±0,13	0,14±0,09	0,11±0,09†	0,11±0,05
Bismuto	0,033±0,01	0,034±0,01	0,043±0,02†	0,05±0,06
Cadmio	0,15±0,19	0,32±0,25	0,03±0,02	0,40±0,45 **
Mercurio	2,24±2,19	0,79±1,09	1,56±0,93	1,01±1,45 *
Plomo	4,47±6,44	0,67±0,75	4,90±7,42	1,40±1,26 **
Renio	0,06±0,04	0,06±0,07	0,08±0,05†	0,09±0,07
Teluro	0,05±0,04	0,04±0,02	0,04±0,04	0,05±0,06
Talio	0,11±0,06	0,10±0,07	0,12±0,07	0,14±0,09
Uranio	0,02±0,03	0,04±0,06 **	0,06±0,06	0,02±0,04
Wolframio	1,23±3,36	0,13±0,09	0,16±0,04 †	0,13±0,07

† $p \leq 0,05$ Comparación entre grupos. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$ Comparación inicio-final.

4.4.3.1. Aluminio.

Al comparar los grupos de mujeres pre y postmenopáusicas no hemos encontrado diferencias significativas en los niveles iniciales de eliminación urinaria de aluminio, por lo que supondríamos que la edad o la menopausia no afecta a la eliminación de este elemento. Esto coincide con lo observado a nivel sérico, donde no se han observado diferencias en los niveles de aluminio con la edad (Clark et al, 2007), así como con estudios más recientes en donde no se

encontraron diferencias significativas en los niveles de aluminio en función de la edad y menopausia (Romanowicz-Makowska y cols., 2011).

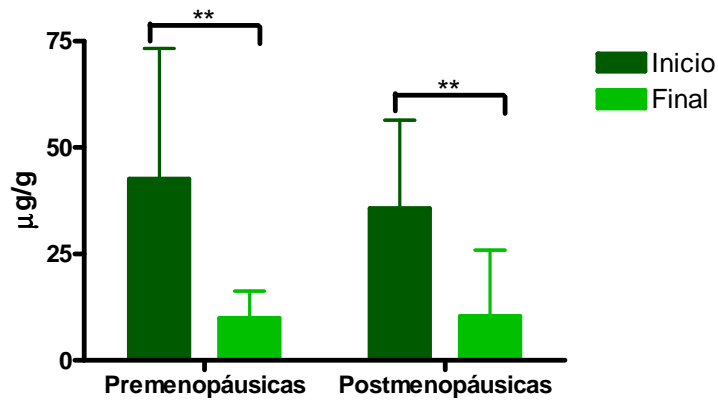


Ilustración 38. Tóxicos: Aluminio

Al valorar los posibles efectos de la práctica de actividad física, encontramos una disminución significativa de la excreción urinaria de aluminio en ambos grupos ($p < 0,01$ en ambos grupos). No encontramos referencias bibliográficas que hayan estudiado los posibles efectos de la práctica de ejercicio físico sobre los niveles de aluminio. Debido al carácter tóxico del aluminio, suponemos que el organismo evitará acumular este tipo de elemento, por lo que pensamos que una menor eliminación a nivel urinario se deberá a que los niveles plasmáticos han disminuido o a que se ha limitado la absorción gastrointestinal. Por ello, esta disminución en los niveles excretados puede interpretarse como beneficiosa debido al carácter neurotóxico de este elemento.

El aluminio es un elemento neurotóxico (Alfrey y cols., 1976) al tener un rol fundamental en los procesos neurodegenerativos (Savory y cols., 1996), relacionándose con la etiología del Alzheimer (Duce y Bush, 2010). La primera vinculación entre la enfermedad de Alzheimer y el aluminio la establecen Craper y cols. (1973) al comprobar por biopsia los elevados niveles de aluminio a nivel cerebral en pacientes con Alzheimer. Se sugiere que el aluminio puede jugar un

papel importante en la etiología del Alzheimer debido a su influencia sobre el estrés oxidativo, inducido por el hierro y otros metales (Xie y cols., 1996). Se ha comprobado que el aluminio está relacionado con la deposición de placas β -amiloides, tanto in vitro como in vivo (Kawahara, 2005), que induce estrés oxidativo a nivel cerebral (Pratico y cols., 2002; Esparza et al, 2003; Esparza y cols., 2005) y que induce cambios neuropatológicos en el cerebro (Szutowicz, 2001; Ghribi y cols., 2001).

También se ha asociado el aluminio con la acumulación de grasa y la obesidad (Mailloux y cols., 2007). La disfunción mitocondrial es causa de gran variedad de patologías asociadas a la gran cantidad de energía que requieren determinados tejidos, como el nervioso y el muscular. Se ha observado que el aluminio perturba la producción de ATP en los hepatocitos y esta disfunción mitocondrial, promovida por el aluminio, favorece la lipogénesis y la acumulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las células alteradas por el aluminio producen más colesterol que células no dañadas. Se ha establecido que el aluminio favorece cambios metabólicos que estimulan la acumulación de lípidos (Mailloux y cols., 2007), sugiriéndose la posibilidad de que este elemento tóxico esté vinculado con el desarrollo de la obesidad.

El aluminio puede interferir en el proceso de mineralización al utilizar la misma ruta que el calcio (Goodman y Duarte, 1991), aunque se ha observado que no existe relación entre el contenido óseo de aluminio y la densidad mineral ósea o el contenido óseo del cuello femoral (Hellstrom y cols., 2006). Se concluye por tanto, que el contenido óseo de aluminio no tiene efecto ninguno sobre la incidencia de osteoporosis, al contrario, se ha observado que una ingesta de aluminio más elevada de lo normal en el momento en el que la masa ósea comienza a disminuir, a partir de los 50 años generalmente, puede mejorar el desarrollo de la osteoporosis (Bronner, 2008).

4.4.3.2. Berilio.

El berilio y sus sales son tóxicos y potencialmente carcinógenos. La beriliosis crónica es una afección pulmonar causada por exposición al polvo de berilio catalogada como enfermedad profesional.

Los síntomas por una exposición crónica a una baja concentración de berilio son inflamación del tracto respiratorio (beriliosis). El riesgo de la exposición a unos altos niveles de berilio debe ser tenido en cuenta en determinados ambientes, laborales principalmente.

El berilio es un posible candidato como un agente cancerígeno pulmonar (Kuschner, 1981; Aw y cols., 2007). Trabajos como los de Steinmaus y Balme (2000) recogen la incidencia de padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio y el tabaco. El riesgo a padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio fue inferior al ocasionado por el humo del tabaco. Si el paciente ha sido fumador o fumador actual, el riesgo de padecer cáncer de pulmón probablemente será mayor que en aquella persona que ha estado expuesta al berilio. Otros estudios analizan la incidencia de cáncer de pulmón por exposición al berilio en ambientes industriales, encontrándose una relación positiva (Hollins y cols., 2009).

Al comparar los niveles urinarios de berilio de mujeres pre y postmenopáusicas observamos diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayores los niveles de excreción en mujeres premenopáusicas ($p < 0,01$). No encontramos datos en la bibliografía sobre si la edad o la menopausia afectan a los niveles de este elemento. Suponemos que las mujeres postmenopáusicas eliminan menor cantidad de este elemento, reteniéndose en mayor medida en el organismo, lo que conllevaría una serie de perjuicios.

En nuestros resultados, no observamos diferencias en ninguno de los grupos al comparar los datos iniciales con los finales, por lo que el programa de actividad física propuesto no parece afectar a la eliminación de este elemento tóxico. Tal vez se precisen más meses de entrenamiento, para lograr esta serie de

adaptaciones, teniendo en cuenta que los deportistas estudiados por Llerena y cols. (2012) eran atletas de alto nivel.

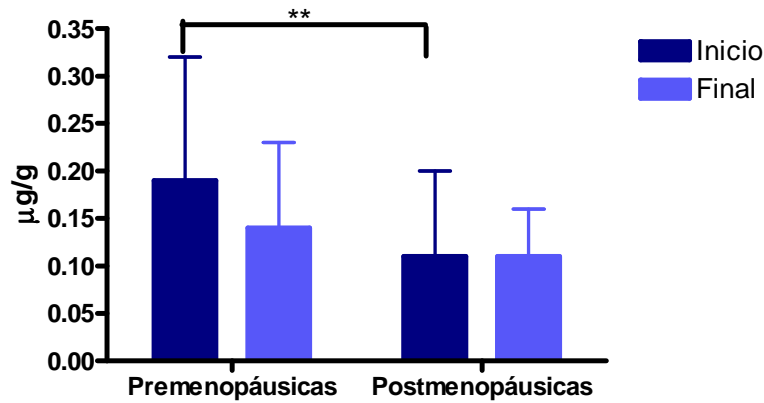


Ilustración 39. Tóxicos: Berilio

4.4.3.3. Bismuto.

El bismuto y sus sales son empleados en medicina, principalmente para infecciones gastrointestinales (Vondracek, 1998). El uso terapéutico de bismuto ha tenido un historial de fracasos esporádicos, en parte debido al desconocimiento de los factores que afectan a su absorción, distribución y eliminación. El trabajo de Hillemand (1977) trató de establecer un umbral de concentración en sangre de toxicidad clínica (50-100 ng/ml de sangre), a partir del cual se ha tratado de conocer más sobre la toxicidad del bismuto. Este trabajo se basó en la incidencia de encefalopatía por la sobredosis de sales de bismuto, aunque también se han conocido casos de osteoartropatías y neurotoxicidad como consecuencia de dosis elevadas de bismuto (Koch y cols., 1996).

En la bibliografía no se encuentran niveles de referencias de eliminación urinaria de bismuto en población sana, y tampoco se encuentran referencias que valoren el efecto del envejecimiento o la práctica de actividad física sobre estos niveles.

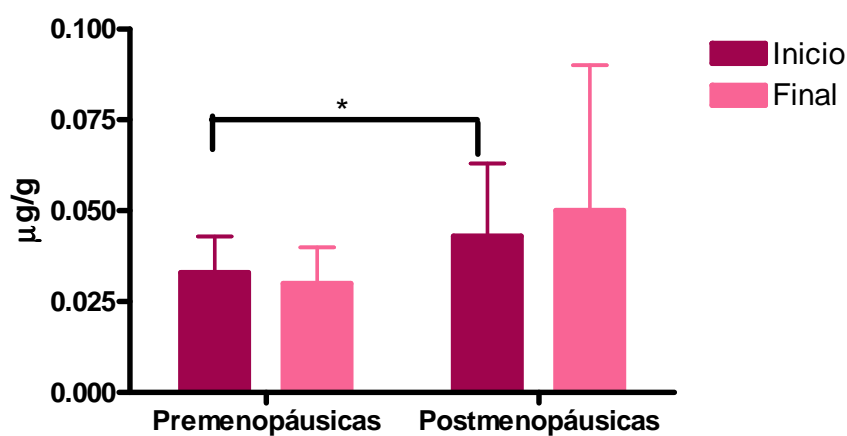


Ilustración 40. Tóxicos: Bismuto

En nuestro estudio sólo hemos observado diferencias significativas al comparar los niveles iniciales de ambos grupos, encontrando mayores niveles de eliminación urinaria en el grupo de mujeres postmenopáusicas. Esto hace pensar que es posible que los niveles plasmáticos también se vean aumentados en el grupo de mujeres postmenopáusicas, lo que llevaría al aumento de la excreción. La diferencia entre mujeres pre y postmenopáusicas, puede deberse a una mayor acumulación de este elemento con la edad, tal y como ocurre con otros elementos, pero se precisan estudios que puedan comprobar esta hipótesis.

Como consecuencia de la práctica de actividad física no se han observado modificaciones significativas en ninguno de los grupos estudiados.

4.4.3.4. Cadmio.

Los tres sistemas más afectados por la intoxicación por cadmio son el sistema respiratorio, especialmente implicados en la intoxicación aguda por la contaminación de polvo de cadmio, el sistema renal y el sistema óseo. Se ha comprobado que la exposición ambiental al cadmio en la población general se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad en general, cardiovascular y por cáncer, entre los hombres pero no entre las mujeres (Menke y cols., 2009).

Los niveles de cadmio sanguíneo varían con el consumo de tabaco, con el género y aumentan con la edad (Baecklund y cols., 1999; Hoffmann y cols., 2000). Se conoce desde hace tiempo que, en general, las mujeres presentan mayores concentraciones de cadmio que los hombres en sangre, orina y riñón (Vahter y cols., 2002; Vahter y cols., 2007). Se ha demostrado que la razón de esa mayor concentración es un incremento de la absorción de cadmio por unas bajas reservas de hierro, común entre las mujeres en edad fértil (Berglund y cols., 1994; Akesson y cols., 2002). Consecuentemente, la diferencia entre los niveles sanguíneos de cadmio entre hombres y mujeres es menos obvia, o desaparece, tras la menopausia, cuando los niveles de hierro aumentan considerablemente (Baecklund y cols., 1999). Los niveles sanguíneos también son más elevados en fumadores que en no fumadores (Hoffmann y cols., 2000).

Los niveles urinarios de cadmio están relacionados con la acumulación de este elemento en hígado y riñón. Con respecto al cadmio urinario, se ha observado un incremento de éste con la edad en población española de hombres y mujeres, al igual que aumenta conforme se incrementa el consumo de tabaco (Aguilera y cols., 2008). Los niveles de cadmio urinario son un buen indicador de la exposición prolongada al cadmio (Seifert y cols., 2000) y esto podría explicar las diferencias que se encuentran a nivel urinario entre los fumadores y los que no han fumado nunca. Se ha observado una relación negativa entre los niveles urinarios de cadmio, cobalto, cesio y plomo con el IMC y el perímetro de cadera (Padilla y cols., 2010).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en los niveles iniciales de cadmio, al comparar mujeres pre con postmenopáusicas. Aunque se observan unos valores ligeramente superiores en el caso de las mujeres premenopáusicas, pudiendo deberse a una mayor absorción de este elemento como consecuencia de los menores niveles de hierro, típicos en la mujer en edad fértil (Akesson y cols., 2002; Berglund y cols., 1994).

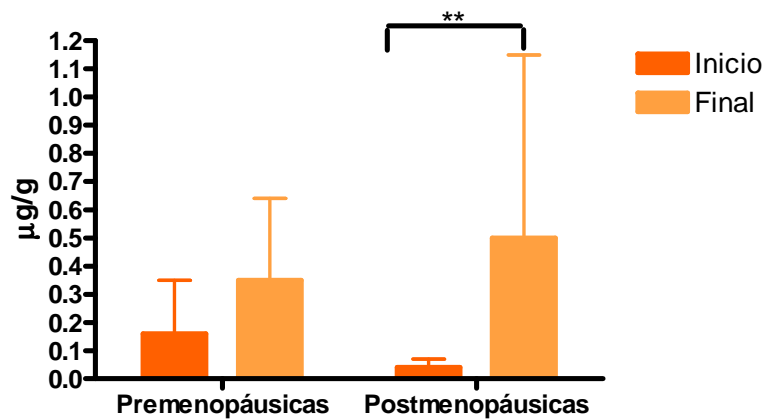


Ilustración 41. Tóxicos: Cadmio

Al comparar los posibles efectos de la práctica de ejercicio físico, observamos aumentos en la eliminación urinaria de ambos grupos, que sólo alcanza la significación estadística en el grupo de las mujeres postmenopáusicas. Pensamos por tanto, que el ejercicio físico provocaría una adaptación positiva a favorecerse la eliminación de este elemento tóxico a través de la orina. Esto mismo han observado Llerena y cols. (2012) al comparar sujetos sedentarios con deportistas, encontrando que la eliminación urinaria de cadmio es significativamente superior en deportistas, tal vez como consecuencia de las adaptaciones al entrenamiento.

Esta mayor eliminación reporta numerosos beneficios, ya que al ser un elemento tóxico se ha asociado a numerosas patologías. Así, se han observado mayores niveles plasmáticos de cadmio en personas con patologías neuromusculares (Pamphlett y cols., 2001). El cadmio parece ser candidato para ser un agente neurotóxico en las enfermedades neuromusculares desde que se comprobó que el cadmio es transportado retrógradamente desde el axón motor hasta el cuerpo celular de la motoneurona (Ardvinson, 1985).

Se sugiere que los efectos que provoca el cadmio sobre el metabolismo óseo se deben a la interferencia entre el metabolismo del cadmio y el

metabolismo del calcio y la vitamina D, secundario a la disfunción tubular renal (Jarup y cols., 1998), y directamente con la resorción y/o formación ósea (Uriu y cols., 2000; Akesson y cols., 2006). El cadmio causa disminución de la absorción de calcio y una mayor pérdida de calcio de los huesos (Wilson y Bhattacharyya, 1997). Existe una relación lineal directa entre el consumo de cadmio y la excreción urinaria de calcio (Nogawa, 1981) de modo que podría decirse que la ingesta de cadmio induce la pérdida de calcio. El cadmio tiene un doble efecto a nivel óseo: por un lado, interactúa de manera directa con las células óseas disminuyendo su capacidad de mineralización (Miyahara y cols., 1988), y por otro, actúa a nivel del colágeno al inhibir las proteinasas-C del procolágeno (Hojima y cols., 1994), lo que impide el ensamblado del colágeno en la matriz extracelular, y disminuye la producción de colágeno (Miyahara y cols., 1988). El cadmio tiene, además, un efecto inhibitorio sobre la formación de hidroxapatita in vitro, sugiriéndose que la interferencia del cadmio con el proceso de mineralización ósea puede explicarse en parte por este efecto inhibitorio sobre la hidroxapatita y el crecimiento (Blumenthal y cols., 1995). Otro efecto indirecto del cadmio es acelerar la resorción ósea, resultado de la deficiencia de calcio inducida. A tenor de lo expuesto, no es de extrañar que el cadmio suponga un factor de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis (Jarup y cols., 1998; Kazantzis, 2004).

Estudios epidemiológicos indican que las mujeres tienen mayor riesgo que los hombres de sufrir los efectos del cadmio sobre las estructuras óseas, pero los datos son limitados. En mujeres postmenopáusicas se ha observado una correlación entre una larga exposición al cadmio y la disminución de la masa mineral ósea, así como un aumento del riesgo de fracturas (Staessen y cols., 1999).

Cada vez hay más pruebas de que el cadmio tiene efectos estrogénicos (García-Morales y cols., 1994; Sogawa y cols., 2001; Choe y cols., 2003; Johnson y cols., 2003; Nesatyy y cols., 2005). Se ha observado que el cadmio actúa como los estrógenos en las células mamarias cancerosas como resultado de su gran

capacidad para formar un complejo con gran afinidad por los receptores estrogénicos (García-Morales y cols., 1994; Wilson y cols., 2004). Un estudio ha mostrado la relación entre la exposición al cadmio y el aumento de los niveles séricos de testosterona, pero no de estrógenos, en mujeres postmenopáusicas (Nagata y cols., 2005). Como las hormonas sexuales pueden estar relacionadas con el riesgo de sufrir cáncer de mama, se debe seguir estudiando la implicación del cadmio en el riesgo de sufrir cáncer de mama o cánceres de otro tipo.

Estudios epidemiológicos han reportado que la exposición al cadmio está relacionada con el desarrollo de varias enfermedades como pueden ser la hipertensión, las enfermedades arteriales periféricas, las enfermedades renales y deterioro cognitivo (Jarup y cols., 1998; Elliott y cols., 2000; Navas-Acien y cols., 2004). El cadmio y el plomo también pueden estar asociados con otras patologías cardiovasculares, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular en algunos estudios (Lustberg y Silbergeld, 2002), aunque no en todos se ha encontrado relación (Pocock y cols., 1988; Staessen y cols., 1996).

Varios mecanismos pueden explicar el aumento del riesgo de sufrir arterioesclerosis con la exposición al cadmio, entre los que se incluyen el aumento de las especies reactivas de oxígeno (Vaziri y cols., 2001), el aumento de la peroxidación lipídica (Ding y cols., 2000), la depleción de los niveles de glutatión (Stohs y Bagchi 1995), la producción de citokinas inflamatorias (Heo y cols., 1996) y la baja regulación de la producción de óxido nítrico (Vaziri y cols., 2001).

Sin embargo, a nivel urinario no se observan las mismas relaciones entre la concentración de los diferentes elementos y la prevalencia de enfermedades arteriales. Así, a nivel urinario, no se observa relación entre los niveles de plomo y las enfermedades arteriales, y sí entre los niveles urinario de cadmio y wolframio con este tipo de enfermedades (Navas-Acien y cols., 2005). Los niveles urinarios de cadmio son un 36% más altos en sujetos con enfermedad arterial periférica que en aquellos que no la padecen. La fuerte asociación que se observa con los niveles urinarios de cadmio, comparado con los niveles sanguíneos,

probablemente indiquen que los niveles de cadmio urinario sean un biomarcador más fiable de la exposición crónica al cadmio que los niveles de cadmio sanguíneos (Trzcinka-Ochocka y cols., 2004). La relación entre los niveles de cadmio y las enfermedades arteriales no se explica por el consumo de tabaco, ya que tras realizar el ajuste en función del consumo de tabaco, tan sólo disminuyó la magnitud de la asociación ligeramente.

4.4.3.5. Mercurio.

Los niveles elevados de mercurio en sangre se deben a un gran consumo de pescado y marisco, siendo el consumo de pescado especialmente, el principal determinante de la concentración sanguínea de mercurio (ATSDR, 1999). Se ha observado que los hombres en este estudio mostraron niveles más altos de mercurio en sangre que las mujeres, pudiendo deberse a un mayor consumo de marisco en este estudio (Clark y cols., 2007). Se ha comprobado que el metabolismo del metilmercurio depende del género en humanos. Así, en el análisis de biopsias de tejido de la corteza renal, se han encontrado concentraciones de mercurio tres veces mayor en mujeres que en hombres (Barregard y cols., 1999).

El mercurio es altamente tóxico a nivel neuronal, constatando varios estudios que los pacientes con Alzheimer presentan mayores niveles de mercurio en sangre y en el tejido cerebral (Hock y cols., 1998). Otros autores no han encontrado diferencias en los niveles sanguíneos de mercurio entre sexos (Gundacker y cols., 2006), pero sin embargo, se han encontrado diferencias en cuanto a las causas que influyen sobre estos niveles. Así, en el caso de las mujeres, los niveles sanguíneos de mercurio se deberían únicamente a la dieta (ingesta de pescado, marisco y vino tinto) mientras que en los hombres, afectarían otros factores además de la dieta, como la edad o el número de amalgamas dentales (Gundacker y cols., 2006).

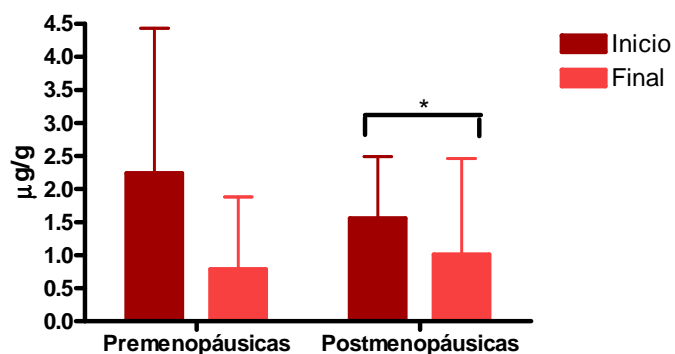


Ilustración 42. Tóxicos: Mercurio

En nuestros resultados no encontramos diferencias en los niveles urinarios de mercurio entre mujeres pre y postmenopáusicas. Esto estaría apoyado por la afirmación de que la edad no parece afectar a los niveles sanguíneos de mercurio en las mujeres (Gundacker y cols., 2006), mientras que en los hombres se observa una disminución significativa de los niveles con el incremento de la edad. Sin embargo, otros estudios parecen haber observado disminuciones con la edad en ambos géneros de los niveles de mercurio en el eritrocito (Sakamoto y cols., 1993).

Al valorar los efectos de la práctica de actividad física, se observa disminución de los niveles urinarios de mercurio en ambos grupos, que llega a ser significativa en el grupo de mujeres postmenopáusicas. Teniendo en cuenta que la principal vía de ingesta del mercurio es la alimentaria, dicha disminución podría deberse a una disminución de la absorción gastrointestinal de este elemento tóxico, como adaptación a la práctica de ejercicio físico, o a una menor retención a nivel sanguíneo o tisular de este elemento, lo que implicaría una menor eliminación urinaria. Consideramos que el organismo tiende a evitar la acumulación o absorción de este elemento tóxico, como adaptación a la realización de ejercicio físico.

Recientemente se ha observado la relación entre los niveles sanguíneos de mercurio y el riesgo de padecer osteoporosis en la mujer postmenopáusica (Cho y cols., 2012). Así, se ha observado que altos niveles sanguíneos de mercurio están asociados a un menor riesgo de padecer osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, sin haberse encontrado relación entre los niveles de plomo, cadmio y arsénico y la salud ósea de este colectivo (Cho y cols., 2012).

Si es conocido que el ejercicio físico es una herramienta eficaz para prevenir y tratar la osteoporosis en la mujer postmenopáusica (Howe y cols., 2011), uno de los mecanismos que podría explicar este efecto podría ser la mayor retención de mercurio por parte del organismo, disminuyéndose la eliminación urinaria de este elemento como consecuencia de la práctica de actividad física, tal y como observamos en nuestros resultados.

4.4.3.6. Plomo.

Los niveles sanguíneos de plomo en adultos incrementan con la edad (ATSDR, 2005a; Clark y cols., 2007; González-Estecha y cols., 2009). Se ha constatado también que los niveles sanguíneos de plomo son mayores en hombres que en mujeres (Pirkle y cols., 1994; ATSDR, 2005a; Clark y cols., 2007) pudiendo deberse esta diferencia a una mayor exposición ocupacional en hombres, pero además debido a los mayores niveles de hematocrito, ya que el plomo en sangre está ligado a los eritrocitos (Pirkle y cols., 1998; OMS, 1995; Becker y cols., 2002). El metabolismo del plomo está influenciado por el género, de manera que se observa una liberación de plomo desde el hueso más lenta en mujeres premenopáusicas que en hombres (Popovic y cols., 2005). Sin embargo, la edad influye junto con los procesos fisiológicos asociados a la menopausia, así se observan mayores niveles sanguíneos de plomo en la mujer postmenopáusica ya que aumentan conforme avanza el proceso de desmineralización (Grandjean y cols., 1992; Muldoon y cols., 1997; Symanski y Hertz, 1995).

Aunque varios estudios indican que la absorción gastrointestinal de plomo es mayor cuando las reservas corporales de hierro son bajas (Goyer, 1997), estudios más recientes están en contra de un mecanismo de transporte común para el hierro y el plomo (Bannon y cols., 2003; Barany y cols., 2005).

Más del 90% del plomo se acumula en el hueso, con una vida media de diez años (OMS, 1995). Aunque la ingestión de plomo se reduzca o se detenga, el plomo sigue entrando en circulación gracias a los depósitos endógenos que se encuentran en el hueso (Berglund y cols., 2000). Así, las principales fuentes de plomo en circulación son la ingesta y el recambio óseo, habiéndose demostrado que al reducirse la ingesta en un 50%, el contenido de plomo en sangre tan sólo se redujo un 25% debido al aporte óseo (Rust y cols., 1999). Este plomo sigue la fisiología general del metabolismo del calcio óseo (Pounds y cols., 1991), de modo que las reservas de plomo óseas son movilizadas durante períodos en los que se incrementan las necesidades óseas, como por ejemplo, embarazo y lactancia (Manton y cols., 2003).

Más de un tercio del plomo óseo que se incorpora a la circulación es de origen trabecular. Esta puede ser la razón por la cual las mujeres postmenopáusicas, cuya pérdida de masa ósea es trabecular en gran parte, tienen mayores niveles de plomo sanguíneo que las mujeres premenopáusicas con una exposición previa comparable (Potula y Kaye, 2006; Potula y cols., 2006; González-Estechea y cols., 2009). Del mismo modo, se ha observado que las mujeres menopáusicas que reciben THS, presentan menores niveles de plomo sanguíneo que las mujeres no tratadas, debido a que la THS reduce la pérdida de masa ósea, al igual que las mujeres con menopausia inducida muestran menores niveles de plomo a nivel sanguíneo que aquellas con menopausia natural (Potula y Kaye, 2006). Las mujeres con menopausia inducida suelen ser más jóvenes que aquellas con menopausia natural, por lo que el período durante el cual disminuye su masa ósea es mayor, por lo que cabría pensar que los niveles de plomo a nivel sanguíneo serían mayores. Sin embargo, se observa que una proporción mucho

mayor de mujeres con menopausia inducida están sometidas a THS, y como resultado, los niveles de plomo sanguíneo en mujeres con menopausia natural eran más altos. Se ha observado que el consumo de suplementos de calcio, se asocia con concentraciones sanguíneas de plomo más bajas (González-Estechea, 2009).

El plomo es excretado principalmente a través de la orina. La concentración urinaria de plomo incrementa rápidamente tras una exposición al plomo, siendo un correcto indicador de una ingesta reciente de plomo, ya que los niveles sanguíneos de plomo no se verían afectados en un intervalo breve de tiempo (Christensen, 1995).

Estudios epidemiológicos han reportado que la exposición al plomo está relacionada con el desarrollo de varias enfermedades como pueden ser la hipertensión, las enfermedades arteriales periféricas, las enfermedades renales (Muntner y cols., 2003; Nash y cols., 2003; Koller y cols., 2004; Navas-Acien y cols., 2004; Patrick, 2006) y deterioro cognitivo (Shih y cols., 2007). Además, se ha observado que la acumulación de plomo está relacionada con el desarrollo de la diabetes y la obesidad, siendo este segundo aspecto un factor de riesgo añadido para el desarrollo de la diabetes (Padilla y cols., 2010).

En el año 2006 se publicaron los resultados del estudio NHANES III en el que participaron 13.946 adultos seleccionados entre 1988 y 1994 y a los que se siguió durante 12 años en Estados Unidos. En este estudio se halló una asociación significativa entre mortalidad por infarto de miocardio e ictus y concentraciones de plomo en sangre superiores o iguales a 2 mg/dl (Menke y cols., 2006), asociándose a un mayor riesgo cardiovascular (Lustberg y Silbergeld, 2002; Navas-Acien y cols., 2007). Se ha observado relación entre los niveles sanguíneos de plomo y las enfermedades arteriales periféricas, encontrándose niveles un 14% más elevados en personas con este tipo de patologías, en comparación con personas sanas (Navas-Acien y cols., 2004). Sin embargo, no se observa esta misma relación al valorar los niveles urinarios de plomo, en los cuales no se

observa diferencias entre personas que padezcan o no enfermedades arteriales (Navas-Acien y cols., 2005).

En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en los niveles de eliminación urinaria del plomo entre mujeres pre y postmenopáusicas, no coincidiendo estos datos con lo aportado por otros autores que han observado aumentos a nivel sanguíneo con la edad (Clark y cols., 2007; González-Estechea y cols., 2009). La aceleración de la pérdida ósea que ocurre en la menopausia y los años siguientes, mediada por el descenso de la producción de estrógenos, puede conllevar un aumento considerable de la exposición al plomo en la mujer (Symanski y Hertz-Picciotto, 1995; Baecklund y cols., 1999). Puede que no encontremos diferencias entre mujeres pre y postmenopáusicas, debido a que estamos realizando una valoración a nivel urinario y los niveles urinarios de plomo son considerados un biomarcador menos fiable para valorar la exposición crónica al plomo, que los niveles de plomo a nivel sanguíneo (ATSDR, 1999b).

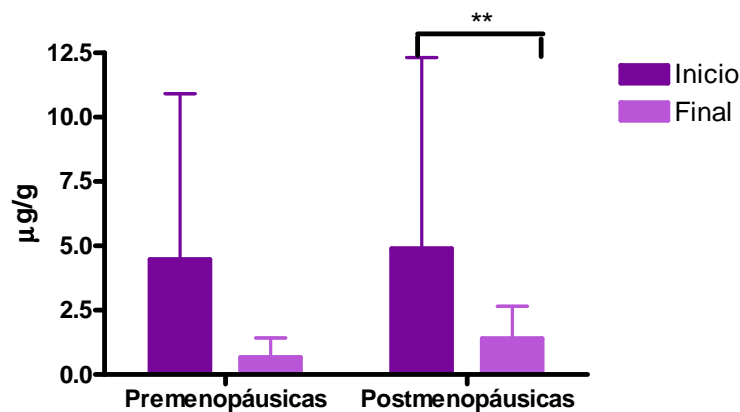


Ilustración 43. Tóxicos: Plomo

Al valorar los efectos de la práctica de actividad física, observamos una disminución de la eliminación urinaria de plomo en ambos grupos, siendo significativa en el grupo de las mujeres postmenopáusicas ($p < 0,00$). En el estudio

de Llerena y cols. (2012) se observan menores niveles de eliminación urinaria de plomo en sujetos deportistas que en sedentarios, por lo que se observa esta misma adaptación al entrenamiento. Si las principales fuentes de plomo en el organismo son la ingesta y el recambio óseo, y durante la realización del estudio, la dieta se mantuvo constante, podemos suponer que la disminución de los niveles urinarios de este elemento puede deberse a una ralentización del recambio óseo así como a una menor pérdida de masa ósea, como consecuencia de la práctica de actividad física. Al ser conocidos los efectos del ejercicio físico sobre la masa ósea, y conocerse también que un tercio del plomo que se incorpora a nivel sanguíneo es de origen trabecular (Potula y Kaye, 2006; Potula y cols., 2006; González-Estecha y cols., 2009), pensamos que la ralentización de los procesos de resorción ósea, evitaría la liberación de plomo del hueso, lo que redundaría en una menor eliminación a nivel urinario.

El plomo incrementa los niveles de tensión arterial (Nawrot y cols., 2002; Valko y cols., 2007), tanto en hombres como en mujeres (Korrick y cols., 1999; Nash y cols., 2003), y promueve el estrés oxidativo tal y como han demostrado estudios experimentales (Stohs y Bagchi, 1995), estimula la inflamación (Heo y cols., 1996), e induce daño endotelial (Vaziri y cols., 2001). Se ha establecido claramente una relación entre la exposición al plomo y la hipertensión en humanos. Así se ha comprobado en personas mayores, que el nivel sanguíneo de plomo es un potente predictor de los niveles de presión arterial sistólica y diastólica (Martin y cols., 2006). Las mujeres postmenopáusicas se encuentran especialmente en riesgo por la exposición endógena al plomo durante los períodos en los que se incrementa el turnover óseo. En nuestros resultados observamos una disminución no significativa de los niveles de TA en mujeres postmenopáusicas y una disminución significativa en las premenopáusicas (Tabla 14), por lo que pensamos que la disminución de los niveles urinarios de plomo con el ejercicio físico, se debe a unos menores niveles sanguíneos, consiguiéndose así una bajada de la TA y la disminución del riesgo cardiovascular.

4.4.3.7. Renio.

El renio es un elemento tóxico del cual observamos una mayor eliminación urinaria en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($p < 0,01$), con respecto al grupo de premenopáusicas. El ejercicio físico planteado no ha provocado cambios en los niveles de excreción urinaria en ninguno de los grupos.

No se encuentran referencias en la bibliografía con las que poder discutir estos resultados.

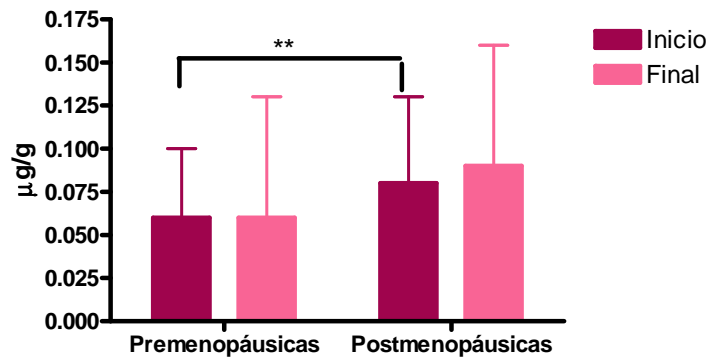


Ilustración 44. Tóxicos: Renio.

4.4.3.8. Teluro.

El teluro es un elemento tóxico con propiedades teratógenas. No se han encontrado referencias sobre cómo afecta la edad o la menopausia a los niveles de este elemento.

En nuestros resultados no encontramos diferencias en los niveles urinarios de teluro entre ambos grupos, así como tampoco se aprecian modificaciones en la eliminación urinaria de este elemento como consecuencia de la práctica de ejercicio físico. En el estudio de Llerena y cols. (2012) se han encontrado diferencias significativas entre los niveles urinarios de teluro de

sujetos deportistas y sedentarios, siendo inferiores los niveles de excreción en los sujetos entrenados.

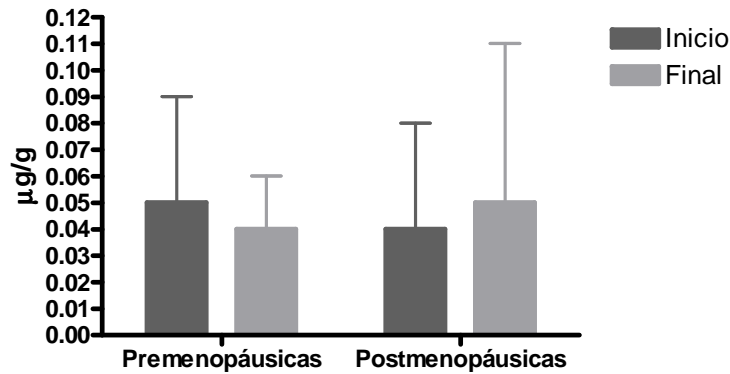


Ilustración 45. Tóxicos: Renio.

Se ha descrito que el teluro se fija a los grupos sulfhidrilo de la escualeno mono oxigenasa, bloqueando de esta manera la formación de colesterol, lo que puede degenerar en una neuropatía periférica (Kaur y cols., 2003). En animales expuestos al teluro se han descrito efectos sobre el sistema nervioso central y los eritrocitos (Nordberg y cols., 2010). Estudios en ratas indican que el teluro se puede acumular en tiroides inhibiendo la captación de yodo y se ha sugerido que podría actuar como un antagonista metabólico del selenio (Eybl y cols., 2007).

4.4.3.9. Talio.

El talio es un veneno a altas dosis (ATSDR, 1992). A bajas dosis se utiliza en imagen cardíaca y se piensa que es relativamente seguro (Ranhosky y Kempthorne-Rawson, 1990). En determinados estudios se ha encontrado una asociación positiva entre la enfermedad cardiovascular y los niveles de bario (Brenniman y cols., 1979) y talio (Heim y cols., 2002), así como una relación negativa para el molibdeno (Guo y cols., 1992).

Se ha encontrado una relación positiva entre la eliminación urinaria de talio y bario y los niveles de IMC y perímetro de cintura (Padilla y cols., 2010). Una

posible explicación al por qué algunos elementos tóxicos, como el bario y el talio, se asocian positivamente con la obesidad es que estos elementos inducen estrés oxidativo, el cual incrementa la lipogénesis a expensas de la producción de energía. Este estrés oxidativo puede deberse a la generación de radicales libres directamente, como es el caso del bario y el talio, o a través de procesos indirectos, como es el caso del plomo y el mercurio (Valko y cols., 2005). Las especies reactivas de oxígeno, generadas directa o indirectamente, pueden inhibir el funcionamiento metabólico normal de la mitocondria, y evitar que la mitocondria produzca energía en forma de ATP, a través de la fosforilación oxidativa. Los bajos niveles de ATP, junto con una disminución de la eficacia del ciclo de Krebs debido a la inhibición de enzimas, como la aconitasa (cataliza la reacción de citrato a isocitrato y es sensible al estrés oxidativo), podría hacer que el hígado desvíe metabolitos hacia la lipogénesis (Mailloux y cols., 2007). Sin embargo, si la inducción de estrés oxidativo es una causa importante de obesidad, no está claro porqué otros metales como el plomo, cadmio y cesio están asociados negativamente con la obesidad (Padilla y cols., 2010).

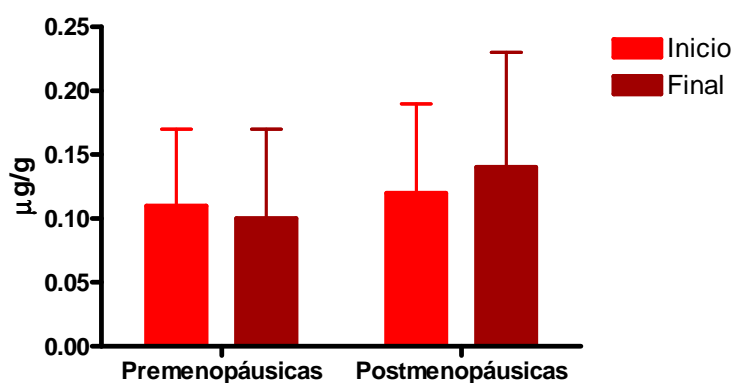


Ilustración 46. Tóxicos: Talio

En nuestro estudio no se han encontrado diferencias entre los niveles de eliminación urinaria de talio de mujeres pre y postmenopáusicas, al igual que

tampoco se han producido cambios en ninguno de los dos grupos como consecuencia de la práctica de actividad física. No hemos encontrado en la bibliografía referencias sobre los efectos de la práctica de actividad física y los niveles de talio.

4.4.3.10. Uranio.

El uranio es un elemento extremadamente tóxico con propiedades cancerígenas. Existen pocas referencias sobre niveles de urinarios de uranio en poblaciones no expuestas ocupacionalmente. Aún así, se ha observado que las mujeres presentan mayores niveles urinarios de este elemento en comparación con los hombres, sugiriéndose que puede ser debido a un aumento de la absorción gastrointestinal como consecuencia de la deficiencia de otros nutrientes (Berglund y cols., 2011).

En nuestro estudio observamos una mayor eliminación urinaria de uranio en mujeres postmenopáusicas, sin llegar a ser estadísticamente significativa, al comparar con mujeres premenopáusicas.

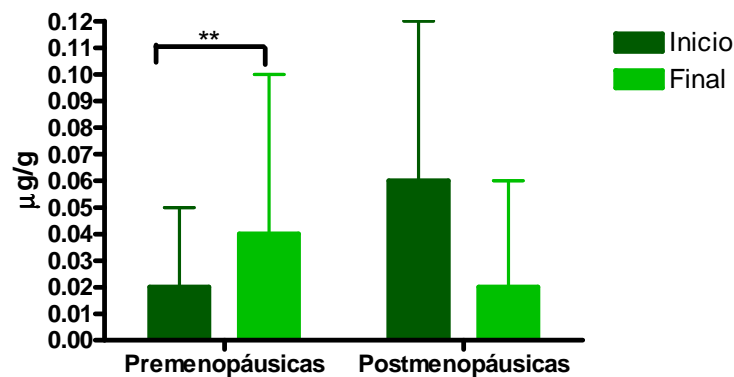


Ilustración 47. Tóxicos: Uranio.

Con respecto a los efectos de la práctica de ejercicio físico, encontramos resultados opuestos en función del grupo de estudio. Así se observa un aumento significativo en la eliminación urinaria en el grupo de mujeres premenopáusicas,

mientras que en el grupo de mujeres postmenopáusicas se observa una tendencia al descenso, no significativa. No se han encontrado en la bibliografía datos con lo que poder discutir estos resultados.

4.4.3.11. Wolframio.

Se conoce muy poco sobre la toxicidad el wolframio y su poder cancerígeno (ATSDR, 2003) y apenas se dispone de datos suficientes sobre sus efectos sobre la salud cardiovascular (Lagarde y Leroy, 2002). Aún así, se ha observado que los niveles urinarios de wolframio se asocian con las enfermedades cardiovasculares. Así se ha observado que los sujetos con alguna enfermedad de este tipo, presentan niveles un 49% más elevados que aquellos que no sufren este tipo de patologías (Navas-Acien y cols., 2005). Estos resultados deben ser tratados con cautela, al ser éste uno de los primero estudios que analizan el papel del wolframio sobre un indicador de salud.

Sin embargo, se conoce que el wolframio es trombogénico y favorece la inflamación (Byrne y cols., 1997). De hecho, estas propiedades han motivado en uso clínico del wolframio para la oclusión de aneurismas intracraneales y otras conexiones vasculares anormales (Butler y cols., 2000; Peuster y cols., 2002). Además, el wolframio puede interferir con el efecto biológico del molibdeno, un elemento esencial que actúa como cofactor de numerosas proteínas (Nell y cols., 1980). Por ejemplo, el wolframio inhibe la acción de la xantino-oxidasa (Johnson y cols., 1974), una enzima antioxidante dependiente del molibdeno, que juega un papel fundamental en la disfunción endotelial y el mantenimiento de la integridad de la pared de los vasos sanguíneos.

Las principales fuentes de exposición al wolframio tienen origen ocupacional, aunque en ocasiones el agua potable también es fuente de exposición. Las cantidades de wolframio en los alimentos y el aire ambiente son generalmente desconocidos (ATSDR, 2003). Las zonas urbanas tienden a tener

mayores niveles de wolframio en el aire porque puede ser liberado de fuentes industriales y de incineradoras de residuos.

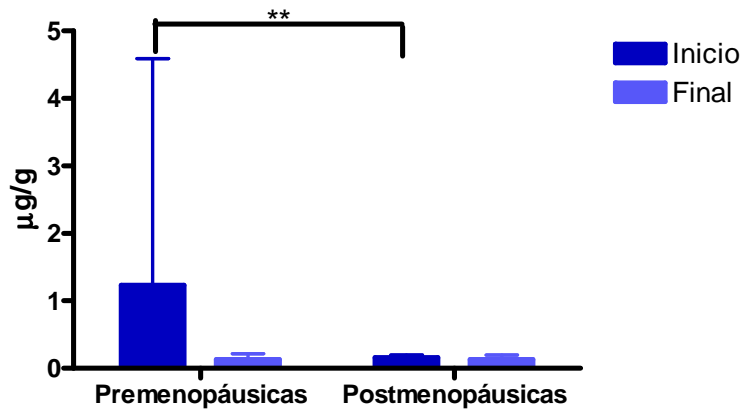


Ilustración 48. Tóxicos: Wolframio.

En nuestro estudio podemos observar una diferencia significativa en los niveles de eliminación urinarios de wolframio ($p < 0,01$), entre mujeres pre y postmenopáusicas, siendo mucho más elevados en las premenopáusicas. La práctica de actividad física no provoca cambios significativos, aunque se observa una tendencia descendente en el caso de las mujeres premenopáusicas. No se dispone de datos en la bibliografía para poder discutir estos resultados, pero suponemos que la diferencia en los niveles iniciales se debe a una mayor absorción gastrointestinal por parte de las mujeres premenopáusicas, asociado tal vez a alguna deficiencia nutricional.

En el estudio de Aguilera y cols. (2008), se ha analizado si el estilo de vida puede influir en la excreción urinaria de determinados elementos (As, Cd, Cr, Cu y Ni), observándose que el hecho de caminar durante la semana previa a la toma de la muestra no afecta a la eliminación urinaria de ninguno de estos elementos (la muestra estaba formada por hombres y mujeres de 18 a 69 años).

Los factores que influyen sobre las concentraciones de los metales en orina incluyen características sociodemográficas (edad, sexo, residencia y ocupación), la dieta, estilo de vida (consumo de alcohol, tabaco), las diferencias genéticas y el estado de salud (Kazi y cols., 2008).

4.4.4. Eliminación urinaria de otros elementos.

Hemos incluido en este apartado un grupo de elementos sobre los que se conoce poco acerca de su metabolismo y toxicidad. Estos elementos son el antimonio, cesio y rubidio (Tabla 38).

Al comparar los niveles iniciales de ambos grupos no se observan diferencias significativas en ninguno de los elementos incluidos en este apartado.

Los posibles efectos de la práctica de actividad física sobre los niveles de eliminación urinaria de estos elementos, únicamente se observan en la eliminación urinaria de antimonio en el grupo de mujeres postmenopáusicas, las cuales experimentaron una disminución tras el programa de ejercicio físico ($p < 0,05$).

Tabla 38. Eliminación urinaria de otros elementos.

(µg/g)	Premenopáusicas (n=45)		Postmenopáusicas (n=35)	
	Inicio	Final	Inicio	Final
Antimonio	0,08±0,06	0,13±0,13	0,15±0,19	0,12±0,13 *
Cesio	6,06±3,73	5,57±3,24	7,13±3,56	7,45±5,08
Rubidio	1265,65±655,80	1430,59±879,22	1105,39±541,00	1489,68±100,23

* $p \leq 0,05$ Comparación inicio-final.

4.4.4.1. Antimonio

La población general está expuesta al antimonio a través de la comida, el agua o el aire ambiente. A altos niveles de exposición, el antimonio se ha relacionado con la neumoconiosis y dermatitis (McCallum, 1989). A pesar de que

el antimonio es un metal tóxico conocido en altas dosis, apenas encontramos estudios que traten la exposición crónica al antimonio en humanos (Schnorr y cols., 1995). Curiosamente, el antimonio comparte acciones químicas y propiedades toxicológicas con el arsénico (Gebel, 1997), siendo habitual la exposición a ambos elementos a la vez.

Un ligero incremento en los niveles urinarios de antimonio está relacionado con un aumento en la prevalencia de enfermedades arteriales periféricas, a pesar de estar hablando de niveles de antimonio muy bajos (Navas-Acien y cols., 2005). En nuestro estudio, hemos encontrado unos niveles iniciales de antimonio superiores en mujeres postmenopáusicas, sin llegar la diferencia entre ambos grupos a la significación estadística. Esta mayor eliminación urinaria por parte de las mujeres postmenopáusicas, nos estarían indicando un mayor riesgo de sufrir enfermedades arteriales periféricas tal y como han señalado otros autores (Navas-Acien y cols., 2005).

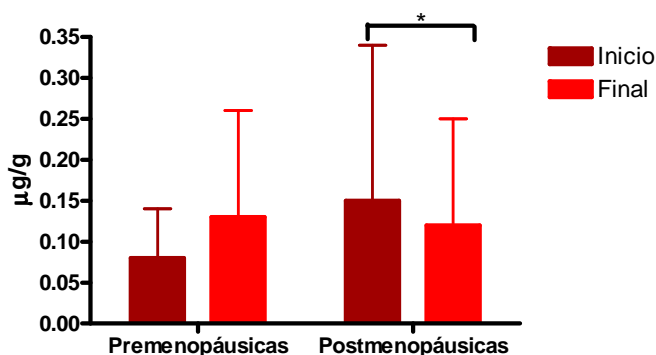


Ilustración 49. Otros elementos: Antimonio.

Como consecuencia de la práctica de ejercicio físico aeróbico, hemos observado una disminución significativa en los niveles de eliminación urinaria de antimonio en las mujeres postmenopáusicas. Esto podría indicar un menor riesgo de sufrir enfermedades arteriales periféricas, lo cual sería un efecto beneficioso

para este grupo de mujeres. No se han encontrado referencias en la bibliografía que nos permitan discutir estos resultados.

4.4.4.3. Cesio.

Podemos estar expuestos al cesio estable o al radiactivo al respirar aire, tomar agua o ingerir alimentos que contienen cesio. El nivel de cesio en el aire y en el agua generalmente es muy bajo. La concentración de cesio natural en el aire generalmente es menos de 1 nanogramo. Por lo general, la cantidad de cesio en el agua potable es aproximadamente 1 microgramo. Como promedio, una persona traga cerca de 10 µg de cesio estable al día en los alimentos y el agua, e inhala cerca de 0,025 µg al día.

El cesio radiactivo se ha detectado en cuerpos de agua superficial y en muchos tipos de alimentos, incluso leche materna y leche pasteurizada. La cantidad de cesio radiactivo en los alimentos y la leche depende mucho de varios factores. El factor más importante es la presencia o ausencia de residuos radiactivos atmosféricos generados por pruebas recientes de armas nucleares o por accidentes ocurridos en plantas de energía nuclear. Las personas que trabajan en industrias que procesan o usan cesio o compuestos de cesio pueden estar expuestas a niveles de cesio más altos que lo normal.

La principal vía de eliminación del cesio es la urinaria. Cierta cantidad de cesio se elimina rápidamente del cuerpo en la orina. Una pequeña porción se elimina en las heces. Alguna cantidad de cesio que el cuerpo absorbe puede permanecer en el cuerpo durante semanas o meses, pero es eventualmente eliminada lentamente a través de la orina y las heces.

Debido a que el cesio radiactivo emite radiación ionizante, es razonable suponer que individuos expuestos en forma aguda a altos niveles de radiación de una fuente de cesio radiactivo desarrollarán los mismos tipos de cáncer que se observaron en los sobrevivientes de las bombas atómicas en Japón.

En el estudio de Padilla y cols. (2010) han observado una relación negativa entre los niveles urinarios de cesio y la obesidad, valorada a través del IMC y el perímetro de cintura. Y estos datos son acordes con lo encontrado por Llerena Ruiz (2011) en su Tesis Doctoral, al encontrar una mayor eliminación urinaria de cesio en deportistas frente a sujetos sedentarios, lo que se corresponde con los menores valores de IMC que presentan los deportistas en comparación con los sedentarios.

En nuestro estudio, sin embargo, no observamos diferencias significativas en la eliminación urinaria de cesio entre los grupos estudiados, al igual que tampoco se encontraron diferencias significativas en los índices de obesidad. Al mismo tiempo, tampoco se produjeron cambios en la excreción con la práctica de actividad física, como tampoco se modificó la composición corporal de las participantes con el trabajo realizado. Esto nos lleva a pensar que los cambios en los niveles de cesio van asociados a cambios o diferencias en la composición corporal, tal y como han señalado Padilla y cols. (2010).

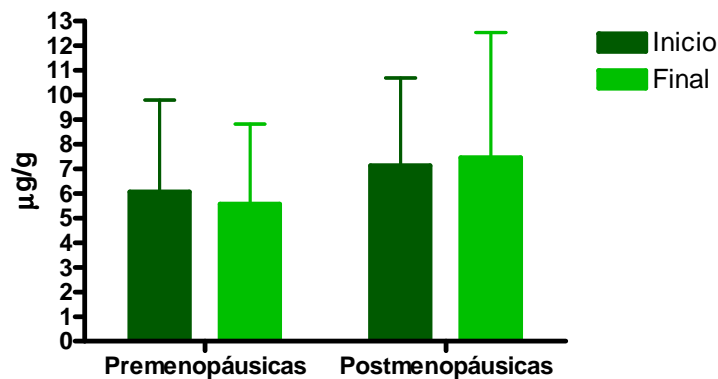


Ilustración 50. Otros elementos: Cesio.

4.4.2.7. Rubidio.

El rubidio es un elemento bastante abundante en la corteza terrestre. Por su abundancia ocupa un lugar justamente por debajo del carbono y el cloro y por

encima del flúor y del estroncio. El agua de mar contiene 0,2 ppm de rubidio, concentración que, aunque baja, es el doble de la concentración de litio. El rubidio es semejante al cesio y al litio en que está integrado en minerales complejos; no se encuentra en la naturaleza como sales simples de halogenuros, como ocurre con el sodio y el potasio.

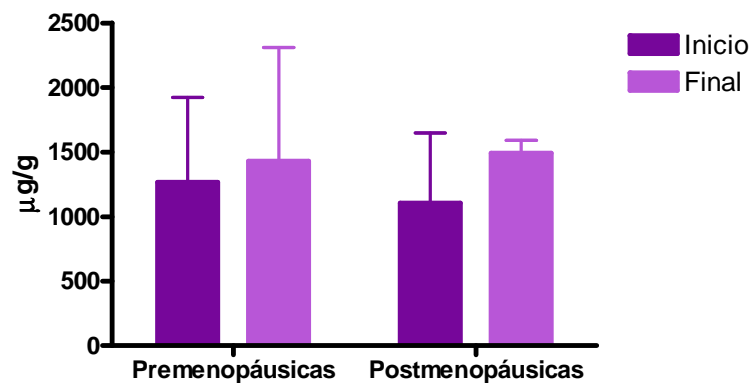


Ilustración 51. Otros elementos: Rubidio.

En nuestro estudio, no hemos observado modificaciones significativas en la eliminación urinaria de este elemento, en ninguno de los grupos de mujeres estudiados. Por lo que al igual que en el caso de Llerena (2011), la práctica continuada de actividad física no modifica los niveles urinarios de rubidio. Estos resultados no pueden ser explicados al no existir bibliografía relacionada con el tema.

No hemos encontrado referencias bibliográficas que aludan al efecto de la práctica de actividad física sobre los niveles urinarios o plasmáticos de rubidio. Tan sólo se ha observado una disminución de la eliminación urinaria de este elemento tras un esfuerzo agudo en el estudio realizado por Llerena (2011), en grupos de sujetos deportistas y sedentarios. En este estudio no observaron cambios como consecuencia de la práctica prolongada de ejercicio físico.

5. CONCLUSIONES.

5. CONCLUSIONS.

5. CONCLUSIONES.

A tenor de los objetivos planteados y los resultados obtenidos, planteamos las siguientes conclusiones:

1. Condición física y salud cardiovascular:

a. No se observan diferencias significativas en la composición corporal de mujeres pre y postmenopáusicas. El programa de ejercicio aeróbico propuesto no provocó cambios significativos en la composición corporal de ambos grupos.

b. No se observan diferencias entre las mujeres pre y postmenopáusicas en las variables espirométricas a nivel basal. El ejercicio físico provoca un aumento significativo de la capacidad vital en el grupo de mujeres postmenopáusicas.

c. En cuanto al consumo máximo de oxígeno, no se observan diferencias entre las mujeres pre y postmenopáusicas. El programa de actividad física propuesto provocó aumentos significativos de los niveles de consumo máximo de oxígeno en ambos grupos.

d. No se encuentran diferencias entre los grupos en los niveles de fuerza y flexibilidad. Sin embargo, al comparar los valores iniciales y finales encontramos un aumento significativo en los niveles de fuerza manual y flexibilidad en el grupo de mujeres postmenopáusicas.

e. Las mujeres postmenopáusicas muestran mayores valores de TAS que las mujeres premenopáusicas. El ejercicio físico disminuyó los niveles de TAS y TAD en ambos grupos, alcanzándose la significación en los niveles de TAS en mujeres premenopáusicas.

2. Diferencias en el perfil esteroideo entre mujeres pre y postmenopáusicas:

a. A nivel plasmático, se observan mayores niveles de testosterona y epitestosterona en mujeres postmenopáusicas; así como menores niveles de DHEA, androsterona, eticolanolona, andrógenos totales y hormonas anabólicas con respecto a las mujeres premenopáusicas.

b. A nivel urinario, se observan menores niveles de testosterona, DHEA, androstenodiona y estrona en mujeres postmenopáusicas; y mayores niveles de cortisol, THcol, glucocorticoides totales, 17-OHCS y hormonas catabólicas con respecto a mujeres premenopáusicas.

3. Efectos del ejercicio físico en el perfil esteroideo:

a. En mujeres premenopáusicas, se produjo un aumento a nivel plasmático de androstenodiona junto con una disminución de los niveles de androsterona, andrógenos totales, cortisona, THC, 17-OHCS, hormonas anabólicas, relación androstenodiona/estrona. A nivel urinario se observó un aumento significativo de los niveles de epiandrosterona junto con una disminución de progesterona.

b. En mujeres postmenopáusicas, a nivel urinario se observó un incremento significativo de los niveles de DHEA y la relación testosterona/estradiol así como una disminución de los niveles de β -estradiol, estrógenos totales, progesterona y cortisona.

4. Diferencias en la eliminación urinaria de elementos traza entre grupos:

a. En el grupo de mujeres premenopáusicas se observan mayores niveles urinarios de fósforo, cobalto, manganeso, molibdeno, berilio, cadmio, mercurio y wolframio; así como menores niveles urinarios de zinc y bismuto que las mujeres postmenopáusicas.

5. Cambios provocados por la actividad física en los niveles urinarios de elementos traza:

a. En el grupo de mujeres premenopáusicas se da una disminución significativa de los niveles de silicio, manganeso y aluminio tras el ejercicio.

b. En el grupo de mujeres postmenopáusicas se da una disminución significativa de los niveles de silicio, aluminio, plomo y antimonio tras el ejercicio. En este grupo se observa un aumento de la excreción urinaria de molibdeno, zinc y cadmio tras la práctica de actividad física.

5. CONCLUSIONS.

According to the objectives and the results obtained, we propose the following conclusions:

1. Fitness and cardiovascular health:

a. No significant differences in body composition in pre-and postmenopausal women. The proposed program of aerobic exercise did not cause significant changes in body composition in both groups.

b. No differences were observed between pre-and postmenopausal women in spirometric variables at baseline. Exercise causes a significant increase in vital capacity postmenopausal group.

c. No differences were observed between pre-and postmenopausal women on maximum oxygen consumption. The proposed program of physical activity caused significant increases in the levels of maximum oxygen consumption in both groups.

d. There are no differences between groups in levels of strength and flexibility. However, when comparing the initial and final values a significant increase in levels of hand strength and flexibility was found in the group of postmenopausal women.

e. Postmenopausal women have higher TAS values than premenopausal women. Physical exercise levels decreased SBP and DBP in both groups, reaching significance in TAS levels in premenopausal women.

2. Differences in the steroid profile between pre-and postmenopausal women:

a. In plasma, there are higher levels of testosterone and epitestosterone in postmenopausal women as well as lower levels of DHEA, androstenedione, etiocholanolone, androgens and anabolic hormones total about premenopausal women.

b. In urine, there were lower levels of testosterone, DHEA, androstenedione and estrone in postmenopausal women, and increased levels of cortisol, THcol, glucocorticoids total 17-OHCS and catabolic hormones regarding premenopausal women.

3. Effects of physical exercise on the steroid profile:

a. In premenopausal women, there was an increase in plasma androstenedione with decreased levels of androsterone, total androgens, cortisone, THC, 17-OHCS, anabolic hormones, androstenedione relationship / estrone. A urinary level showed a significant increase in the levels of epiandrosterone together with decreased progesterone.

b. In postmenopausal women, urinary level showed a significant increase in DHEA levels and the relationship testosterone / estradiol and a decrease in the levels of β -estradiol, total estrogens, progesterone and cortisone.

4. Differences in the urinary excretion of trace elements between groups:

a. In the group of premenopausal women higher urinary levels of phosphorus, cobalt, manganese, molybdenum, beryllium, cadmium, mercury and tungsten are observed, as well as lower urinary levels of zinc and bismuth postmenopausal women.

5. Changes induced by physical activity in urinary levels of trace elements:

a. In premenopausal women group a significant decrease in the levels of silicon, manganese and aluminum after exercise can be observed.

b. In postmenopausal women group we can observe a significant decrease in the levels of silicon, aluminum, lead and antimony after exercise. In this group there was an increase in urinary excretion of molybdenum, zinc and cadmium after physical activity.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Afridi, H, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin B, Baig JA, Kandhro GA, Wadhwa SK, Shah AQ. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and non-smokers hypertensive patients. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24:34–43.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 1999. Toxicological Profile for Mercury. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Lead – Draft for Public Comment. 2005. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Mercury. 1999. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA.
- Akima H, Kano Y, Enomoto Y, Ishizu M, Okada M, Oishi Y, Katsuta S, Kuno S. Muscle function in 164 men and women aged 20--84 yr. *Med Sci Sports Exerc.* 2001 Feb;33(2):220-6.
- Almquist, M. Serum calcium and breast cancer risk: results from a prospective cohort study of 7,847 women. *Cancer Causes Control.* 2007 18, 595–602.
- Alonso, A. Condición física, actividad física y salud: efectos del envejecimiento y del entrenamiento en mujeres. 2001. Tesis doctoral. Universidad de Oviedo.
- Altmann P, Cunningham J, Dhanesha U, Ballard M, Thompson J, Marsh F. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminum sulphate: retrospective study of the Camelford water incident. *BMJ.* 1999;25:807–811.
- Anderson J, Barrett C. Dietary phosphorus: The benefits and the problems. *Nutrition Today* 1994; 29 (2): 29-34.
- Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci* 1999;96:513–523.
- Anke M, Arnhold W, Gleich M, Müller M, Illing H, Schäfer U, Jaritz M. Essentiality and toxicity of lithium. In: Kosla T (ed) Lithium in trophic chain, soil-plant-animal-man. 1995. Proc. Intern. Symp. Warszawa, pp 19–42.
- Antinoro, L. Marvelous magnesium offers health benefits: From heart to bones. *Environmental Nutrition.* 2002 25(9): 1-6.
- Araujo A, Travison T, Bhasin S, Esche G, Williams RE, Clark RV, McKinlay JB. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men. *J Am Geriatr Soc.* 2008.56, 2000–2008.
- Araujo C. Flexibility assessment: normative values for flexibility from 5 to 91 years of age. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90:257-63.28.

- Araujo, A.; Travison, T.; Bhasin, S.; Esche, G.; Williams, R. E.; Clark, R. V., & McKinlay, J. B. (2008). Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men. *Journal of American Geriatric Society*, 56, 2000–2008.
- Arikan DC, Coskun A, Ozer A, Kilinc M, Atalay F, Arikan T. Plasma selenium, zinc, copper and lipid levels in postmenopausal Turkish women and their relation with osteoporosis. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Dec;144(1-3):407-17.
- Arredondo M, Núñez H, López G, Pizarro F, Ayala M, Araya M. Influence of estrogens on copper indicators: in vivo and in vitro studies. *Biol Trace Elem Res*. 2010. 134, pp. 252–264.
- Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 221 : 131-47.
- Ashraf MS, Vongpatanasin W. Estrogen and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8:368-376.
- Astrup A. Physical activity and weight gain and fat distribution changes with menopause: current evidence and research issues. *Med Sci Sport Exerc*. 1999; S564-7.
- Atkinson C, Lampe JW, Tworoger SS. Effects of a moderate intensity exercise intervention on estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:868 – 74.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2002) Draft toxicological profile for several trace elements. U.S. Dept Health Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Draft toxicological profile for several trace elements. U.S. Dept Health Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002. Atlanta.
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Draft toxicological profile for several trace elements. U.S. Dept Health Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002. Atlanta, GA.
- Awatef M, Olfa G, Kacem M, Sami L, Makram H, Slim BA. Association between body mass index and risk of breast cancer in Tunisian women. *Ann Saudi Med*. 2011 Jul-Aug;31(4):393-7.
- Bailón Muñoz E, Landa Goñi J, López García-Franco A, Isasi Zaragoza C. Protocolos de menopausia. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. FMC 2003; 10 (Supl 1).
- Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S, Guillén MM, Burguera JL, de Burguera M, Hernández L. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000 Jan;24(1):1-16.
- Barnes CJ, Van Steyn SJ, Fischer RA. The effects of age, sex, and shoulder dominance on range of motion of the shoulder. *J Shoulder Elbow Surg*. 2001. 10, 242-246.

- Battersby. How nature builds the pigments of life: the conquest of vitamin B12 . *Science*. 10 June 1994: Vol. 264. no. 5165, pp. 1551 – 1557.
- Bellia J, Birchall JD, Roberts NB. Beer: a dietary source of silicon. *Lancet*. 1994; 343: 235.
- Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB. The role of silicic acid in the renal excretion of aluminum. *Ann Clin Lab Sci*. 1996;26:227– 233.
- Berglund M, Lindberg AL, Rahman M, Yunus M, Grandér M, Lönnerdal B, Vahter M. Gender and age differences in mixed metal exposure and urinary excretion. *Environ Res*. 2011 Nov;111(8):1271-9.
- Bertone-Johnson E, Tworoger SS, Hankinson SE. Recreational Physical Activity and Steroid Hormone Levels in Postmenopausal Women. *Am J Epidemiol*. 2009;170:1095–1104.
- Bicer M, Akil M, Sivrikaya A, Kara E, Baltaci AK, Mogulkoc R. Effect of zinc supplementation on the distribution of various elements in the serum of diabetic rats subjected to an acute swimming exercise. *J Physiol Biochem*. 2011 May 24.
- Binko J, Majewski H. 17 beta estradiol reduces vasoconstriction in endothelium-denuded rats aortas through inducible NOS. *Am J Physiol*. 1998;274:H853-9.
- Birchall JD, Chappell JS. Aluminium, water chemistry, and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1989;1 (8644):953.
- Block GA, Hulbert- Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998) Association of serum phosphorus and calcium⁶phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607–617.
- Block GA, Hulbert- Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium⁶phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis*. 1998. 31: 607–617.
- Bohl CH, Volpe SL. Magnesium and exercise. *Grit Rev Food Sci Nutr* 2002; 42: 533-63.
- Bondy SC. The neurotoxicity of environmental aluminum is still an issue. *Neurotoxicology*. 2010;31:575–581.
- Bosco, C., Iacovelli, M., Tsarpela, O., Cardinale, M., Bonifazi, M., Tihanyi, J., Viru, M., De Lorenzo, A., Viru, A., 2000. Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol* 81(6), 449-54.
- Bowen RS, Turner MJ, Lightfoot JT. Sex hormone effects on physical activity levels: why doesn't Jane run as much as Dick? *Sports Med*. 2011 Jan 1;41(1):73-86.
- Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP. 2-Hydroxyestrone: the 'good' estrogen. *J Endocrinol* 1996;150:S259–65.
- Brambilla D, McKinlay S. Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol*. 1994; 140:1091-1095.
- Brandi K, Müller AS, Pallauf MWJ. Influence of manganese deficiency on manganese enzyme activity and gene expression in growing rats. 22 Workshop, Macro and Trace Elements, Jena. 2004, 2, pp 1296–1302.

- BratoŃ HJ, Zachwieja Z, Folta M, Janusz-Grzybowska E, StompŃr T, BuŃowicz W, Brzezicka M. A pilot study of aluminum level in plasma in healthy subjects in Poland. In: Proc 3rd Intern Conf. The problems of hygiene and ecology on access of Poland to the European Union. 2003. KrakŃw, pp 111–114.
- Brewer GJ. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. *Biofactors*. 2012 Mar-Apr;38(2):107-13.
- Bricout, V.A. Mode d'action et effets physiologiques de la testostérone, ou de l'inutilité d'un apport d'anabolisants chez le sportif. *Science & Sports*, 2000 15, 3-9.
- Brodie A., Njar V. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment. *Steroids*, 65 2000, 171–179.
- Bruyere, O. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 92, 3076–3081.
- Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CN, Rognerud CL, Dennis K, Dunn JK. The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *J Am Coll Nutr*. 1998; 17: 124-7. 28.
- Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CN, Rognerud CL, Dennis K, Dunn JK. The effect of a marathon run on plasma and urinemineral andmetal concentrations. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 124-7.
- Budoff MG, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP. Longterm prognosis associated with coronary calcification observations from a registry of 25.253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49: 1860–1870.
- Burger HD, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone binding globulin levels through the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85:2832-2938.
- Burger, H.G., 2002. Androgen production in women. *Fertil Steril* 77(4), 3-5.
- Burnett S, Gunawardene SC, Bringham FR, Juppner H, Lee H. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res*. 2006 21(8): 1187–1196.
- Calvo MS, Yoangmeek PJ. Changing phosphorus content of the U.S. Diet: Potential for adverse effects on bone. *J Nutr*. 1996. 126: 1168S–1170S.
- Campbell KL, Westerlind KC, Harber VJ, Bell GJ, Mackey JR, Courneya KS. Effects of Aerobic Exercise Training on Estrogen Metabolism in Premenopausal Women: A Randomized Controlled Trial *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:731-739.
- Carfi M, Croera C, Ferrario D, Campi V, Bowe G, Pieters R, et al. TBTC induces adipocyte differentiation in human bone marrow long term culture. *Toxicology*. 2008;249:11--8.
- Carlisle EM. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science*. 1970;167:279–80.
- Casado Pérez S, García Durán M, Casado Echarren V, López- Farré A. Menopausia y enfermedad cardiovascular. *Hipertensión*. 2001. 18(5):225-31.

- Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG: The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1989, 129:1120-1131.
- Cen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova ZI, Karas RH, Mendelsohn ME, Shaul PW. Estrogen receptor alpha mediates the non genic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest.* 1999;103:401-6.
- Cesareo, R., et al., 2010. Strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis treatment: a critical appraisal. *Int. J. Womens Health* 2, 1–6.
- Chan MF, Dowsett M, Folkard E. Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk Population Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(5):900–905.
- Chen JL, Guo YL, Tsai PJ, Su LF. Use of inhalable Cr(VI) exposures to characterize urinary chromium concentrations in plating industry workers. *J Occup Health* 2002;44:46 – 52.
- Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim SH, Lee KW, Kim T. The relationship between blood mercury level and osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause.* 2012 May;19(5):576-81.
- Clarkson PM, Haymes EM. Exercise and mineral status of athletes: calcium, magnesium, phosphorus, and iron. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 Jun;27(6):831-43.
- Clemons M, Goss P. Estrogens and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001;344:276 – 85.
- Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58: 176–180.
- Cold S, Hansen S, Overvad C, Rose C. A woman's build and risk of breast cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:1163–74.
- Collery P, Shtemenko N, Bourleaud M, Etienne JC, Maymard L, Loriguet P. Supplementation by rhenium compounds instead of iron compounds during the treatment by erythropoietin of anemia in cancer patients. In: Cser MA, László IS, Étienne J-C, Maymard Y, Centeno JA, Khassanova L, Collery P (eds) *Metals in biology and medicine.* 2004. John Libbey & Comp. Ltd., England, Paris, pp 534–537
- Combs GF. Geological impacts on nutrition In: Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U, Smedley P (eds) *Essentials of Medical Geology, Impacts of the Natural Environment on Public Health.* 2005. Elsevier Acad. Press, pp 162–177
- Conrad ME, Umbreit JN, Moore EG, Hainsworth LN, Porubcin M, Simovich MJ. Separate pathways for cellular uptake of ferric and ferrous iron. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002, 276pp. G767–G774.
- Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS. Endogenous anabolic hormone responses to endurance versus resistance exercise and training in women. *Sports Med.* 2002;32:1 – 22.

- Corbould AM, Bawden MJ, Lavranos TC, Rodgers RJ, Judd SJ. The effect of obesity on the ratio of type 3 17h-hydroxysteroid dehydrogenase mRNA to cytochrome P450 aromatase mRNA in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:165-75.
- Corbould AM, Judd SA, Rogers RJ. Expressions of types 1, 2, and 3 17h-hydroxysteroid dehydrogenase in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. *J Clin Metab Endocrinol.* 1998;83:187-94.
- Cordova A. Effect of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen. *Ann. Nutr. Metab.*1998; 42: pp. 274–282.
- Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: an age-old debate. *Hypertension.* 2008;51:952-959.
- Craig Steinmaus and John R. Balmes. Government Laboratory Worker with Lung Cancer: Comparing Risks from Beryllium, Asbestos, and Tobacco Smoke. *Environmental Health Perspectives, 2010*, volume 108, number 10. Division of Occupational and Environmental Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco
- Cupit, M., Larsson, O., de Meeûs, C., Eduljee, G.H., Hutton, M., 2002. Assessment and management of risks arising from exposure to cadmium in fertilisers-II. *Sci. Tot. Environ.* 291, 189–206.
- Daley A, Stokes-Lampard H, Macarthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5).
- Daley AJ, Stokes-Lampard HJ, Macarthur C. Exercise to reduce vasomotor and other menopausal symptoms: a review. *Maturitas.* 2009 Jul 20;63(3):176-80.
- de Boer Jan LM, Ritsema Rob, Sjoerd Piso, van Staden Hans, van den Beld Wilbert. Practical and quality-control aspects of multi-element analysis with quadrupole ICP–MS with special attention to urine and whole blood. *Anal Bioanal Chem,* 2004; 379: 872–880.
- De Souza, M.J., 2003. Menstrual disturbances in athletes: a focus on luteal phase defects. *Med Sci Sports Exerc* 35(9), 1553-63.
- Delves HT. Some clinical aspects of trace-elements, *Ann. Clin. Biochem.*1982;19: 302–306.
- Denenberg, R., 1995. Women, immunity and sexual hormones. *Sidahora* Apr-May, 27-30.
- Deuster PA, Dolev E, Kyle SB, Anderson RA, Shoomaker EB. Magnesium homeostasis during high-intensity anaerobic exercise in men. *J Appl Physiol.* 1987; 62: 545-50.
- Deuster PA, Dolev E, Kyle SB, Anderson RA, Shoomaker EB. Magnesium homeostasis during high-intensity anaerobic exercise in men. *J Appl Physiol* 1987; 62: 545-50.)
- Devís, J. La educación física, el deporte y la salud en el siglo XXI. 2001. Ed. Marfil, S.A. Alicante.
- Devlin, T.M., 1988. *Bioquímica* (2nd ed.). Reverté, S.A., Barcelona.

- Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007. 167: 879–885.
- Di Monaco M, DiMonaco R, Manca M, Cavanna A. Handgrip strength is a independent predictor of distal radius bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Rheumatol.* 2000, 19:473e476.
- Díaz B. Bioquímica básica de las hormonas esteroideas: Biología y clínica del cáncer. *Biocáncer* 2, (2004).
- Dinnen S, Alzaid A, Miles J. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 1993;92:2283–2290.
- Divekar, S.D.. The role of calcium in the activation of estrogen receptor-alpha. *Cancer Res.* 2011 71, 1658–1668.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25- dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008 168(12): 1340–1349.
- Domingo JL, Gómez M, Colomina MT. Oral silicon supplementation: an effective therapy for preventing oral aluminum absorption and retention in mammals. *Nutr Rev.* 2011 Jan;69(1):41-51.
- Domingo JL. Aluminum and other metals in Alzheimer's disease: a review of potential therapy with chelating agents. *J Alzheimers Dis.* 2006;10:331–341.
- Doriot N, Wang X. Effects of age and gender on maximum voluntary range of motion of the upper body joints. *Ergonomics.* 2006. 49 (3), 269-281.
- Dorris J, Atieh BH, Gupta RC. Cadmium uptake by radishes from soil contaminated with nickel-cadmium batteries: toxicity and safety considerations. *Toxicol. Mech. Methods* 2002; 12: 265–276.
- Drasch G, Horvart M, Stoeppler M. Mercury. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M (eds) *Elements and their compounds in the environment.* 2004. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 931–1005
- Dreosti IE. Magnesium status and health. *Nutr Rev* 1995; 53: S23-S27. 6.
- Duda M, Pasternak K. Lithium – its role and meaning in psychiatry, the mechanisms of action and the side effects. *J Elementology.* 2003, 8:185–198.
- Durlach, J. Cardiovasoprotective foods and nutrients: Possible importance of magnesium intake. *Magenesium Research,* 1999;12:57-61.
- Edwardson JA, Moore PB, Ferrier IN. Effect of silicon on gastrointestinal absorption of aluminum. *Lancet.* 1993; 342:211–212
- Eggermont LH, Swaab DF, Hol EM, Scherder EJ. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 802–804.

- Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:606–16.
- Escanero J. Minerales: Elementos traza. En Cocho JA, Escanero JF, Gozález Buitrago JM. Elementos traza: Aspectos Bioquímicos, analíticos y clínicos. SEQC, 1998. 1: 11-14.
- Esparza JL, Gomez M, Nogues MR, Paternain JL, Mallol J, Domingo JL. Melatonin reduces oxidative stress and increases gene expression in the cerebral cortex and cerebellum of aluminum exposed-rats. *J Pineal Res.* 2005;39:129–136.
- Esparza JL, Gomez M, Romeu M, et al. Aluminum-induced pro-oxidant effects in rats: protective role of exogenous melatonin. *J Pineal Res.* 2003;35:32–39.
- Evan RS. Aromatization of androgens in women: current concepts and findings. *Fertility and Sterility.* 2002. 77(4), 6-10.
- Exley C, Esiri MM. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminum in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:877–879.
- Exley C, Korchazhkina O, Job D, Strekopytov S, Polwart A, Crome P. Non-invasive therapy to reduce the body burden of aluminum in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006; 10:17–24.
- Exley C. The pro-oxidant activity of aluminum. *Free Radic Biol Med.* 2004;36:380–387.
- Ezzati M, López AD, Rodgers A. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-1360.
- Nielsen FH, Lukaski HC. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnesium Research.* 2006; 19 (3): 180-9.
- Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol.* 2003;95:2591–2597.
- Flaten TP. Aluminum as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull.* 2001;55:187–196.
- Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation.* 2005. 112, 674-682.
- Forrest KY, Zmuda J, Cauley J. Patterns and correlates of muscle strength loss in older women. *Gerontology.* 2007;53:140-7.
- Fragkaki AG, Angelis YS, Koupparis M, Tsantili-Kakoulidou A, Kokotos G, Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids.* 2009. 172–197.
- Friedenreich C, Neilson HK, Woolcott CG, Wang Q. Mediators and moderators of the effects of a year-long exercise intervention on endogenous sex hormones in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2011, 22:1365–1373

- Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr.* 2002;132(11 suppl):3456S–3464S.
- Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:180–4.
- Frisardi V, Solfrizzi V, Capurso C. Aluminum in the diet and Alzheimer's disease: from current epidemiology to possible disease-modifying treatment. *J Alzheimers Dis.* 2010;20:17–30.
- Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1974 185, 949-51.
- Furuya E, Maezawa M, Nishikaze O. 17-KS sulfate as a biomarker in psychosocial stress. *Rinsho Byori.* 1998 46(6), 529-37.
- Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicology Letters.* 2010;198: 49–55.
- Gál J, Hursthouse A, Tatner P, Stewart F, Welton R. Cobalt and secondary poisoning in the terrestrial food chain: data review and research gaps to support risk assessment. *Environ Int.* 2008 Aug;34(6):821-38.
- Galanis A, Karapetsas A, Sandaltzopoulos R. Metal-induced carcinogenesis, oxidative stress and hypoxia signalling. *Mutat Res.* 2009 Mar 31;674(1-2):31-5.
- Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA. Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol.* 2007 Feb;36(1):228-35
- Galland L. Magnesium and immune function: an overview. *Magnesium.* 1988; 7: 290–299.
- Gallichio VS. Lithium effects in virus, blood cell effects and signal transduction pathways. 4th Intern Symp Trace Elements in Human. New Persp. Enthyposis, 2003 Athens, 1:499–502
- Garrick MD, Dolan KG. An expression system for a transporter of iron and other metals. *Methods Mol Biol.* 2002, 196pp. 147–154
- Garrick MD, Kuo HC, Vargas F, Singleton S, Zhao L, Smith JJ. Comparison of mammalian cell lines expressing distinct isoforms of divalent metal transporter 1 in a tetracycline-regulated fashion. *Biochem J.* 2006, 398 pp. 539–546.
- Gauthier E, Fortier I, Courchesne F, Pepin P, Mortimer J, Gauvreau D. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res.* 2000;3:234–246.
- Ghribi O, Herman MM, Forbes MS, DeWitt DA, Savory J. GDNF protects against aluminum-induced apoptosis in rabbits by upregulating Bcl-2 and Bcl-XL and inhibiting mitochondrial Bax translocation. *Neurobiol Dis.* 2001;8:764–773.23.
- Giammarioli S, Mosca M, Sanzini E. Silicon content of Italian mineral waters and its contribution to daily intake. *J Food Sci.* 2005. 70: S509-12.
- Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, de La Gueronniere V, Grandjean H, Vellas B. Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):897–902.

- Giorgianni C, Faranda M, Brecciaroli R, et al. Cognitive disorders among welders exposed to aluminum. *G Ital Med Lav Ergon*. 2003;25:102–103.
- Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007 10(2), 109-20.
- Golf SW, Böhmer D, Nowacki PE. Is magnesium a limiting factor in competitive exercise? A summary of relevant scientific data. In: Golf S, Dralle D, Vecchiet L, eds. *Magnesium 1993*. London: John Libbey, Company, 1994: 209-19. 5.
- Golf SW. Biochemistry of magnesium in man. In: Golf S, Dralle D, Vecchiet L, eds. *Magnesium 1993*. London: John Libbey, Company, 1994: 31-41. 4.
- Golub MS, Germann SL, Han B, Keen CL. Lifelong feeding of a high aluminum diet to mice. *Toxicology*. 2000;50:107–117.
- Gómez M, Esparza JL, Nogués MR, Giralt M, Domingo JL. Prooxidant activity of aluminum in the rat hippocampus: gene expression of antioxidant enzymes after melatonin administration. *Free Radic Biol Med*. 2005;38:104–111.
- Goodman F, Gilman L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (11th ed.). 2006 McGraw-Hill.
- Goto M, Piper HK, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, Cameron IT, Mason JI, Wilson DI, Hanley NA. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. *J Clin Invest*. 2006 116(4), 872-4.
- Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair Reference values. *Forensic Science International*; 2005; 153: 39–44.
- Grandjean P, Nielsen GD, Jorgensen PJ, Hørder. Reference intervals for trace elements in blood: significance of risk factors. *Scand J Clin Lab Invest*. 1992, 52 pp. 321–337.
- Grimsmo J, Arnesen H, Mæhlum S. Changes in cardiorespiratory function in different groups of former and still active male cross-country skiers: a 28–30-year follow-up study. *Scand J Med Sci Sports*. 2005, 20.
- Grochans E, Karakiewicz B, Kozielc T, Brodowska A, Brodowski J, Starczewski A, Laszczyńska M, Noceń I, Grzywacz A, Samochowiec A, Chlubek D. Serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. *Magnes Res*. 2011 Dec;24(4):209-14.
- Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006;147:S50--
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. (11th ed.). 2008 McGraw-Hill Interamericana, México
- Hadji P. *Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis*. *Critical Reviews*. 2009, 69 73–82.
- Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009 119(21): 2765–2771.

- Häkkinen K, Pakarinen A, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Basal concentrations and acute responses of serum hormones and strength development during heavy resistance training in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55(2), B95-105.
- Harper HA, Rodwel VW, Mayes PA. Manual de Química Fisiológica (6ª ed.). Ed. El Manual Moderno. México, 1978.
- Hartwig A. Role of DNA repair inhibition in lead- and cadmium-induced genotoxicity: a review. *Environ Health Perspect* 1994; 102(Suppl 3):45-50.
- Havelock J, Rainey W, Bradshaw K, Carr B. The post-menopausal ovary a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. *Human Reproduction*. 2006 21(1), 309-17.
- Heaney RP, Nordin BE. Calcium effects on phosphorus absorption: implications for the prevention and co-therapy of osteoporosis. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21:239-244.
- Heckman GA, McKelvie RS. [Cardiovascular aging and exercise in healthy older adults](#). *Clin J Sport Med*. 2008 Nov;18(6):479-85.
- Heitland P, Köster HD. Fast, simple and reliable routine determination of 23 elements in urine by ICP-MS. *J Anal At Spectrom* 2004;19:1552- 8.
- Heitland Peter, Köster Helmut D. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica Chimica Acta* 365 (2006) 310 – 318.
- Herrera E. Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas. 1991 2ª Ed. Interamericana.
- Higashi T, Takayama N, Shimada K. Enzymic conversion of 3 α -hydroxy-5 α -steroids and their sulfates to 3-oxo-4 α -steroids for increasing sensitivity in LC-APCI-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2005.39 718-723.
- Hollenberg M, Yang J, Haight TJ, Tager IB. Longitudinal changes in aerobic capacity: implications for concepts of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006. 61A(8), 851-858.
- [Hollins DM, McKinley MA, Williams C, Wiman A, Fillos D, Chapman PS, Madl AK](#). Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Crit Rev Toxicol*. 2009;39 Suppl 1:1-32.
- Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, Harbour RT, Caldwell LM, Creed G. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD000333.
- Hu ZY, Bourreau E, Jung-Testas I, Robel P, Baulieu EE. Neurosteroids: oligodendrocyte mitochondria convert cholesterol to pregnenolone. *Proc Natl Acad Sci*. 1987 USA 84, 8215-9.
- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997, 278:1407-1411.
- IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol, 49. Chromium, nickel and welding. International Agency for research on cancer. 1990. World health organization.

- Ignacio DL, Frankenfeld TG, Fortunato RS, Vaisman M, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP. Body mass regulation by estrogen and physical activity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Apr;53(3):310-7.
- Igwebuike A, Irving BA, Bigelow ML, Short KR, McConnell JP. Lack of Dehydroepiandrosterone Effect on a Combined Endurance and Resistance Exercise Program in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 February; 93(2): 534–538.
- Ikeda M, Ezaki T, Moriguchi J. Levels of calcium, magnesium and zinc in urine among adult women in relation to age with special reference to menopause. *J Nutr Health Aging.* 2007 Sep-Oct;11(5):394-401.
- Irwin ML, Yausi Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS y cols.: Effect of exercise on total and intrabdominal body fat in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 323-30)
- IUPAC. Nomenclature, symbols, units and their usage in spectrochemical analysis- III. Analytical flame spectroscopy and associated non-flame procedures. Rules approved 1975. *Pure & Applied Chemistry* 1976;45:105–20
- Jackson AS, Sui X, Hebert JR, Church TS, Blair SN. Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. *Arch Intern Med.* 2009;169:1–7.
- Jan Koolman Bioquímica: Texto y atlas.2005. Ed. Médica Panamericana.
- Jansen CW, Niebuhr BR, Coussirat DJ, Hawthorne D, Moreno L, Phillip M. Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act.* 2008 Jan;16(1):24-41
- Jiménez P, Valdez RA, Romano MC. Metabolism of steroid hormones by *Taenia solium* and *Taenia crassiceps* cysticerci. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006 99(4-5), 203-8.
- Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011 May 10;283(2-3):65-87
- Jono S, McKee M, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87: e10–e17.
- Jorgensen SE. Principles of pollution abatement. 2000. Pollution abatement for the 21st century. Elsevier,
- Judd H, Fournet N. Changes of ovarian hormonal function with aging. *Exper Gerontology.* 1994, 29, 3-4.
- Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentrations of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39(6): 1020-4.
- Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging.* 2007; 11: 99-110.
- Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham offspring cohort. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(2): 297-307

- Jugdaosingh, R, Anderson SHC, Tucker KL. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr.* 2002. 75: 887-93.
- Kano, K., Yamada, Y., Arisaka, O. Urinary 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroid sulfates in normal children and in children with atopic dermatitis or renal disease. *Rinsho Byori. Jap J Clin Pathol.* 2001, 49, 807-12.
- Karakelides H, Sreekumaran Nair K. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr Top Dev Biol.* 2005, 68:123–148.
- Karovic O, Tonazzini I, Rebola N, Edströmb E, Lövdahl C, Fredholm B, Daré E. Toxic effects of cobalt in primary cultures of mouse astrocytes. Similarities with hypoxia and role of HIF-1 α . *Biochemical Pharmacology*, 2007; 73: 694 – 708.
- Kawabe N, Suzuki M, Machida K, Shiota M. Magnesium metabolism after a full-marathon race. *Jap J Phys Fitness Sports Med* 1998; 47: 221-30.)
- Kawahara M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *J Alzheimers Dis.* 2005;8:171–182.
- Kaye SA, Folsom AR, Soler JT, Prineas RJ, Potter JD. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. *Int J Epidemiol.* 1991;20:151-6.
- Key T, Appleby P, Barnes I. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606–616.
- Khaled S., J.F. Brun, J.P. Micallef et al., Serum zinc and blood rheology in sportsmen (football players). *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 1997;17:pp. 47–58.
- Khan M, Kuiper JH, Richardson JB. The exercise-related rise in plasma cobalt levels after metal-on-metal hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2008 Sep;90(9):1152-7.
- Khosla S, Melton IJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 83:2266-2274.
- Kim J, Gherasim C, Banerjee R. [Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone.](#) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 23;105(38):14551-4
- Kim Y, Lee BK. Iron deficiency increases blood manganese level in the Korean general population according to KNHANES 2008. *Neurotoxicology.* 2011,32 pp. 247–254
- Knobil E. Patterns of hormonal signals and hormone action. *N Engl J Med.* 1981 305(26), 1582-3.
- [Kossman DA, Williams NI, Domchek SM, Kurzer MS, Stopfer JE, Schmitz KH. Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. J Appl Physiol. 2011 Dec;111\(6\):1687-93.](#)
- Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 2005, 35(4), 339-61.

- Krajinski T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultures bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007. 195: 125–131.
- Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, et al. Human health risk assessment for aluminum, aluminum oxide, and aluminum hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10:1–269.
- Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Science of The Total Environment*. 1996, 204,2, 26,147-160
- Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Prog Brain Res*. 2010;182:97-148.
- Labrie F, Bélanger A, Bélanger P, Bérubé R, Martel C, Cusan L, Gómez J, Candas B, Castiel I, Chaussade V, Deloche C, Leclaire J. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006,99(4-5), 182-8.
- Labrie F, Bélanger A, Luu-The V, Labrie C, Simard J, Cusan L, Gómez JL, Candas B. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues. *Steroids*. 1998, 63(5-6), 322-8.
- Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Labrie C, Simard J, Breton R, Bélanger A. The key role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in sex steroid biology. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1994a, 104(1), 103-11.
- Labrie F, Simard J, Luu-The V, Pelletier G, Belghmi K, Bélanger A. Structure, regulation and role of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase and aromatase enzymes in the formation of sex steroids in classical and peripheral intracrine Tissues. 1994b, Bailliére's Clinical Endocrinology and Metabolism 8(2), 451-74.
- Laires MJ, Monteiro C. Magnesium Status: Influence on the regulation of exercise-induced oxidative stress and immune function in athletes. In: Rayssiguier Y, Mazur A, Durlach J, eds. *Advances in Magnesium Research: Nutrition and Health*. London: John Libbey, Company, 2001: 433-41.
- Lamberts SW, van den Beld AW, Van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997; 278(5337): 419-24
- Landers KA, Hunter GR, Wetzstein CJ, Bamman MM, Weinsier RL. The interrelationship among muscle mass, strength, and the ability to perform physical tasks of daily living in younger and older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:B443-8.
- Lang IA, Scarlett A, Guralnik JM, Depledge MH, Melzer D, Galloway TS. Age-related impairments of mobility associated with cobalt and other heavy metals: data from NHANES 1999-2004. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(6):402-9.
- Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, Van Bockxmeer FM, Xiao J, Greenop KR, Almeida OP. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease – a randomized trial. *JAMA*. 2008; 300: 1027–1037.

- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR. Blood pressure and the global burden of disease 2000. 1. Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens*. 2006;24:413-422.
- Le Bail JC, Lotfi H, Charles L, Pépin D, Habrioux G. Conversion of dehydroepiandrosterone sulfate at physiological plasma concentration into estrogens in MCF-7 cells. *Steroids*. 2002, 67(13-14), 1057-64.
- Leder BZ, Catlin DH, Longcope C, Ahrens B, Schoenfeld DA, Finkelstein JS. Metabolism of orally administered androstenedione in young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86(8), 3654-8.
- Lee BK, Kim Y. Effects of menopause on blood manganese levels in women: Analysis of 2008-2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Neurotoxicology*. 2012 Jun;33(3):401-5.
- Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, De Casson F, Mathieu F, Chappard D, Audran M. Osteoporosis in Men: A Potential Role for the Sex Hormone Binding Globulin. *Bone*, 29 (2001) 90-95.
- Leite RD, Prestes J, Pereira GB, Shiguemoto GE, Perez SE. Menopause: highlighting the effects of resistance training. *Int J Sports Med*. 2010 Nov;31(11):761-7.
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JL, Uzel G, Su H. Signaling role for Mg²⁺ revealed by immunodeficiency due to loss of MagT1. *Nature*. 2011 July 27; 475(7357): 471–476.
- Li S, Lanuza D, Gulanick M, Penckofer S, Holm K. Perimenopause: the transition into menopause. *Health Care Women Int*. 1996 Jul-Aug;17(4):293-306.
- Li X, Ycaza J, Blumberg B. The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;127:9--15.
- Li YH. A compendium of geochemistry: From solar nebula to the human brain. 2000. Princeton Univ Press, Princeton, Oxford.
- Liedtke S, Schmidt ME, Vrieling A, Lukanova A, Becker S, Kaaks R, Zaineddin AK, Buck K, Benner A, Chang-Claude J, Steindorf K. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity*. 2012 May;20(5):1088-95.
- Lin JY, Chung SY, Lin MC, Cheng FC. Effects of magnesium sulfate on energy metabolites and glutamate in the cortex during focal cerebral ischemia and reperfusion in the gerbil monitored by a dual-probe microdialysis technique. *Life Sci* 2002; 71:803–811.
- Liu L, Borowski G, Rose LI. Hypomagnesemia in a tennis player. *Phys Sportsmed*. 1983; 11: 79-80.
- Llerena F, Maynar M, Barrientos G, Palomo R, Robles MC, Caballero MJ. Comparison of urine toxic metals concentrations in athletes and in sedentary subjects living in the same area of Extremadura (Spain). *Eur J Appl Physiol*. 2012 Aug;112(8):3027-31. Epub 2011 Dec 17.
- Longcope C. Hormone dynamics at the menopause. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 592: 21-30. Discussion 44-51.

- López García-Franco A, Coutado Méndez A, Gutiérrez Teira B, Botija Yagüe P. Tratamiento de la menopausia sintomática. Atención a la mujer. *El médico* 2004; (906): DIX-DXXVIII.
- Lormeau C., Soudan B., D'Herbomez M., Pigny P., Duquesnoy B, Cortet B. *Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis. Bone*, 34 (2004) 933– 939.
- Loutradis D., Beretsos P., Arabatzi E., Anagnostou E., Drakakis P. The role of steroid hormones in ART. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 112 (2008) 1–4.
- Lovejoy JC. The menopause and obesity. *Prim Care Clin Office Pract* 2003; 30: 317-25.
- Lukaski H.C. Micronutrients (magnesium, zinc, and copper): are mineral supplements needed for athletes?. *Int. J. Sport Nutr.*1995; 5 Suppl:pp. S74–S83
- Lukaski H.C., Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Int. J. Clin. Nutr.* 2000; Aug;7(Suppl. 2): pp. 585S–593S.
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB, Sandstead HH. Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low-zinc diet. *Am J Physiol.* 1984; 247: E88-E93.
- Lukaski HC. Magnesium, zinc, and chromium nutrition and athletic performance. *Can J Appl Physiol* 2001; 26 (Suppl): S13-S22. 11.
- Lukaski HC. Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (Suppl): 585S-593S. 9.
- Lukaski HC. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition.* 2004; 20: 632-44.
- Madelenat P, Chuoung T, Driguez P, Belaisch J. The exercising woman: too much or not enough androgens?. *Science & Sports.* 1997 12(1), 46-50.
- Magos L. Physiology and toxicology of mercury. 1997. In: Sigel A, Sigel H (eds) *Metal ions in biological*
- Maltais ML, Desroches J, Dionne IJ. Changes in muscle mass and strength after menopause. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009 Oct-Dec;9(4):186-97.
- Mannello F, Tonti GA, Medda V, Simone P, Darbre PD. Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients. *J Appl Toxicol.* 2011 Apr;31(3):262-9.
- Marie PJ: An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J. Bone Miner. Res.* 1993 8, 607–615.
- Marin RV, Pedrosa MA, Moreira-Pfrimer LD, Matsudo SM, Lazaretti-Castro M. Association between lean mass and handgrip strength with bone mineral density in physically active postmenopausal women. *J Clin Densitom.* 2010 Jan-Mar;13(1):96-101.
- Martell N, Ruiz MD, Vivas F. Menopausia e hipertensión arterial. *Hipertensión* 2002;19(8):351-8 353

- Martyn-St James M, Carroll S. Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis. *J Bone Miner Metab.* 2010 May;28(3):251-67.
- Mastorakos, G., Pavlatou, M., Diamanti-Kandarakis, E., Chrousos, G.P., 2005. Exercise and the stress system. *Hormones (Athens)* 4(2), 73-89.
- Maughan RJ. Role of micronutrients in sport and physical activity. *Br. Med. Bull.* 1999; 55:, pp. 683–690.
- Maynard CJ, Cappai R, Volitakis I. Gender and genetic background effects on brain metal levels in APP transgenic and normal mice: implications for Alzheimer beta-amyloid pathology. *J Inorg Biochem.* 2006;100:952–962.
- Maynard CJ, Cappai R, Volitakis I, et al. Gender and genetic background effects on brain metal levels in APP transgenic and normal mice: implications for Alzheimer beta-amyloid pathology. *J Inorg Biochem.* 2006;100:952–962.
- Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffe creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. *Clin Lab* 2000;46:53–5.
- McArdle W., Katch F., Katch V., *Fundamentos de fisiología del ejercicio. 2004. (2ª Edición).* Editorial Mc Graw Hill.
- McConnell DS, Stanczyk FZ, Sowers MR, Randolph JF Jr, Lasley BL. Menopausal transition stage-specific changes in circulating adrenal androgens. *Menopause.* 2012 Jun;19(6):658-63.
- McDonald R, Keen CL. Iron, zinc and magnesium nutrition and athletic performance. *Sports Med.* 1988; 5: 171- 84. 2.
- Rayssiguier Y, Guezennec CY, Durlach J. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnes Res* 1990; 3: 93-102. 3.
- McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL. Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology.* 1996;46:401–405.
- McLachlan DR, Kruck TP, Lukiw WJ, Krishnan SS. Would decreased aluminum ingestion reduce the incidence of Alzheimer' disease? *CMAJ.* 1991;145:793–804.
- McLachlan DR, Lukiw WJ, Kruck TP. New evidence for an active role of aluminum in Alzheimer' disease. *Can J Neurol Sci.* 1989;16:490–497.
- McNaughton S, Bolton-Smith C, Mishra GD, Jugdaosingh R, Powell JJ. Dietary silicon intake in post-menopausal women. *Br J Nutr.* 2005; 94: 813-7.
- McNaughton S, Bolton-Smith C, Mishra GD, Jugdaosingh R, Powell JJ. Dietary silicon intake in post-menopausal women. *Br J Nutr* 2005; 94: 813-7.
- McTiernan A, Tworoger SS, Rajan KB. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(7):1099–1105.
- McTiernan A, Tworoger SS, Ulrich CM. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res.* 2004;64(8):2923–2928.

- McTiernan A, Wu L, Chen C. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity*. 2006;14(9):1662–1677.
- Meltzer HM, Brantsaeter AL, Borch-Johnsen B, Ellingsen DG, Alexander J, Thomassen Y. Low iron stores are related to higher blood concentrations of manganese, cobalt and cadmium in non-smoking, Norwegian women in the HUNT 2 study. *Environ Res*. 2010;110 pp. 497–504.
- Meludu SC, Nishimuta M, Yoshitake Y, Toyooka F, Kodama N, Kim CS, Maekawa Y, Fukuoka H. Magnesium homeostasis before and after high intensity (anaerobic) exercise. In: Rayssiguier Y, Mazur A, Durlach J, eds. *Advance in Magnesium Research: Nutrition and Health*. London: John Libbey Company, 2001: 443-6.
- Mendelson, C.R., Simpson, E.R., 1987. Regulation of estrogen biosynthesis by human adipose cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 52(3), 169-76.
- Mergler D, Baldwin M. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environ Res*. 1997;73:92–100.
- Metcalf, M.G., Livesey, J.H., 1988. Pregnenediol excretion in fertile women: age-related changes. *J Endocrinol* 119(1), 153-7.
- Milewicz A, Tworowska U, Demissie M Menopausal obesity—myth or fact? *Climateric*. 2001; 4: 273-83.
- Miller, F.H., 1988. Vertical restraints and powerful health insurers: exclusionary conduct masquerading as managed care?. *Law Contemp Probl* 51(2), 195-236.
- Milton AH, Hasan Z, Rahman A, Rahman M. Chronic arsenic poisoning and respiratory effects in Bangladesh. *J Occup Health* 2001;43:136–40.
- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, et al. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Community: I. A study of 46 elements in urine blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 1990;95:89– 105.
- Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlstrom H, Larsson A, et al. (2009) Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 24: 3125–3131.
- Mirzoeva OK. Basal subtype and MAPK/ERK kinase (MEK)-phosphoinositide 3-kinase feedback signaling determine susceptibility of breast cancer cells to MEK inhibition. *Cancer Res*. 2009 69, 565–572.
- Mishra N, Mishra VN, Devanshi. Exercise beyond menopause: Dos and Don'ts. *J Midlife Health*. 2011 Jul;2(2):51-6.
- Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(24):1856–1865.
- Mizushima, S. Dietary magnesium intake and blood pressure: A qualitative overview of the observational studies. *Journal of Human Hypertension* 1998; 12: 447-53
- Molloy DW, Standish TI, Nieboer E, Turnbull JD, Smith SD, Dubois S. Effects of acute exposure to aluminum on cognition in humans. *J Toxicol Environ Health*. 2007;70:2011–2019.

- Momãiloviõ B, Iviãio N. The analysis of human blood molybdenum (Mo6+) with differential pulse anodic stripping voltammetry. 2003.4th Intern Symp trace elements in human: New perspectives. Entypossis, Athens, pp 1339–1349
- Momãiloviõ B. Manganese whole body retention and the gastrointestinal transit time of the women in their reproductive age are intensively related to the ferritin status. 22 Workshop, Macro and Trace Elements, Jena, 2004. 2:1715–1722.
- Monnikhof E, Velthuis MJ, Peeters P, Twisk JW, Schuit AJ. Effect of Exercise on Postmenopausal Sex Hormone Levels and Role of Body Fat: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2009, 27-27.
- Monteiro CP, Santa Clara H, Raposo MF, Goncalves A Limão F, Lares MJ, Rayssiguier Y, Mazur A, Coudray C, Nielsen HF, Lukaski FG, Gueux E, Feillet Coudray C, Bicho M. Effect of exercise intensity and training on magnesium status. *Magnes Res*. 2004; 17: 231.
- Mooren FC, Golf SW, Lechtermann A, Volker K (2005) Alterations of ionized Mg²⁺ in human blood after exercise. *Life Sci* 77:1211– 1225.
- Morales-Miranda A, cols. *Las hormonas esteroideas y el pãncreas*. Revista de Investigación Clínica 59 (2007) 124-129.
- Morris, F.L., Payne, W.R., Wark, J.D., 1999. Prospective decrease in progesterone concentrations in female lightweight rowers during the competition season compared with the off season: a controlled study examining weight loss and intensive exercise. *Br J Sports Med* 33(6), 417-22.
- Morris, F.L., Wark, J.D., 2001. An effective, economic way of monitoring menstrual cycle hormones in at risk female athletes". *Med Sci Sports Exerce* 33(1), 9-14.
- Morss GM, Jordan AN, Skinner JS, Dunn AI, Church TS, Earnest CP y cols.: Dose response to exercise in women aged 45- 75 years: design and rationale. *Med Sports Exerc* 2004; 36: 336-44
- Mosconi L, Herholz K, Prohovnik I, Nacmias B, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Bracco L, Sorbi S, Pupi A. Metabolic interaction between ApoE genotype and onset age in Alzheimer's disease: implications for brain reserve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 15–23.
- Mueck, A., Seeger, H. Breast cancer: are oestrogen metabolites carcinogenic?. *Maturitas*. 2007 57(1), 42-46.
- Mueck, A.O., Seeger, H., Lippert, T.H. Estradiol metabolism and malignant disease. *Maturitas*. 2002 43(1), 1-10.
- Muldoon LB, Salamone LM, Cauley JA, Allen L. Effect of bone mineral density changes on blood lead levels in peri-menopausal women. *Am J Epidemiol*. 1997, 145 (Suppl.) p. S21.
- Munck, A., Guyre, P.M., 1986. Glucocorticoid physiology, pharmacology and stress. *Adv Exp Med Biol* 196, 81-96.
- Munno De G, Geday MA, Medaglia M, Anastassopoulou J, Theophanides T (1996) Manganese and cobalt cytosine (Cyt) and 1-methylcytosine (1-Mecyt) complexes. In: Collery Ph, Corbella J, Dominnggo JL, Etienne J-C, Llobet JM (eds) *Metal ions in biology and medicine* 4, Libbey Eurotext, Paris, pp 3–5

- Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal post-menopausal women. *J Int Med Res.* 2007 Sep-Oct;35(5):692-5.
- Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1997. 60: 73–79.
- Narasaka, T., Moriya, T., Endoh, M., Suzuki, T., Shizawa, S., Mizokami, Y., Matsuoka, T., Sasano, H., 2000. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the human liver. *Endocr J* 47(6), 697-705.
- Nasolodin VV, Gladkikh IP. Manganese provision in trained and untrained schoolchildren and student in different seasons. *Gig. Sanit.* 2007;1:59–61.
- Navas-Acien A, Silbergeld EK, Sharrett R, Calderon-Aranda E, Selvin E, Guallar E. [Metals in urine and peripheral arterial disease](#). *Environ Health Perspect.* 2005 Feb;113(2):164-9.
- Negri AL. Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23): *una nueva hormona con actividad fosfatúrica*. *Nefrología.* 2003. Vol. XXIII. Número 6.
- Nelson ME, Meredith CN, Dawson-Hughes B, Evans WJ: Hormone and bone mineral status in endurance-trained and sedentary postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988, 66:927-933.
- Nelson, L.R., Bulum, S.E., 2001. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 45(3), 116-24.
- Nève J. Elements essentiels et toxiques en trace et ultratrace: quelques définitions et principales propriétés. *Nouvelles de la Science et des Technologies* 1990; 8: 11-16.
- Newcomb PA, Klein R, Klein BER. Association of dietary and lifestyle factors with sex hormones in postmenopausal women. *Epidemiology.* 1995;6:318-21.
- Newhouse IJ, Finstad EW. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin J Sport Med.* 2000; 10: 195-200. 8.
- Nickening G, Baumer AT, Grohe C, Stefan K, Stenlow K, Rosenkran S. Estrogen modulates AT₁ receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation.* 1998; 97:2197-201.
- Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Madsen F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T, Incidence of allergic contact sensitization in Danish adults between 1990 and 1998; the Copenhagen Allergy Study, Denmark. *Br. J. Dermatol.* 2000.147, 487–492.
- Nishikaze, O., 1993. Distortion of adaptation-wear & tear and repair & recovery-17-KS-sulfates and stress in humans. *J UOEH* 15(3), 183-208.
- Nishikaze, O., 1994. Stress and adaptation in humans--aging, illness, psychosocial stress. *Rinsho Byori* 42(4), 321-30.
- Nishikaze, O., Furuya, E., 1998. Stress and anticortisol-17-ketosteroid sulfate conjugate as a biomarker in tissue repair and recovery. *J UOEH* 20(4), 273-95.

- Nishikaze, O., Furuya, E., 2000. Coping with stress in the elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 37(1), 68-73.
- Nuck, B.A., Lucky, A.W., 1987. Epitestosterone: a potential new antiandrogen. *J Invest Dermatol* 89, 209-11.
- Nuviala RJ, Lapieza MG, Bernal E. Magnesium, zinc, and copper status in women involved in different sports. *Int J Sport Nutr.* 1999; 9: 295-309.
- Palacios C. The role of nutrients in bone health, from A to Z. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006;46:621-28
- Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C. The associations of Fibroblast Growth Factor 23 and uncarboxylated Matrix Gla Protein with mortality in coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med.* 2010. 152: 640-648.
- coronary artery disease: The Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 152: 640-648.
- Parrilla JJ. Anticoncepción en la perimenopausia. En: *El Climaterio*. Ed. Navarro J. y col. Masson S.A. Barcelona.1999:129-141
- Parsons PJ, Barbosa F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. *Spectrochimica Acta*, 2007; Part B 62: 992-1003.
- Peganova S, Edlet K. Zinc. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2004. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 1203-1239.
- Pérez Llamas F.; Garaulet Aza M.; Gil Hernández A.; Zamora Navarro S. En *Tratado de Nutrición*; Gil Hernández A. 2005. Edt. Acción Médica. 1.27: pp 897-925
- Pérez-de-Heredia F, Sánchez J, Priego T, Nicolás F, Portillo M, Palou A, Zamora S, Garaulet M. Adiponectin is involved in the protective effect of DHEA against metabolic risk in aged rats. *Steroids* 2008; 73(11):1128-1136
- Piédrola, G. *Medicina preventiva y salud pública*.2003. Ed Masson S.A. Barcelona.
- Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF: Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993, 15:17-35.
- Plumlee GS, Ziegler TL. The medical geochemistry of dusts, soils, and other earth materials. *Treatise on geochemistry*. 2003. 9:263-310)
- Polizzi S, Pira E, Ferrara M, et al. Neurotoxic effects of aluminum among foundry workers and Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*. 2002;23:761-774.
- Pollitt E. Iron deficiency and cognitive function. *Annu Rev Nutr.* 1993. 13: 521-537.
- Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone*. 2004,35, 583-588.
- Powell JJ, McNaughton SA, Jugdaohsingh R. A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Br J Nutr.* 2005;94(5):804-812.
- Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL, Herb RA. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1993. 265: H2094-H2098.
- Prasad AS. [Impact of the discovery of human zinc deficiency on health](#). *J Am Coll Nutr.* 2009 Jun;28(3):257-65.

- Pratico D, Uryu K, Sung S, Tang S, Trojanowski JQ, Lee VM. Aluminum modulates brain amyloidosis through oxidative stress in APP transgenic mice. *FASEB J*. 2002;16:1138–1140.
- Pratt MD, Belsito, DV, Deleo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Rietschel RL, Sasseville D, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS, Zug K. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001–2002 study period. *Dermatitis*. 2004. 15, 176–183.
- Pratt, M.D., Belsito, D.V., Deleo, V.A., Fowler Jr., J.F., Fransway, A.F., Maibach, H.I., Marks, J.G., Mathias, C.G., Rietschel, R.L., Sasseville, D., Sherertz, E.F., Storrs, F.J., Taylor, J.S., Zug, K., 2004. North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001–2002 study period. *Dermatitis*
- Price C, Joshua R. Langford and Frank A. Liporace. Essential Nutrients for Bone Health and a Review of their Availability in the Average North American Diet. *The Open Orthopaedics Journal*, 2012, 6, 143-149
- Rappelli A: Hypertension and obesity after the menopause. *J Hypertens* 2000; 20 (Supl. 2): S26-8
- Ratiani L, Khorava M, Dgebuadze M, Zhvania N, Sanikidze T. The role of estrogens in pathogenesis of age-related arterial hypertension. *Georgian Med News*. 2012 Jul;(208-209):71-6.
- Rayssiguier Y, Guezennec CY, Durlach J. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnes Res*. 1990; 3: 93-102. 3.
- Rebuffé-Scrive M, Lundholm K, Bjorntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 1985;15:267–271.
- Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RP, Powell JJ. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *J Inorg Biochem*. 1999;76:141–147.
- Reimann C, de Caritat P. Chemical elements in the environment. 1998. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Rickenlund, A., Thoren, M., Carlstrom, K., Von Schoultz, B., Hirschberg, A.L., 2004. Diurnal profiles of testosterone and pituitary hormones suggest different mechanisms for menstrual disturbances in endurance athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 89(2), 702-7.
- Rifat SL, Eastwood MR, McLachlan DR, Corey PN. Effect of exposure of miners to aluminum powder. *Lancet*. 1990; 336:1162–1165.
- Ríos M, Fluiters E, Larrañaga A, Mantiñán B, García-Mayor RV. Trends of overweight and obese children from Northwestern Spain over a twenty-year period. *Ob Metab*. 2010;6:76--9.
- Rivera-Mancía S, Pérez-Neri I, Ríos C, Tristán-López L, Rivera-Espinosa L, Montes S. The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chemico-Biological Interactions* 186 (2010) 184–199.
- Rivero, J.J., 2002. Determinación de esteroides anabólicos y cortico-suprarrenales en fluidos biológicos. Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura.

- Rodríguez F, Gusi N, Valenzuela A, Nácher S, Nogués J, Marina M. Valoración de la condición física saludable en adultos (I): antecedentes y protocolos de la batería AFISAL-INEFC. *Apunts, educación física y deportes*. 1998 N2 52,1998, 54-75.
- Rodríguez Tuya I., E. Pinilla Gil, M. Maynar Mariño, RM García-Moncó Carra y A. Sánchez Misiego (1995). "Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals". *Eur. J. Appl. Physiol*. 1996; 73 pp. 299–303,
- Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing*. 1999;28(2):205–209.
- Roig JL, Fuentes S, Colomina MT, Vicens P, Domingo JL. Aluminum, restraint stress and aging: behavioral effects in rats after 1 and 2 years of aluminum exposure. *Toxicology*. 2006;218:112–124.
- Romanowicz-Makowska H, Forma E, Bryś M, Krajewska WM, Smolarz B. Concentration of cadmium, nickel and aluminium in female breast cancer. *Pol J Pathol*. 2011 Dec;62(4):257-61.
- Rondeau V, Commenges D, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2000;152(1):59–66.
- Rondeau V, Jacqmin-Gadda H, Commenges D, Dartigues JF. Aluminum in drinking water and cognitive decline in elderly subjects: the Paquid cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(3):288–190.
- Rondeau V. A review of epidemiologic studies on aluminum and silica in relation to Alzheimer's disease and associated disorders. *Rev Environ Health*. 2002;17:107–121.
- Rone M., Fan J., Papadopoulos V. *Cholesterol transport in steroid biosynthesis: Role of protein-protein interactions and implications in disease status*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1791 (2009) 646–658.
- Rosano C, Venkatraman VK, Guralnik J, Newman AB, Glynn NW, Launer L, Taylor CA, Williamson J, Studenski S, Pahor M, Aizenstein H. Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010; 65: 639–647.
- Rosen CJ, Glowacki J, Craig W. [Sex steroids, the insulin-like growth factor regulatory system, and aging: implications for the management of older postmenopausal women](#). *J Nutr Health Aging*. 1998;2(1):39-44.
- Rossmann MD (2004) Beryllium. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 575–586
- Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR Jr, Jackson AW, Sjöström M, Blair SN. [Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study](#). *BMJ*. 2008 Jul 1;337:a439
- Saleh MA, Ewane E, Jones J, Wilson BL. Chemical Evaluation of Commercial Bottled Drinking Water from Egypt. *J Food Comp Anal*. 2001;14(2):127–152.

- Samaras K, Spector TD, Nguyen TV. Independent factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82: 781-5)
- Samuel S. C. Yen, Robert B. Jaffe, Robert L. Barbieri. Endocrinología de la reproducción: Fisiología, fisiopatología y manejo clínico. Ed. Médica Panamericana, 30/06/2001
- Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors. *Science of the Total Environment.* 2010.408;1014–1020.
- Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW, Dayal HH, Chen XC, Li JS, Zhao F, Yang JJ. Effects of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 68: 470S–475S.
- Sandstead HH, Smith, JC. Deliberations and evaluations of approaches, endpoints and paradigms for determining zinc dietary recommendations. *J. Nutr.* 1996,126: 2410S–2418S.
- Sandstead HH. Causes of iron and zinc deficiencies and their effects on brain. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2S Suppl):347S-349S.
- Sandstead HH. Is zinc deficiency a public health problem? *Nutrition.* 1995, 11: 87–92.
- Sandstead, H. H. & Smith, J. C., Jr. (1996) Deliberations and evaluations of approaches, endpoints and paradigms for determining zinc dietary recommendations. *J. Nutr.* 126: 2410S–2418S.
- Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, Edwards WD, Gregoire J. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlates with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol.* 1998. 31:126–133.
- Sapolsky, R.M., Romero, L.M., Munck, A.U., 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 21(1), 55-89.
- Sardesai VM. Molybdenum: an essential trace element. *Nutr Clin Pract* 1993; 8: 277-81.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta*, 2000; 294:1–26
- Sarrel PM, Lufkin EG, Oursler MJ. Estrogen actions in arteries, bone and brain. *Sci Med.* 1994; 1: 44-53.
- Satarug, S., Garrett, S.H., Sens, M.A., Sens, D.A., 2010. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ. Health Perspect.* 118, 182–190.
- Satarug, S., Nishijo, M., Lasker, J.M., Edwards, R.J., Moore, M.R., 2006. Kidney dysfunction and hypertension: role for cadmium, p450 and heme oxygenases? *Tohoku. J. Exp. Med.* 208, 179–202.
- Savory J, Herman MM, Ghribi O. Mechanisms of aluminum-induced neurodegeneration in animals: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2006;10:135–144.

- Savory J, Huang Y, Herman MM, Reyes MR, Wills MR. Tau immunoreactivity associated with aluminum maltolate-induced neurofibrillary degeneration in rabbits. *Brain Res.* 1995;669:325–329.
- Savory J, Wills MR. Trace metals: essential nutrients or toxins. *Clin Chem.* 1992 Aug;38(8B Pt 2):1565-73
- Schäfer U. Manganese. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepler M (eds) Elements and their compounds in the environment, 2nd ed., 2004. Wiley-VCH, Weinheim, pp 901–930.
- Schlüssel MM, dos Anjos LA, de Vasconcellos MT, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr.* 2008 Aug;27(4):601-7. Epub 2008 Jun 10.
- Schmitz KH, Lin H, Sammel MD. Association of physical activity with reproductive hormones: the Penn Ovarian Aging Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(10): 2042–2047.
- Schroeder HA, Nason AP. Trace Element analysis in *Clinical Chemistry*, 1971; 17: 461-474.
- Schunkert H, Danser AH, Hense HW, Derky FH, Kurzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation.* 1997;95:39-45.
- Seiichiro Himeno, Takahiro Yanagiya, Hitomi Fujishiro. The role of zinc transporters in
- Seo SW, Im K, Lee JM, Kim ST, Ahn HJ, Go SM, Kim SH, Na DL. Effects of demographic factors on cortical thickness in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011; 32: 200–209.
- Shcherbatykh I, Carpenter DO. The role of metals in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2007;11: 191–205.
- Shenkin A. Clinical aspects of vitamin and trace element metabolism. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1988 Oct;2(4):765-98
- Shukla D, Saxena S, Jayamurthy P, Sairam M, Singh M, Jain SK, Bansal A, Ilavazaghan G. Hypoxic preconditioning with cobalt attenuates hypobaric hypoxia-induced oxidative damage in rat lungs. *High Alt Med Biol.* 2009 Spring;10(1):57-69.
- Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, Harada N, Isshiki M. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol.* 2009. 20(7):1504–1512.
- Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ Res.* 1988. 47, pp. 79–94.
- Sinaki M, Fitzpatrick LA, Ritchie CK. Site-specificity of bone mineral density and muscle strength in women: job-related physical activity. *Am J Phys Med Rehabil.* 1998, 77(6).
- Singh M, Su C. Progesterone and neuroprotection. *Horm Behav.* 2012 Jun 23.
- Skotnicki AB. Effect of lithium ions on immune reactivity. In: Vohora SB, Dobrowolski JW (eds) New horizons of health aspects of elements. 1990. Jamia Hamdard University, New Delhi, pp 23–35.
- Sojka JE, Weaver CM. *Nutr Rev.* 1995 Mar;53(3):71-4.

- Soules MR, Sherman R, Parrot E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001, 76: 874-878.
- Sowers MF, Zheng H, McConnell D, Nan B, Karvonen CA, Randolph JF. Testosterone, sex hormone-binding globulin and free androgen index among adult women: chronological and ovarian aging. *Human Reprod*. 2009, 24:2279-2285.
- Spencer JB, Klein M, Kumar A, Azziz R. The age-associated decline of androgens in reproductive age and menopausal black and white women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92: 4730-4733.
- Spina RJ. Cardiovascular adaptations to endurance exercise training in older men and women. *Exerc Sport Sci Rev*. 1999;27:317-332.
- Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R.. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* .1989;3:427-433.
- Stárka, L., Bicíková, M., Hampl, R., 1989. Epitestosterone—an endogenous antiandrogen?. *J Steroid Biochem* 33(5), 1019-21.
- Sten, T., Bichlmaier, I., Kuuranne, T., Leinonen, A., Yli-Kauhaluoma, J., Finel, M., 2009. UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 2B7 and UGT2B17 display converse specificity in testosterone and epitestosterone glucuronidation, whereas UGT2A1 conjugates both androgens similarly. *Drug Metab Dispos* 37(2), 417-23.
- Sternfeld B, Dugan S. Physical activity and health during the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2011 Sep;38(3):537-66.
- Strahm, E., Sottas, P.E., Schweizer, C., Saugy, M., Dvorak, J., Saudan, C., 2009. Steroid profiles of professional soccer players: an international comparative study. *Br J Sports Med*
- Strong MJ. Aluminum neurotoxicity: an experimental approach to the induction of neurofilamentous inclusions. *J Neurol Sci*. 1994;124(Suppl):S20-S26.
- Sunderman Jr. FW. Nickel. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppeler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2004. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 841-865.
- Symanski E, Hertz PI. Blood lead levels in relation to menopause, smoking, and pregnancy history. *Am J Epidemiol*. 1995. 141 , pp. 1047-1058.
- Szutowicz A. Aluminum, NO, and nerve growth factor neurotoxicity in cholinergic neurons. *J Neurosci Res*. 2001;66:1009- 1018.
- Talio MC, Luconi MO, Masi A, Fernández LP. Cadmium monitoring in saliva and urine as indicator of smoking addiction. *Science of The Total Environment, Volume 408, Issue 16, 15 July 2010, Pages 3125-3132*.
- Talio MC, Luconi MO, Masi A, Fernández LP. Cadmium [monitoring in saliva and urine as indicator of smoking addiction](#). *Science of The Total Environment, Volume 408, Issue 16, 15 July 2010, Pages 3125-3132*.
- Telang NT, Suto A, Wong GY, Osborne MP, Bradlow HL. Induction by estrogen metabolite 16 α -hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:634-8.

- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(3): 519–530.
- Tetsuka M., Hillier S. *Differential regulation of aromatase and androgen receptor in granulosa cells*. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 61, (1997) 233-239.
- The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:606-16.
- Timón, R., Maynar, M., Muñoz, D., Olcina, G.J., Caballero, M.J., Maynar, J.I., 2007. Variations in urine excretion of steroid hormones after an acute session and after a 4-week programme of strength training. *Eur J Appl Physiol* 99, 65-71.
- Tominaga T, Suzuki H, Ogata Y, Matsukawa S, Saruta T. The role of sex hormones and sodium intake in postmenopausal hypertension. *J Human Hypertens*. 1991;5:495-500.
- Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M, Nasti A, Ferrara C, Di Spiezio Sardo A. Modificazioni dei livelli sierici di leptina in menopausa. *Minerva Ginecol*. 2001; 53: 193-8.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G (2005) Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation* 112: 2627–2633
- Torrens JI, Sutton K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M, Santoro N. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in midlife women. *Menopause*. 2009, 16:257-264.
- Toth MJ, Tchernof A, Sites CK. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes*. 2000; 24: 226-31.
- Traustadottir, T., Bosch, Cantu, T., Matt, K., 2004. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response and recovery from high-intensity exercise in women: effects of aging and fitness. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (7), 3248-54.
- Troke M, Moore AP, Maillardet FJ, Cheek E. A normative database of lumbar spine ranges of motion. *Man Ther*. 2005;10:198-206.32.
- Tsilchorozidou, T., Honour, J.W., Conway, G.S., 2003. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5alpha-reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *J Clin Endocrinol Metab* 88(12), 5907-13.
- Tuck S., Scane A., Fraser W., Diver M., Eastell R., Francis R. *Sex steroids and bone turnover markers in men with symptomatic vertebral fractures*. *Bone*, 43 (2008) 999-1005.
- Tucker KL. Osteoporosis prevention and nutrition. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7:111–17.
- Underwood EJ. Trace elemnt in human and animal the nutrition. New York :Academic Press, 1977.

- Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climateric*. 1999; 2:284-286.
- Vahter M, Berglund M, Akesson A. Toxic metals and the menopause. *J Br Menopause Soc*. 2004. 10pp. 60–64.
- Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam M, Falk-Filippson A, Kavlock R, Marafante E, Cory-Slechta D. [Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology](#). *Environ Res*. 2007 May;104(1):70-84.
- Vainio H, Kaaks R, Bianchini F: Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002, 11 Suppl 2:S94-100.
- Vallee BL, Falkchuc KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews* 1993; 73: 79-118.
- Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;152:514–27
- Van Eenoo, P., Delbeke, F.T., De Jong, F.H., De Backer, P., 2001. Endogenous origin of norandrosterone in female urine: indirect evidence for the production of 19-norsteroids as by products in the conversion from androgen to estrogen. *J of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 78(4), 351-7.
- van Gils CH, Peeters PH, Schoenmakers MC. Physical activity and endogenous sex hormone levels in postmenopausal women: a cross-sectional study in the Prospect-EPIC Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):377–383.
- Van Luu, T., Dufort, I., Pelletier, G., Labrie, F., 2001. Type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase: its role in the formation of androgens in women. *Molecular and Cellular Endocrinology* 171(1-2), 77-82.
- Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). *Cancer Causes Control*. 2001;12(1):47–59.
- Vianna LC, Oliveira RB, Araújo CG. Age-related decline in handgrip strength differs according to gender. *J Strength Cond Res*. 2007 Nov;21(4):1310-4.
- Villareal DT, Holloszy JO. DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006, 291:E1003–E1008.
- Villeco AS, de Aloysio D, Radi D, Sprovieri G, Bargossi AM, Grossi G. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Human Hypertens*. 1997;11:157-62.
- Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, Simonsick EM, Harris TB. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Mar;60(3):324-33.

- Vlc̃ek J, Štemberk V, Koupil P. Serum concentrations and urinary excretion of Mg, Zn and Cu during high intensity exercise in healthy men. *Trace Elem Med.* 1989; 6: 150-3.
- Vogelzangs N, Beekman AT, Milaneschi Y, Bandinelli S, Ferrucci L. Urinary cortisol and six-year risk of all-cause and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4959–4964.
- Walton JR. An aluminum-based rat model for Alzheimer’s disease exhibits oxidative damage, inhibition of PP2A activity, hyperphosphorylated tau, and granulovacuolar degeneration. *J Inorg Biochem.* 2007;101:1275–1284.
- Wang P, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: age related or menopausal related? *Am J Clin Nutr.* 1994; 60: 843-8.
- Warren, M.P., Shantha, S., 2000. The female athlete. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 14(1), 37-53
- Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women’s Health Initiative. *Hypertension.* 2000;36:780-789.
- Weiss EP, Spina RJ, Holloszy JO, Ehsani AA. Gender differences in the decline in aerobic capacity and its physiological determinants during the later decades of life. *J Appl Physiol.* 2006;101:938-44.
- Westmoreland D, Porta S, Bacher H, Knapp M, Spencer K, Merback J, Leitner T. The effect of magnesium supplementation on exercise-induced plasma magnesium shifts and lactic acid accumulation in female youths. *Trace Elem Electro* 2004; 21: 95-8)
- Wetmore JB. The Link Between Estrogen and Fibroblast Growth Factor 23. *Am J Kidney Dis*, 2011, Volume 58(5), p695-696.
- White, P.C., 2006. Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. *J Clin Invest* 116(4), 872-4.
- Wildman RP, Sowers MR. Adiposity and the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):441-54.
- Wilson, J.X., Van Vliet, B.N., West, N.H., 1984. Gonadotropin-releasing hormone increases plasma catecholamines and blood pressure in toads. *Neuroendocrinology* 39(5), 437-41.
- Woods NF, Carr MC, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Increased urinary cortisol levels during the menopausal transition. *Menopause.* 2006 Mar-Apr;13(2):212-21.
- World Health Organization (WHO). Inorganic Lead: Environmental Health Criteria, 1995, vol. 165. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva.
- Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Asahi M, Kuzuya T, Hori M. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med.* 1999. 189: 1699–1706.
- Yasui T., Uemura H., Irahara M., Arai M., Kojimahara N., Okabe R., Ishii Y., Tashiro S., Sato H., *Associations of endogenous sex hormones and sex hormone-binding*

- globulin with lipid profiles in aged Japanese men and women. Clinica Chimica Acta*, 398 (2008) 43–47.
- Yen S, Jaffe R, Barbieri RL. *Endocrinología de la reproducción: Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. Ed. Médica Panamericana. 2001.
- Yokel RA, Ackrill P, Burgess E, et al. Prevention and treatment of aluminum toxicity including chelation therapy: status and research needs. *J Toxicol Environ Health*. 1996;48:667–683.
- Yokel RA, Florence RL. Aluminum bioavailability from the approved food additive leavening agent acidic sodium aluminum phosphate, incorporated into a baked good, is lower than from water. *Toxicology*. 2006;227(1–2):86–93.
- Yokel RA. Aluminum. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2004. 2 ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 635–658.
- Yokel RA. Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2006;10:223–253.
- Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology*. 2000;21:813–828.
- Yoshida M, Hattori H, Ota S, Yoshihara K, Kodama N, Yoshitake Y, Nishimuta M. Molybdenum balance in healthy young Japanese women. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(4):245–52.
- Yumoto S, Kakimi S, Ohsaki A, Ishikawa A. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem*. 2009;103:1579–1584.
- Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens*. 2005; 23:2269–2276.
- Zanesco A, Zaros PR. Physical exercise and menopause. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009 May;31(5):254–61.
- Zarins ZA, Wallis GA, Faghihnia N, Johnson ML, Fattor A. Effects of endurance training on cardiorespiratory fitness and substrate partitioning in postmenopausal women. *Metabolism*. 2009, 58–9.
- Zeiner M, Ovari M, Zaray G, Steffan I. Selected urinary metal reference concentrations of the Viennese population - urinary metal reference values (Vienna). *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(4):240–4
- Zhou, Z.H., Liu, J.H., Jin, Y.L., He, P., Zhao, P.L., Wang, X., 2000. Effects of different loading exercises on endogenous sex hormones and their metabolites. *Hunan Yi Ke Da Xue Bao* 25(1), 23–6.
- Zhu BT, Conney AH. Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives. *Carcinogenesis* 1998;19:1–27

LISTADOS.

Listado de tablas.

Tabla 1. Fases del proceso fisiológico del climaterio	44
Tabla 2. Producción de andrógenos en la mujer.	65
Tabla 3. Órganos de producción de hormonas sexuales en la mujer	66
Tabla 4. Consecuencias de la deficiencia y exceso de algunos elementos traza esenciales.....	94
Tabla 5. Consecuencias del exceso de algunos elementos traza no esenciales	95
Tabla 6. Elementos con interés para el ser humano.	96
Tabla 7. Valores de referencia nutricionales y toxicológicos para adultos.....	98
Tabla 8. Características basales de la muestra.	181
Tabla 9. Protocolo prueba de valoración aeróbica submáxima.	192
Tabla 10. Programa de temperatura del horno del GC/MS.....	198
Tabla 11. Preparación de los patrones de creatinina.	203
Tabla 12. Composición corporal.	209
Tabla 13. Pliegues cutáneos.....	211
Tabla 14. Valoración de la tensión arterial.	212
Tabla 15. Valoración espirométrica basal.....	213
Tabla 16. Valores obtenidos en el test incremental submáximo	214
Tabla 17. Valores obtenidos en las pruebas de dinamometría y flexibilidad.....	219
Tabla 18. Valoración plasmática de los principales andrógenos.	222
Tabla 19. Valoración urinaria de los principales andrógenos.....	223

Tabla 20. Valoración plasmática de metabolitos androgénicos.	232
Tabla 21. Valoración urinaria de metabolitos androgénicos.	233
Tabla 22. Valoración urinaria de estrógenos.	237
Tabla 23. Valoración plasmática de progestágenos.....	243
Tabla 24. Valoración urinaria de progestágenos.	243
Tabla 25. Valoración plasmática de glucocorticoides.....	245
Tabla 26. Valoración urinaria de glucocorticoides.....	246
Tabla 27. Relaciones anabólicas/catabólicas en plasma.....	251
Tabla 28. Relaciones anabólicas/catabólicas a nivel urinario.....	252
Tabla 29. Valoración de la actividad de la enzima 5 α -reductasa a nivel plasmático.	253
Tabla 30. Valoración de la actividad de la enzima 5 α -reductasa a nivel urinario.	254
Tabla 31. Valoración de la actividad de las aromatasas a nivel urinario.	255
Tabla 32. Comparación niveles elementos traza con bibliografía.	257
Tabla 33. Comparación macroelementos bibliografía.....	258
Tabla 34. Eliminación urinaria de macroelementos.	258
Tabla 35. Eliminación urinaria de elementos esenciales con funcionalidad probada.....	265
Tabla 36. Eliminación urinaria de elementos esenciales con funcionalidad sospechada.....	265
Tabla 37. Eliminación urinaria de elementos tóxicos.	282
Tabla 38. Eliminación urinaria de otros elementos.	305

Listado de ilustraciones.

Ilustración 1. Población española femenina mayor de 50 años	36
Ilustración 2. Duración de las etapas de la vida reproductiva	44
Ilustración 3. Clasificación general de hormonas.	59
Ilustración 4. Estructura química del colesterol	60
Ilustración 5. Clasificación de las hormonas esteroideas	62
Ilustración 6. Biosíntesis de pregnenolona a partir de colesterol.	67
Ilustración 7. Vías de síntesis de hormonas esteroideas.	68
Ilustración 8. Esquema de la síntesis de andrógenos y estrógenos.	70
Ilustración 9. Vías de síntesis de estrógenos.	71
Ilustración 10. Vías de síntesis de corticosteroides.	72
Ilustración 11. Eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.	86
Ilustración 12. Elementos con relevancia clínica o importancia para la salud pública.....	96
Ilustración 13. Redistribución del magnesio durante la realización de ejercicio físico aeróbico.....	108
Ilustración 14. Redistribución del magnesio tras la realización de ejercicio físico aeróbico	108
Ilustración 15. Cromatógrafo de gases.	177
Ilustración 16. Espectrómetro de masas con fuente de plasma acoplado por inducción.....	179
Ilustración 17. Espectrofotómetro de doble haz	180
Ilustración 18. Esquema básico del diseño de investigación.....	184
Ilustración 19. Determinación de hormonas esteroideas en plasma.	195

Ilustración 20. Determinación de hormonas esteroideas en orina.	197
Ilustración 21. Procedimiento de dilución de muestras de orina (ICP-MS).	202
Ilustración 22. Recta de calibrado para el análisis de creatinina.	204
Ilustración 23. Cociente respiratorio prueba incremental submáxima, grupo premenopáusicas.	217
Ilustración 24. Cociente respiratorio prueba incremental submáxima, grupo postmenopáusicas.	217
Ilustración 25. Fuentes de esteroides sexuales en la mujer postmenopáusica....	225
Ilustración 26. Cambios en los niveles totales de testosterona durante la transición menopáusica.	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 27. Eje gonadal en la menopausia.....	238
Ilustración 28. Macroelementos: Magnesio.	259
Ilustración 29. Macroelementos: Fósforo.....	261
Ilustración 30. Macroelementos: Silicio.....	263
Ilustración 31. Esenciales: Cobalto.....	267
Ilustración 32. Esenciales: Litio	268
Ilustración 33. Esenciales: Manganeso	270
Ilustración 34. Esenciales: Molibdeno.....	272
Ilustración 35. Esenciales: Zinc.....	275
Ilustración 36. Esenciales: Níquel.....	277
Ilustración 37. Esenciales: Estroncio	279
Ilustración 38. Esenciales: Estaño	280
Ilustración 39. Tóxicos: Aluminio	283
Ilustración 40. Tóxicos: Berilio	286

Ilustración 41. Tóxicos: Bismuto	287
Ilustración 42. Tóxicos: Cadmio	289
Ilustración 43. Tóxicos: Mercurio	293
Ilustración 44. Tóxicos: Plomo	297
Ilustración 45. Tóxicos: Renio.	299
Ilustración 46. Tóxicos: Renio.	300
Ilustración 47. Tóxicos: Talio.....	301
Ilustración 48. Tóxicos: Uranio.	302
Ilustración 49. Tóxicos: Wolframio.	304
Ilustración 50. Otros elementos: Antimonio.	306
Ilustración 51. Otros elementos: Cesio.....	308
Ilustración 52. Otros elementos: Rubidio.	309

Listado de abreviaturas.

µg: microgramo.

11β-HSD: 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

17-CS: 17-cetoesteroides.

17-OHCS: 17-hidroxicorticosteroides.

17β-HSD: 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

CRH: hormona liberadora de corticotropa.

CV: Capacidad vital.

DHEA: Dehidroepiandrosterona.

DHEAS Dehidroepiandrosterona sulfato.

DHT: Dihidrotestosterona.

ET: epitestosterona.

FC máx: Frecuencia cardiaca máxima.

FSH: Hormona folículo estimulante.

GCS: glucocorticoides.

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

IMC: Índice de masa corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

LH: Hormona luteinizante.

NO: óxido nítrico.

NOS: óxido nítrico sintetasa.

Ppm: Pulsaciones por minuto.

RER: Cociente respiratorio.

SHBG: Sex hormone binding globulin.

SNS: Sistema nervioso simpático.

SRA: Sistema renina-angiotensina.

TA: Tensión arterial.

THE: Tetrahydrocortisona.

THF: Tetrahydrocortisol.

THS: Terapia Hormonal Sustitutiva.

VEF: Volumen espiratorio forzado.

VE_{máx}: Ventilación espiratoria máxima.

VO₂máx: Consumo máximo de oxígeno.

VR: Volumen residual.

ANEXOS.



FACULTAD DE CIENCIAS DEL DEPORTE
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA



ANEXO I.

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFECTOS DE UN PROGRAMA DE EJERCICIO AERÓBICO EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS”

Se le ha pedido que participe en esta investigación, el propósito de este documento es explicarle en qué consiste el estudio para que le ayude a tomar una decisión sobre la invitación para participar en el mismo. Antes de decidirse a participar, por favor, tome todo el tiempo que necesite para hacer todas las preguntas necesarias. Asimismo siéntase con la libertad de hablar con cualquier persona, su familia, amigos, médico, o cualquier otro profesional de la salud.

Este proyecto de investigación estará desarrollado por el Laboratorio de Fisiología de la Facultad de Ciencias del Deporte, Departamento de Fisiología, que dirige el profesor y Doctor en Medicina y Cirugía D. Marcos Maynar Mariño. El proyecto está controlado por personal titulado y cualificado entre los que se encuentran Licenciados y Doctores en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, una psicóloga y un Doctor especialista en Medicina Deportiva.

Pedimos su colaboración para realizar las siguientes actividades:

- Responder a un cuestionario sobre las características de su ciclo menstrual, la actividad física que ha realizado o realiza, hábitos de vida, historia médica, etc. Con ello pretendemos descartar posibles contraindicaciones para la realización del estudio y establecer relaciones entre diversos parámetros, de cara a las conclusiones finales.
- Rellenar una encuesta dietética durante los tres días previos a la extracción de las muestras sanguíneas.

- Se le realizará un estudio antropométrico para calcular sus porcentajes de grasa y de masa muscular y una batería de test para valorar su condición física antes y después del período de entrenamiento aeróbico.
- Le extraerán muestras de sangre y se le solicitarán muestras de orina antes de la realización del programa de ejercicio físico y tras finalizar dicho período de ejercicio controlado. La extracción sanguínea será realizada por personal médico especializado.
- Se le solicitará que cumplimente determinados cuestionarios psicológicos antes y después del período de ejercicio aeróbico.

El objetivo que persigue el estudio es determinar qué efectos provoca un programa de ejercicio físico controlado sobre el perfil hormonal esteroideo urinario y plasmático, sobre los niveles de eliminación urinaria de elementos traza, así como sobre los niveles de condición física y el estado psicológico, en mujeres pre y postmenopáusicas.

En caso de detectar, mediante las pruebas, cualquier tipo de incompatibilidad entre el evaluado y el programa de actividades, el equipo de evaluación le informaría y se suspenderían las pruebas o participaciones restantes.

La realización de este estudio no precisa la administración de ningún medicamento.

Beneficios, riesgos y molestias:

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, su participación en esta investigación puede ayudar al conocimiento de las propuestas planteadas.

Este estudio no debe ocasionarle riesgos ni molestias, salvo aquellos que pueden ser derivados de la práctica normal de cualquier actividad física (cansancio, agujetas, etc)

Alternativas:

Usted tiene como alternativas participar o no en este estudio

Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos personales

a) Información y muestras codificadas

Para proteger su confidencialidad, sus datos, su muestra y sus resultados estarán identificados con una etiqueta en la que sólo aparecerá un código, pero no su nombre ni sus iniciales. A esto se le denomina “información codificada”. Únicamente el investigador principal guardará un archivo confidencial con la vinculación de este código con su nombre.

b) Almacenamiento de las muestras y análisis posteriores de las muestras

En todo momento las muestras se almacenarán en un lugar seguro. Realizados los análisis las muestras serán almacenadas anonimizadas, de tal manera que no podrá relacionarse con usted ni identificarse. En estas condiciones podría ser analizada en otros estudios o por otros investigadores con un proyecto aprobado por un Comité de Ética e Investigación o correspondiente, y siempre que se respeten los objetivos y principios establecidos en este documento.

c) Información personal y resultados

El consentimiento informado que firma para participar en esta investigación, se conservará en un archivo especial y seguro, separado de su historia y no forma parte de ella. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación o informe acerca de esta investigación.

Su información médica y sus resultados de la investigación formarán parte de los medios que permitirá a los investigadores comprender la respuesta del organismo con el ejercicio físico. Su información y resultados se almacenarán en una base de datos electrónica de un ordenador. Se seguirá la normativa internacional que regula la información almacenada en ordenadores. Todas las previsiones legales sobre la confidencialidad y acceso a sus datos de carácter personal serán respetadas en este estudio y en los datos que de él se deriven.

Sus resultados son únicamente para la investigación y serán utilizados con ningún otro fin

Aspectos comerciales

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en este estudio o derivada de sus resultados, registros o desarrollos de la investigación.

Participación voluntaria

La participación en este estudio es voluntaria, Usted tiene las siguientes opciones; participar en este estudio, no participar en este estudio, y participar pero luego cambiar de opinión y retirarse en cualquier momento. Tanto si opta por no participar desde el principio como retirarse más adelante, no tiene que dar ninguna explicación al respecto.

Si inicialmente decide participar en este estudio pero luego opta por retirarse del mismo, su muestra codificada será destruida y solo se guardará la información ya obtenida hasta el momento. Sin embargo, una vez anonimizada no será posible identificar su muestra y por tanto destruirla.

Persona contacto para el estudio.

Para cualquier duda sobre la investigación o sobre cualquier daño derivado de la participación en el estudio, puede contactar en cualquier momento con María Concepción Robles Gil (nº de teléfono).



FACULTAD DE CIENCIAS DEL DEPORTE
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA



CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo, (nombre y apellidos).....DNI nº.....

He leído las hojas de la información (páginas 1-3) y he podido hacer preguntas sobre el estudio, y las realizadas has sido contestadas satisfactoriamente. Considero haber recibido suficiente información sobre el estudio y haber tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada mi participación en el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio, cuando quiera y sin tener que dar explicación alguna al respecto.

Al firmar este documento doy libremente mi conformidad de participar en el estudio anteriormente mencionado.

Fecha:...../...../.....

Firma del participante (manuscrita)
estudio

Firma del responsable del

Teléfono de contacto.....

Código.....



ANEXO II.

CUESTIONARIO DE DATOS GENERALES

NOMBRE Y APELLIDOS: _____

DIRECCIÓN: _____

TELÉFONO DE CONTACTO: _____ **EDAD:** _____

A) SALUD Y HÁBITOS DE VIDA.

1. ¿Es usted fumador/a?

Sí No Lo era, pero lo dejé.

2. Si es fumador/a, ¿cuánto tiempo lleva fumando? _____

3. Si era fumador/a y ya no, ¿cuánto tiempo hace que lo dejó? _____

4. ¿Consume usted alcohol? No Sí ¿Con qué frecuencia? _____

5. ¿Toma usted alguna medicación habitualmente?

No Sí ¿Para

qué? _____

6. ¿Cuándo fue la última vez que se realizó un control médico? _____

7. ¿Conoce si tiene problemas cardíacos, hipertensión, colesterol, diabetes...?

No Sí En caso afirmativo, señale cuál: _____

8. ¿Ha sufrido usted o algún familiar directo algún accidente cardiovascular?

No Sí En caso afirmativo, diga quién (usted, padre, madre...): _____

9. ¿Tiene alguna otra enfermedad? No Sí _____

10. ¿Ha sido operado de alguna patología? No Sí _____

B) CICLO MENSTRUAL Y MENOPAUSIA.

En caso de **NO PRESENTAR AMENORREA** (ausencia de regla):

1. Tu ciclo menstrual es de:

- | | |
|----------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> 18 días | <input type="checkbox"/> 32 días |
| <input type="checkbox"/> 21 días | <input type="checkbox"/> 35 días |
| <input type="checkbox"/> 24 días | <input type="checkbox"/> 42 días |
| <input type="checkbox"/> 28 días | <input type="checkbox"/> Otros: _____ (poner nº de días) |
| <input type="checkbox"/> 30 días | |

2. ¿Qué método anticonceptivo usas?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Diafragma | <input type="checkbox"/> Píldora |
| anticonceptiva | |
| <input type="checkbox"/> Píldora del día después | <input type="checkbox"/> Parche dérmico |
| <input type="checkbox"/> Preservativo masculino | <input type="checkbox"/> Óvulos |
| vaginales | |
| <input type="checkbox"/> Preservativo femenino | <input type="checkbox"/> Ninguno |
| <input type="checkbox"/> DIU (dispositivo intrauterino) | <input type="checkbox"/> Otros |

En caso de **PRESENTAR AMENORREA** (ausencia de regla):

1. ¿Durante cuántos meses has tenido ausencia de regla? _____
2. ¿Recurres a la Terapia Hormonal Sustitutiva? _____
3. Indica si tomas alguna medicación para problemas derivados de la menopausia: _____



ANEXO III.

CUESTIONARIO DE HÁBITOS DE ACTIVIDAD FÍSICA.

NOMBRE Y APELLIDOS: _____

DIRECCIÓN: _____

TELÉFONO DE CONTACTO: _____ EDAD: _____

1. ¿Ha realizado actividad física de forma habitual (2-3 días) en los últimos 6 meses?
 Sí NO
2. ¿Qué tipo de actividad física?
 Andar Nadar Deportes de equipo
 Subir escaleras Montar en bicicleta Musculación
 Correr Bailar / aeróbic
Otros: _____
3. ¿Cuántos días a la semana?
Actividad: _____ Frecuencia semanal: _____
Actividad: _____ Frecuencia semanal: _____
Actividad: _____ Frecuencia semanal: _____
4. ¿Durante cuánto tiempo?
Actividad _____ 20-30 min 30-60 min Más de 1 hora
Actividad _____ 20-30 min 30-60 min Más de 1 hora
Actividad _____ 20-30 min 30-60 min Más de 1 hora
5. ¿Ha realizado deporte/s de forma sistemática (competición, entrenamientos...) en alguna etapa de su vida?
 No Sí ¿Qué deportes? _____
6. ¿Sigue practicándolo?
 No Sí Sí, pero no de forma sistemática (no participo en competición)



FACULTAD DE CIENCIAS DEL DEPORTE
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA



ANEXO IV. CUESTIONARIO NUTRICIONAL.

Codigo:

Nombre y apellidos _____

Edad _____

Fecha inicio _____

INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN

Los datos reflejados en el cuestionario son estrictamente confidenciales, por lo que el acceso a los mismos queda reducido a la evaluación inicial del proyecto.

Deberá aportar las cantidades de alimentos aproximadas basándose en los estándares de medición, es decir, un vaso de ..., un plato de..., etc. No dude en detallar al máximo la información sobre el producto ingerido.

Sería conveniente que también aportase información sobre ingesta de bebidas alcohólicas y el consumo de tabaco.

DÍA 1		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>DESAYUNO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	DESAYUNO	
DESAYUNO		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>ALMUERZO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	ALMUERZO	
ALMUERZO		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>COMIDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	COMIDA	
COMIDA		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>MERIENDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	MERIENDA	
MERIENDA		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>CENA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	CENA	
CENA		

(Ejemplo abreviado. Se rellenará el cuestionario durante tres días)

