



Escuela de Salud Integrativa

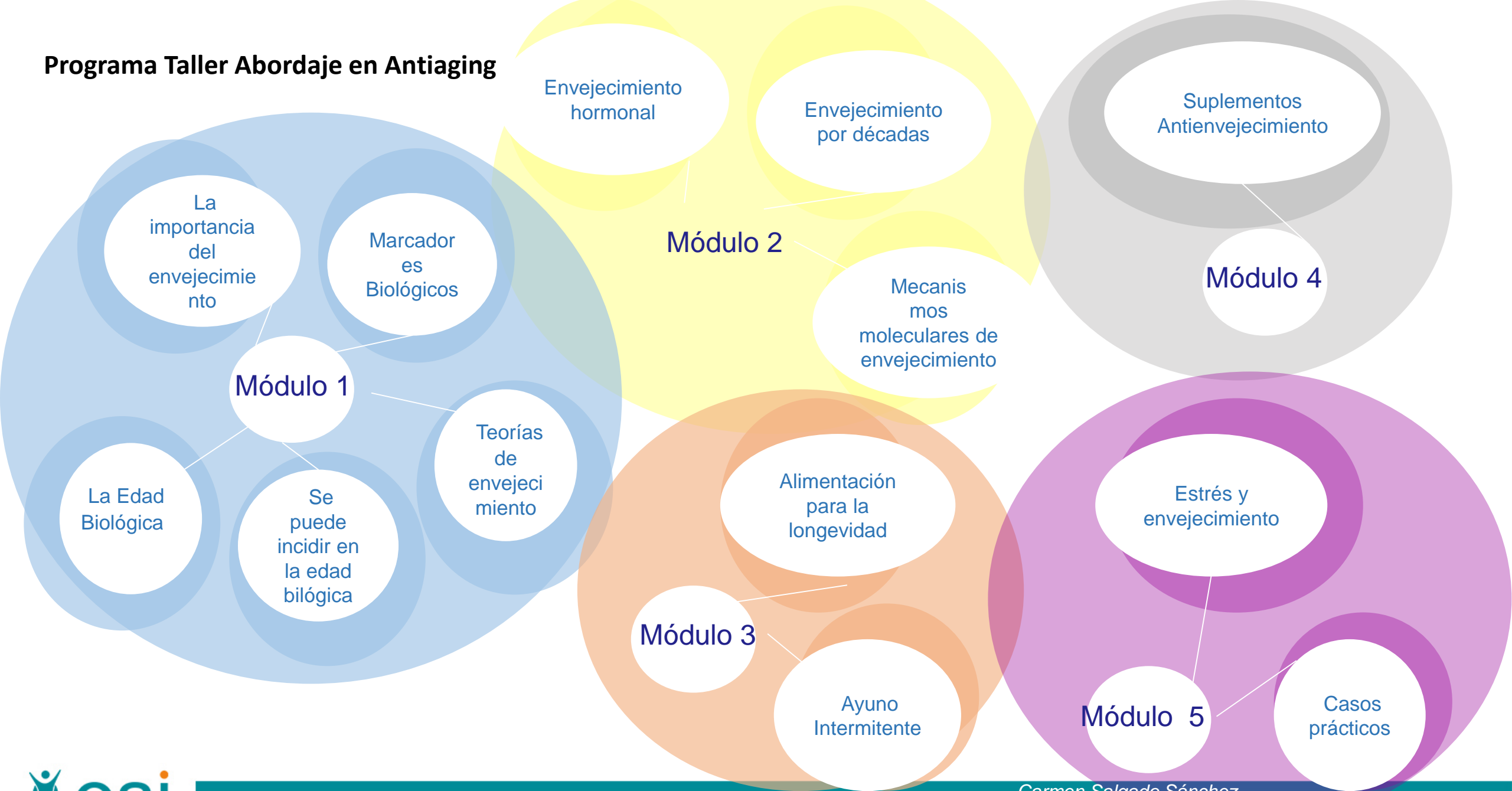
Curso: Abordaje en Antiaging

ANTIAGING & SALUD PREVENTIVA

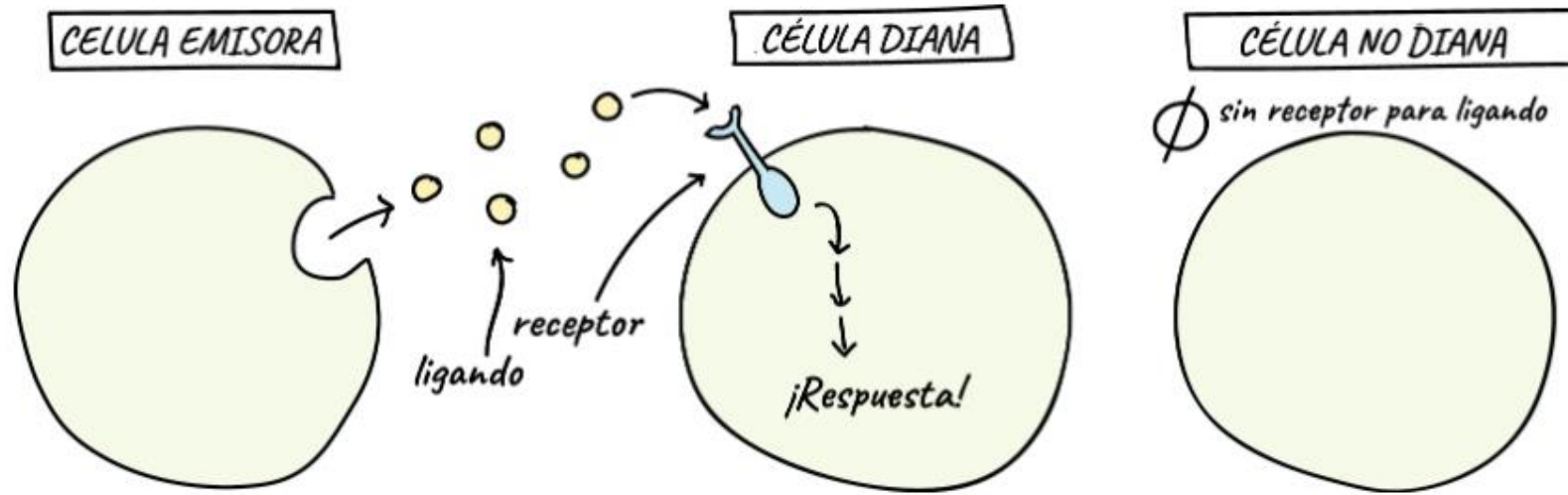
Carmen Salgado Sánchez
Licenciada en Farmacia. Especializada en Bioquímica

— —

Programa Taller Abordaje en Antiaging



Regulación Hormonal



Existen cuatro categorías básicas de señalización química en los organismos multicelulares:

1. Señalización autocrina
2. Señalización paracrina
3. Señalización endocrina
4. Señalización por contacto directo

Regulación Hormonal

Señalización autocrina

En la señalización autocrina una célula se manda señales a sí misma, al liberar un ligando que se une a un receptor en su propia superficie (o, según del tipo de señal, a receptores dentro de la célula).

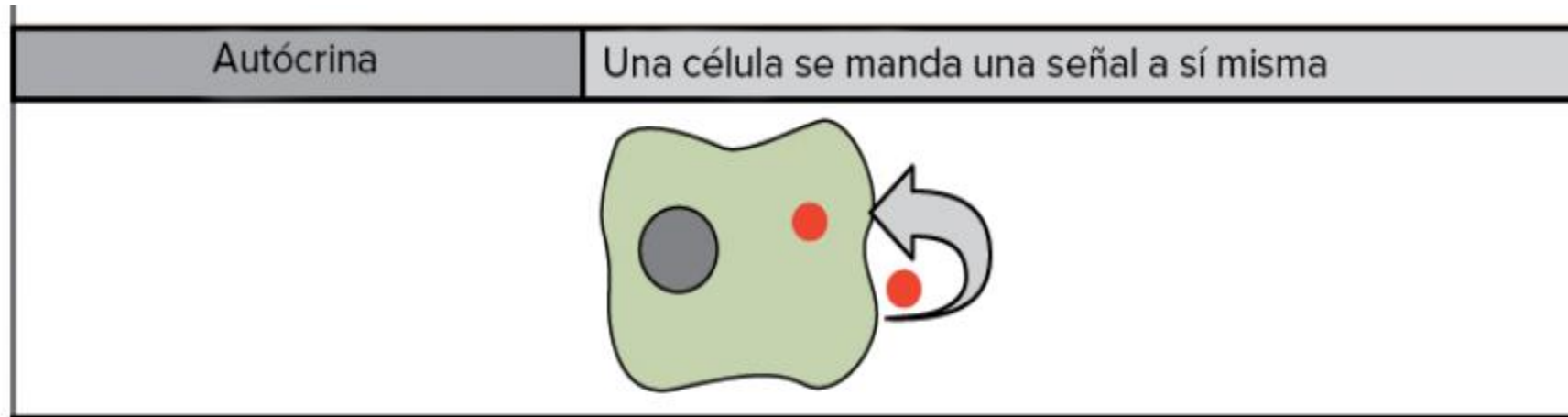


Imagen modificada de "*Señales moleculares y receptores celulares: Figura 1*", de OpenStax College, *Biología* (CC BY 3.0)

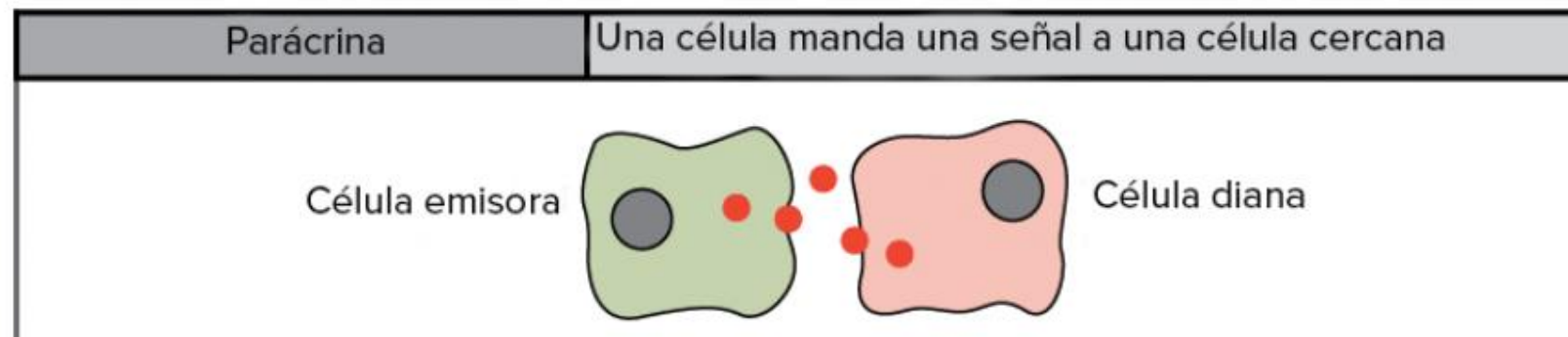
Regulación Hormonal

Señalización paracrina

Con frecuencia, las células que están cerca unas de otras se comunican mediante la liberación de mensajeros químicos (ligandos que pueden difundirse a través del espacio entre las células).

Permite a las células coordinar sus actividades de manera local con sus vecinas.

Ejemplo: Sinapsis



Regulación Hormonal

Señalización endocrina

Cuando las células necesitan transmitir señales a través de largas distancias, a menudo usan el sistema circulatorio como red de distribución para los mensajes que envían.

En la señalización endocrina a larga distancia, las señales son producidas por células especializadas y liberadas en el torrente sanguíneo, que las lleva hasta sus células diana en partes distantes del cuerpo.

Las señales que se producen en una parte del cuerpo y viajan por medio de la circulación hasta alcanzar objetivos lejanos se llaman

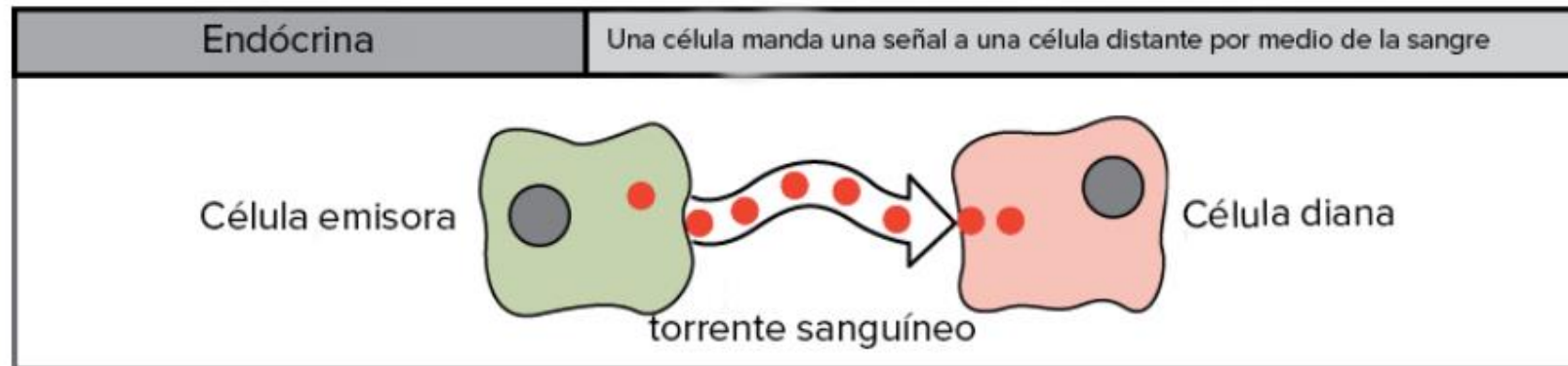


Imagen modificada de "Moléculas señalizadoras y receptores celulares: Figura 2", de OpenStax College, Biología (CC BY 3.0)

Regulación Hormonal

Señalización por contacto directo entre células

Las uniones en hendidura en animales y los plasmodesmos en plantas son canales pequeños que interconectan células vecinas de manera directa.

Estos canales llenos de agua permiten que las pequeñas moléculas señalizadoras, llamadas mediadores intracelulares se difundan entre dos células.

Las moléculas pequeñas, como los iones, pueden moverse entre las células, pero las moléculas grandes, como las proteínas y el ADN, no caben por los canales sin ayuda especial.

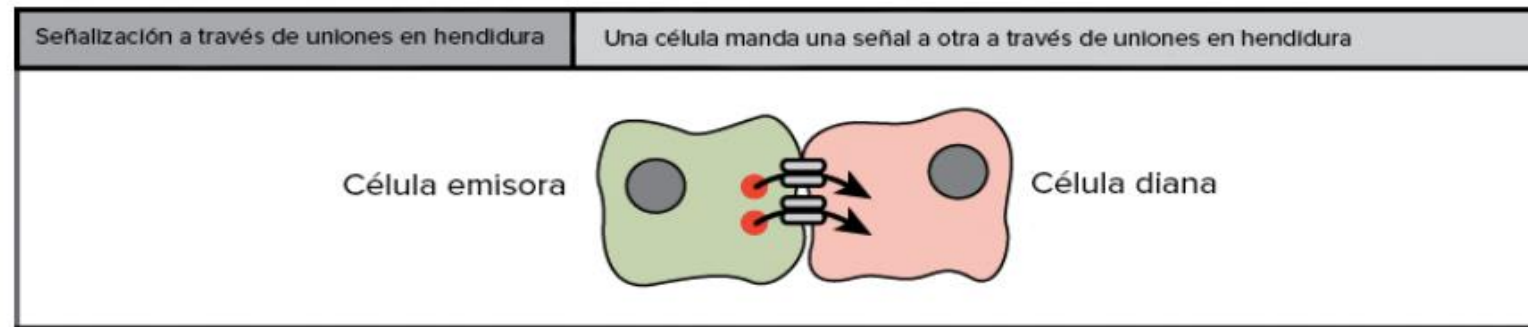


Imagen modificada de "Señales moleculares y receptores celulares: Figura 1", de OpenStax College, Biología (CC BY 3.0)

Envejecimiento Hormonal

Hormona de crecimiento

Producción: Durante las 3 ó 4 primeras horas de sueño. Fase REM.

En los niños, la GH promueve el crecimiento, estimulando la secreción de hormonas (somatomedinas) en el hígado. Las somatomedinas pertenecen a la familia de hormonas del factor de crecimiento parecidas a la insulina (IGF). Éstas, junto con la GH y la hormona tiroidea, estimulan el crecimiento lineal del esqueleto en los niños.

En los adultos, la GH estimula:

- la síntesis de proteínas en el músculo Y la secreción de ácidos grasos del tejido adiposo (efectos anabólicos).
- Inhibe la captación de glucosa por el músculo, mientras que estimula la captación de aminoácidos.

Modelos cronobiológicos

Se han propuesto 3 modelos llevados a cabo con seres vivos:

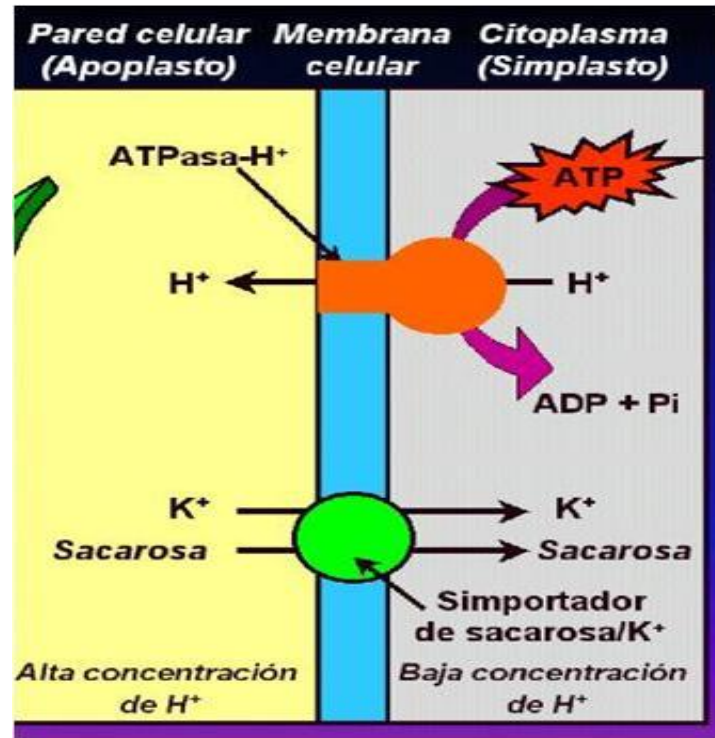
MODELO DEL RELOJ BIOLÓGICO

- Componente endógeno.
- En el ADN existen unidades génicas –denominadas cronón- cuyo estímulo cíclico provoca la transcripción del ARNm por tanto la síntesis de proteínas.
- Generalmente sigue ciclos circadianos (cad 24 h)
- Se controla por fee-back o retroalimentación.

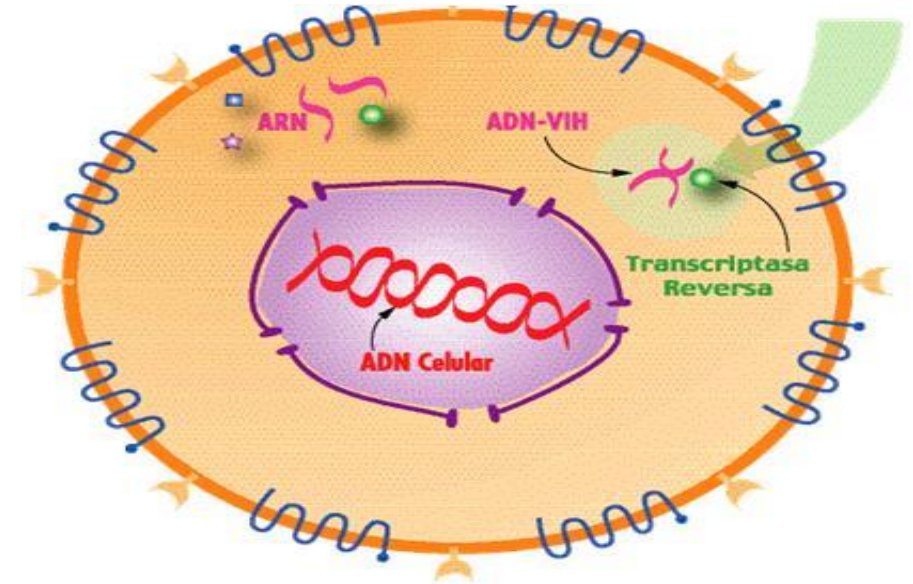


MODELO DE INFLUENCIAS METABÓLICAS

- Componente que aporta ritmo biológico.
- Marcado por:



- Transporte activo de H⁺.



- Presencia de enzimas de apertura que operan ante un pH.

Modelos cronobiológicos

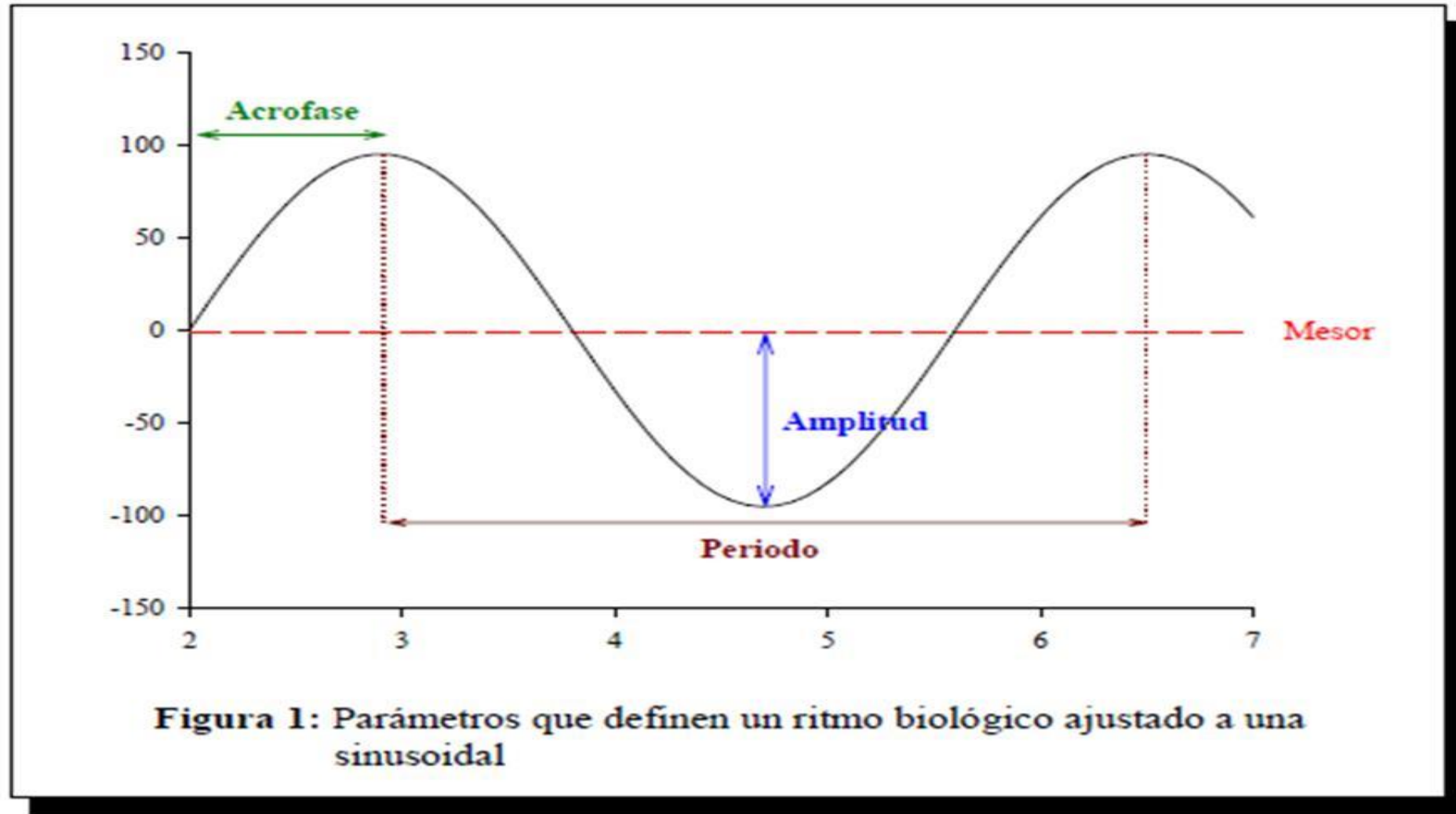
MODELO DE SINCRONIZADORES = ZEITGEBER

- Componente exógeno.
- Son los factores físicos mediambientales (luz, oscuridad, temperatura....)



Actualmente se acepta que la cronobiología es una mezcla de los tres modelos anteriores.

Definiciones



Definiciones

Tipos de ritmos:

1. **De frecuencia alta** (periodo menor 30 minutos): Latido cardiaco, frecuencia respiratoria, actividad del cerebro.
2. **De frecuencia media:**
 1. Ultradianos (menores de 24 horas): Fases del sueño.
 2. Circadianos (aproximadamente 24 h): Sueño-vigilia, actividad motora, liberación de hormonas....
 3. Infradianos (mayores de 24 horas hasta 6 días): Nivel de hormonas de la glándula suprarrenal.
3. **De frecuencia baja** (más de 6 días):
 1. Circalunares (aproximadamente 29 días): Menstruación...
 2. Circanuales (aproximadamente 365 días): Patrón de migración, reproducción estacional....

¿Dónde está nuestro reloj biológico?

Propiedades de un reloj endógeno:

1. Genéticamente programado con una longitud cercana a las 24 horas: Ritmo en cruso libre.
2. La luz puede sincronizar el ciclo adelantándolo o atrasándolo hasta coincidir con la noche-día.

En los mamíferos se encuentra en el cerebro en el Nucleo supraquiasmático (NSQ)

¿Dónde está nuestro reloj biológico?

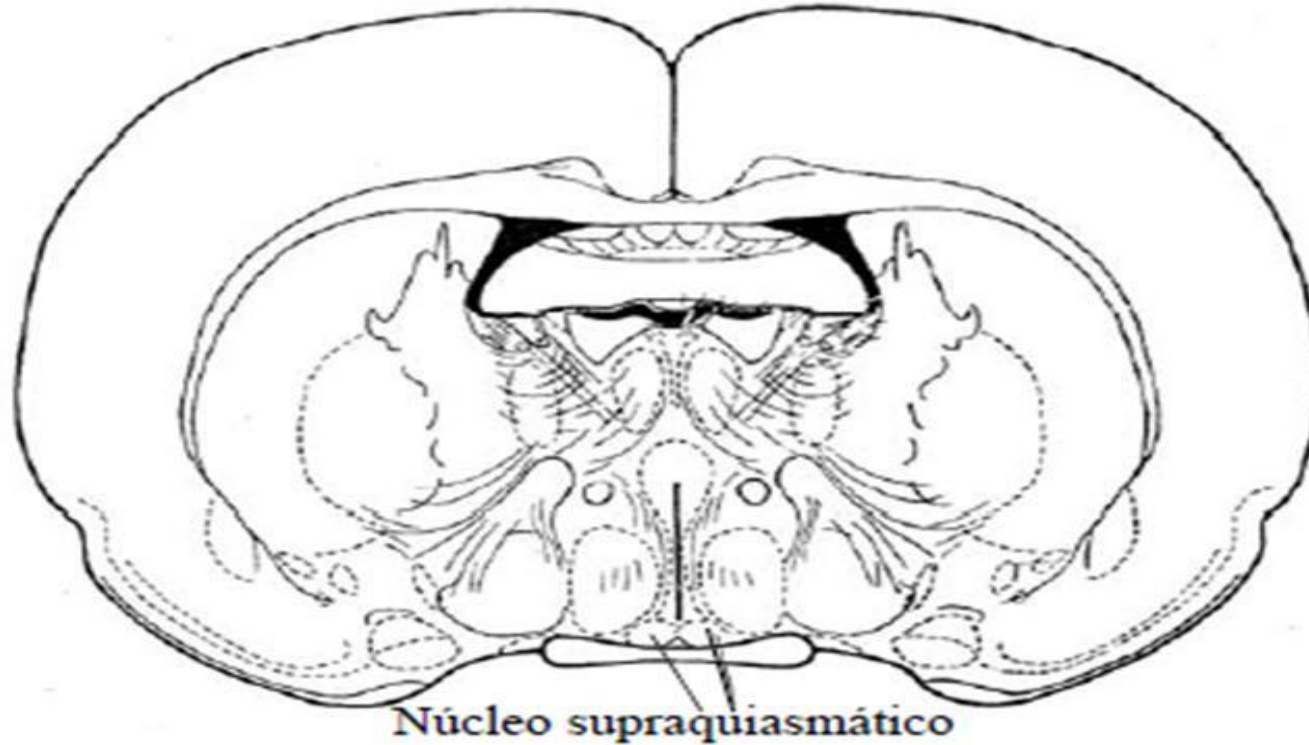


Figura 2: Localización del núcleo supraquiasmático según el atlas de Köning y Klippler (1967)

¿Dónde está nuestro reloj biológico?

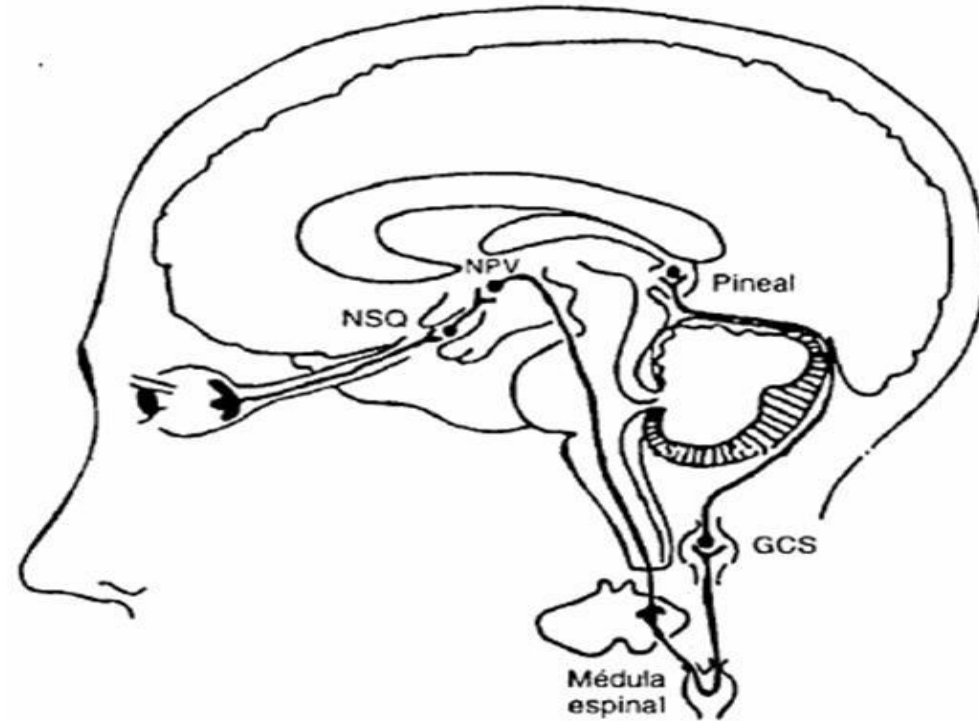
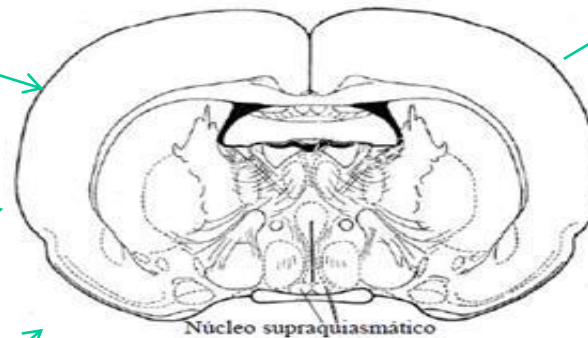


Figura 1.6. Ubicación de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) en humanos. Se observa también una de las vías de salida del reloj, a través de una conexión con el sistema simpático hacia la glándula pineal.

¿Qué es el sistema circadiano?

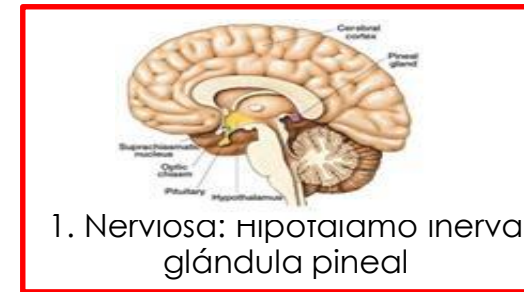
Conjunto de estructuras cuya misión consiste en organizar los ritmos de los procesos fisiológicos. Consta de:

Vias aferentes (conducen información desde señales externas al NSQ)



Reloj biológico: NSQ

Vias eferentes (actúan sobre los efectores de los ritmos)



Relación con otros sistemas:
Hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, cardiovascular, inmunitario, coagulación...

Trastornos de los ritmos circadianos

De dos tipos:

- a) Trastornos endógenos: Se refieren a patologías del reloj biológico, vías aferentes ó eferentes. Ejemplo: Ceguera, envejecimiento, tumores que afecten al NSQ....
- b) Trastornos exógenos: Existe desfase de la cronobiología interna con respecto a la externa: El cuerpo marca una hora del día diferentes a la del exterior. Ejemplo: jet-lag, trabajadores por turnos.

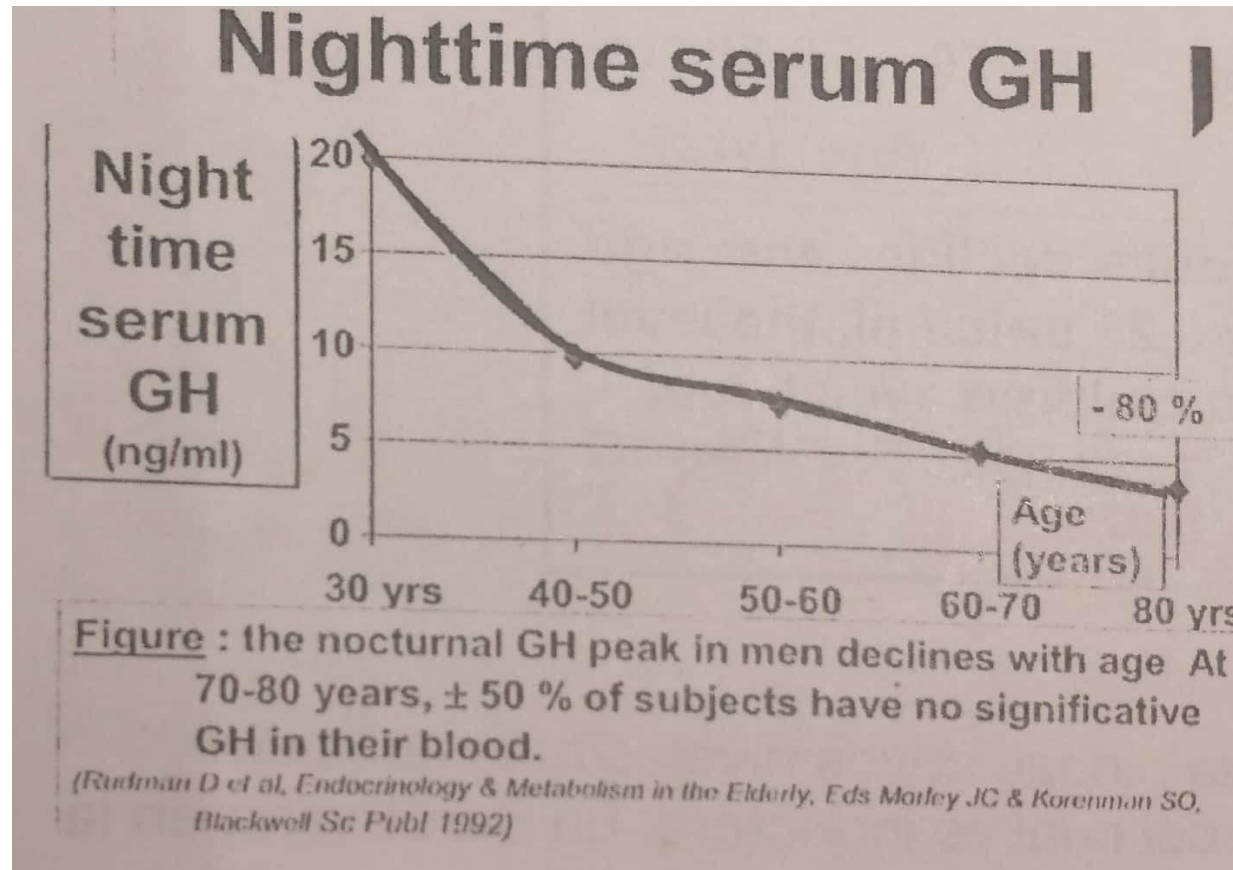
Homeostasis reactiva

Homeostasis predictiva

Cronoterapia

- **Cronoterapia:** Liberación de cantidades de fármaco a lo largo de 24 horas, teniendo en cuenta el ciclo circadiano de la enfermedad.
- **Cronotolerancia:** Administración de una misma dosis a animales sanos en diferentes tiempos circadianos.
- **Cronocinética:** Diferencias, según su hora de administración en la absorción, distribución y eliminación.

Envejecimiento Hormonal



Envejecimiento Hormonal

IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1) y Somatomedina C

Producción: Por el hígado gracias al estímulo de la GH y la ingesta de proteínas.

Sus niveles son estables durante el día que los de la GH, siendo un excelente marcador de la misma.

Es un péptido pequeño (peso molecular 7647) que circula en el suero unido a proteínas de unión de alta afinidad.

El IGF-1 es sintetizado por múltiples tipos de células mesenquimales. Como resultado, existen dos mecanismos principales de regulación de IGF-1:

- El IGF-1 que se sintetiza en el hígado y se secreta a la sangre está bajo el control de la GH.
- El IGF-1 autocrino / paracrino se sintetiza en tejidos periféricos, como los huesos. Su síntesis está controlada por GH y por factores que son secretados localmente por los tipos de células circundantes. Parte del IGF-1 autocrino / paracrino secretado entra en la circulación sistémica.

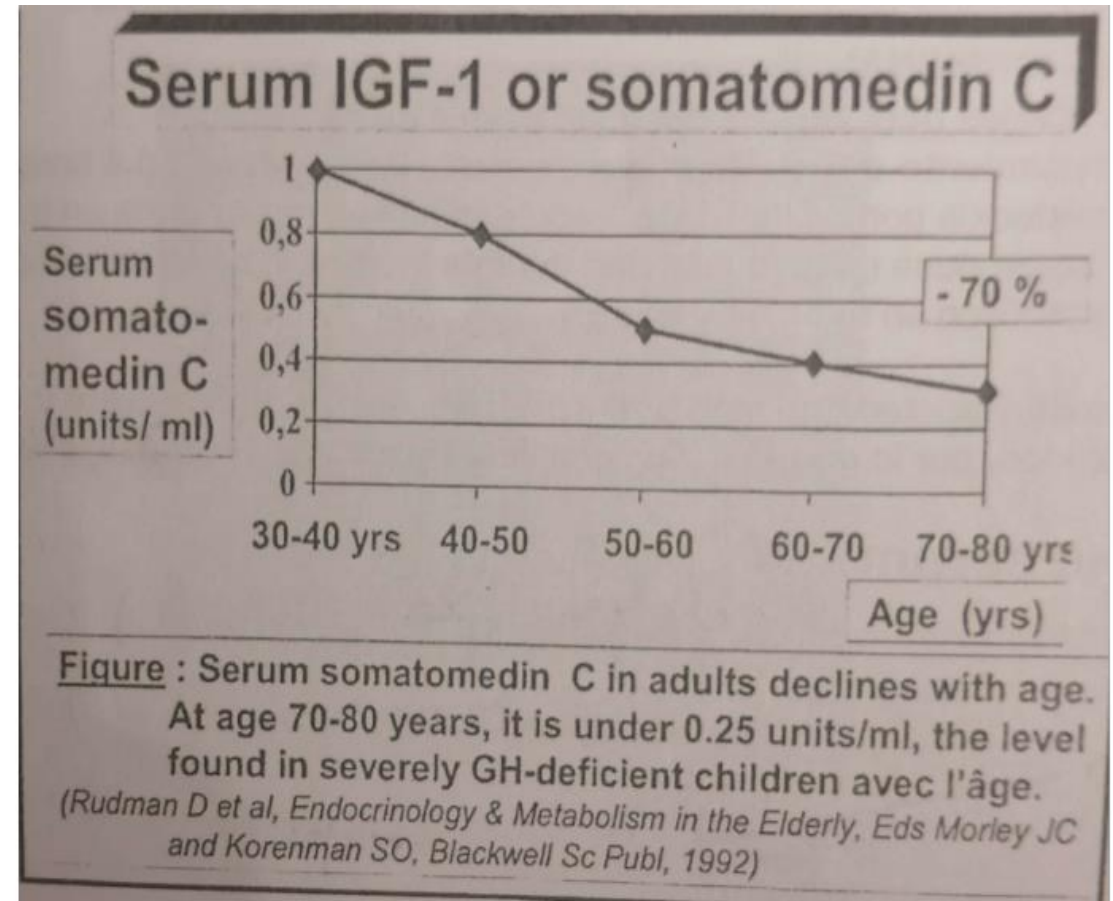
Envejecimiento Hormonal

IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1) y Somatomedina C

Los principales órganos sintetizadores del IGF-1 es el **hígado**, aunque también se produce a nivel local en la **placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis.**

Es ampliamente aceptado que la señalización a través de la ruta de receptores de insulina/IGF-1 es un contribuyente significativo en el proceso de envejecimiento biológico en muchos organismos.

Estimula la incorporación de sulfatos a proteoglucanos, tiene actividad mitogénica y actividad insulínica en tejido adiposo y muscular.



Envejecimiento Hormonal

Los factores que son conocidos por causar variaciones en los niveles de hormona del crecimiento (GH) e IGF-1 en circulación incluyen:

- genética,
- la hora del día,
- la edad,
- sexo,
- ejercicio,
- niveles de estrés,
- niveles de nutrición e índice de masa corporal (IMC),
- estado de salud,
- raza,
- estado de estrógenos,
- e ingesta de xenobióticos (principalmente disruptores endocrinos)

Envejecimiento Hormonal

Melatonina

La melatonina fue descubierta en 1958 y representa una de las primeras señales biológicas que aparecieron sobre la Tierra, siendo su función la de proteger a los organismos frente al estrés oxidativo generado por la intensa radiación ultravioleta.

Funciones:

Prácticamente todos los órganos del cuerpo humano tienen receptores melatonínicos

Es una sustancia con una doble acción sobre el sueño: acción acortamiento del tiempo de inducción al sueño y acción reguladora del ritmo circadiano.

Síntesis:

Se sintetiza fundamentalmente en la glándula pineal durante la fase oscura en todas las especies estudiadas, representando el código químico de la noche, y su función principal (aunque no la única) es contribuir a difundir el mensaje rítmico generado por el reloj circadiano central.

Además, se sintetiza en la retina (ejerce funciones relacionadas con la adaptación a la oscuridad y protección frente a radicales libres), tracto gastrointestinal (células cromafines), piel, médula ósea y linfocitos.

Envejecimiento Hormonal

Melatonina

- El triptófano es hidroxilado a 5-hidroxitriptófano y éste es descarboxilado a 5-hidroxitriptamina (serotonina). La serotonina es convertida a N-acetilserotonina por la N-acetiltransferasa (NAT). La N-acetilserotonina, vía la enzima hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT), se convierte en melatonina.
- La luz ambiente modula la liberación de la noradrenalina (NE), neurotransmisor que regula el ascenso nocturno de la producción de la melatonina al actuar sobre los receptores beta; el número de receptores beta sobre la membrana de los pinealocitos se incrementa por la noche permitiendo la máxima acción de la NE y estimulando la liberación de melatonina.

Tras su síntesis no se almacena, se segrega por difusión simple facilitada por su alta liposolubilidad (aunque también es hidrosoluble); pasa a través de todas las membranas celulares siendo frecuentemente concentrada en el núcleo y organelas celulares, los capilares y líquido cefalorraquídeo (LCR) Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica.

Envejecimiento Hormonal

Melatonina

- Se han descrito 2 tipos de receptores de membrana (MT1, MT2) responsables de los efectos cronobiológicos de la melatonina.
- Estos receptores están presentes en el núcleo supraquiasmático de hipotálamo, en varias áreas cerebrales (plexos coroideos, arterias cerebrales, hipófisis, etc.) y en órganos periféricos como órganos linfoides, glándulas suprarrenales, corazón, pulmones, tracto gastrointestinal, glándulas mamarias, riñones, órganos reproductivos femeninos, etc., de manera que encontrar un órgano sin receptores melatonínicos constituye la excepción más que la regla.
- Funciones principales:
 - a) Sobre núcleo supraquiasmático: Regulación de ciclos circadianos
 - b) Sobre receptores citosólicos y nucleares también parece ser responsable de la activación de enzimas antioxidantes como glutatión peroxidasa, superoxidodismutasa y catalasa

Incluso en ausencia de receptores, por su alta capacidad de difusión, la melatonina tiene efectos sistémicos celulares básicos modulando las funciones mitóticas y citosqueléticas a través de su unión con la calmodulina así como por su función de eliminación de radicales libres.

Potencia la actividad de linfocitos LTH1

Envejecimiento Hormonal

Melatonina

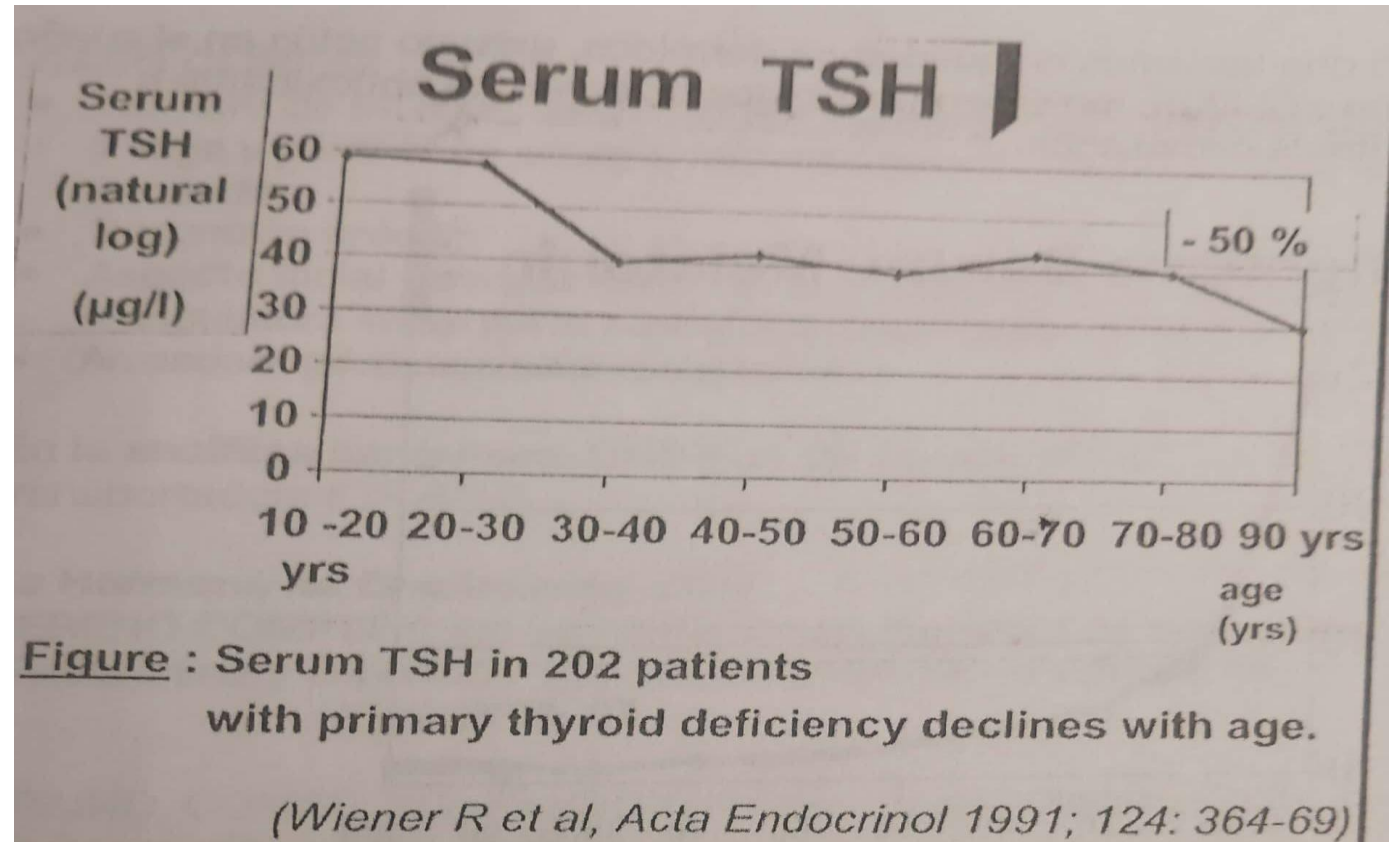
| Disminuyen la aMT | | Aumentan la aMT |
|-------------------|--------------------------|-----------------|
| Acetaminofeno | Indometacina | Triptofano |
| Alcohol | Interleucina-2 | Piridoxina |
| Alprazolam | Isradapina | Niacina |
| Aspirina | Luzindoles | Marihuana |
| Atenolol | Metilcobalamina | Criboheptadina |
| Benzarazida | Metoprolol | |
| Caféina | Nicotina | |
| Clonidina | Nifedipina | |
| Dexametasona | Nisoldipina | |
| Diazepam | Nitrendipina | |
| Ditiazem | Prazosín | |
| Flunitrazepam | Propranolol | |
| Filodipina | Reserpina | |
| Fluoxetina | Ridazolol | |
| Ibuprofeno | Vitamina b ₁₂ | |

Envejecimiento Hormonal

TSH Y HORMONAS TIROIDEAS

La T3 se pierde con la edad: 25%

La T4 se pierde con la edad: 20%



Envejecimiento Hormonal

Cortisol

El cortisol es liberado en respuesta al estrés y actúa para restablecer la homeostasis. Sin embargo, la secreción prolongada de cortisol, que puede ser debida al estrés crónico o una secreción excesiva observada en el síndrome de Cushing, da lugar a importantes cambios fisiológicos:

- El cortisol contrarresta la insulina, contribuyendo a la hiperglucemia a través de la estimulación de la gluconeogénesis hepática
- la pérdida de colágeno inducida por el cortisol en la piel es diez veces mayor que en cualquier otro tejido
- El cortisol inhibe la pérdida de sodio a través del intestino delgado de los mamíferos
- El cortisol también actúa como una hormona antidiurética
- Evita la proliferación de células T
- El cortisol coopera con la epinefrina (adrenalina) para crear recuerdos a corto plazo de acontecimientos emocionales; este es el mecanismo propuesto de almacenamiento de recuerdos “flashbulb”, y pueden originarse como un medio para recordar qué evitar en el futuro. Sin embargo, la exposición al cortisol a largo plazo acarrea daños en células del hipocampo,³⁷ que provocan un aprendizaje dañado
- Desconecta el sistema reproductivo, resultando en un incremento de la probabilidad de un aborto no provocado y, en algunos casos, infertilidad temporal

Envejecimiento Hormonal

Cortisol => Urinary 17-OH-steroids

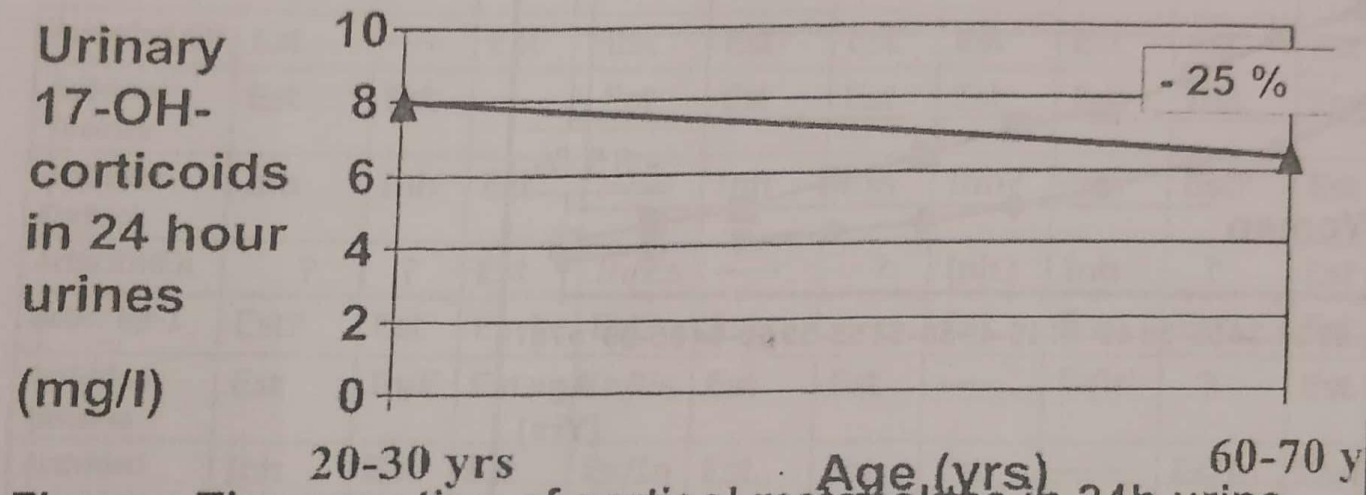


Figure : The excretion of cortisol metabolites in 24h urine declines with age.

(Morer-Fargas F et al, Acta Endocrinologica, 1965; 49: 44-452)

Envejecimiento Hormonal

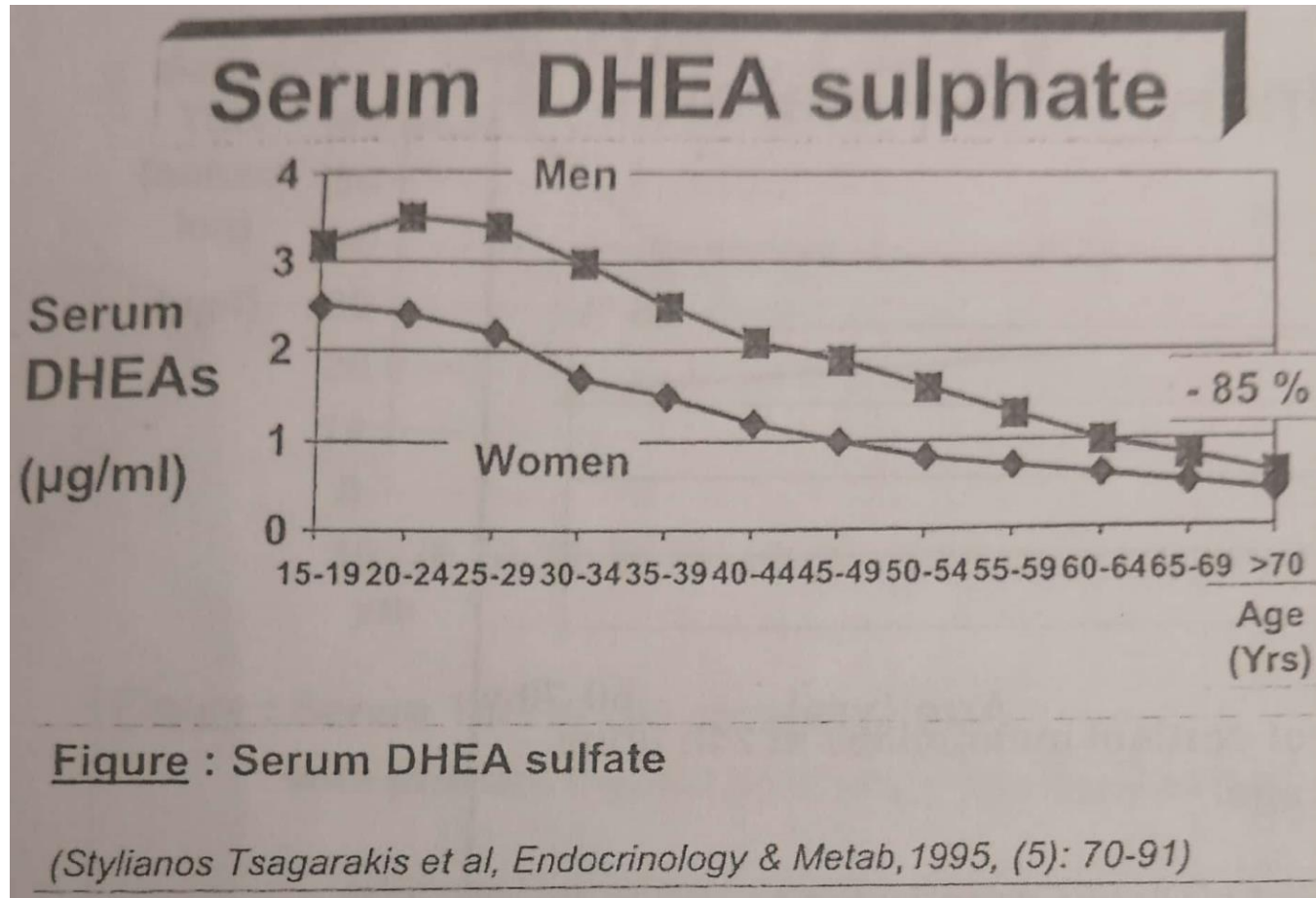
DHEA (Dehidroepiandrosterona)

Prohormona producida por corteza suprarrenal.

Funciones:

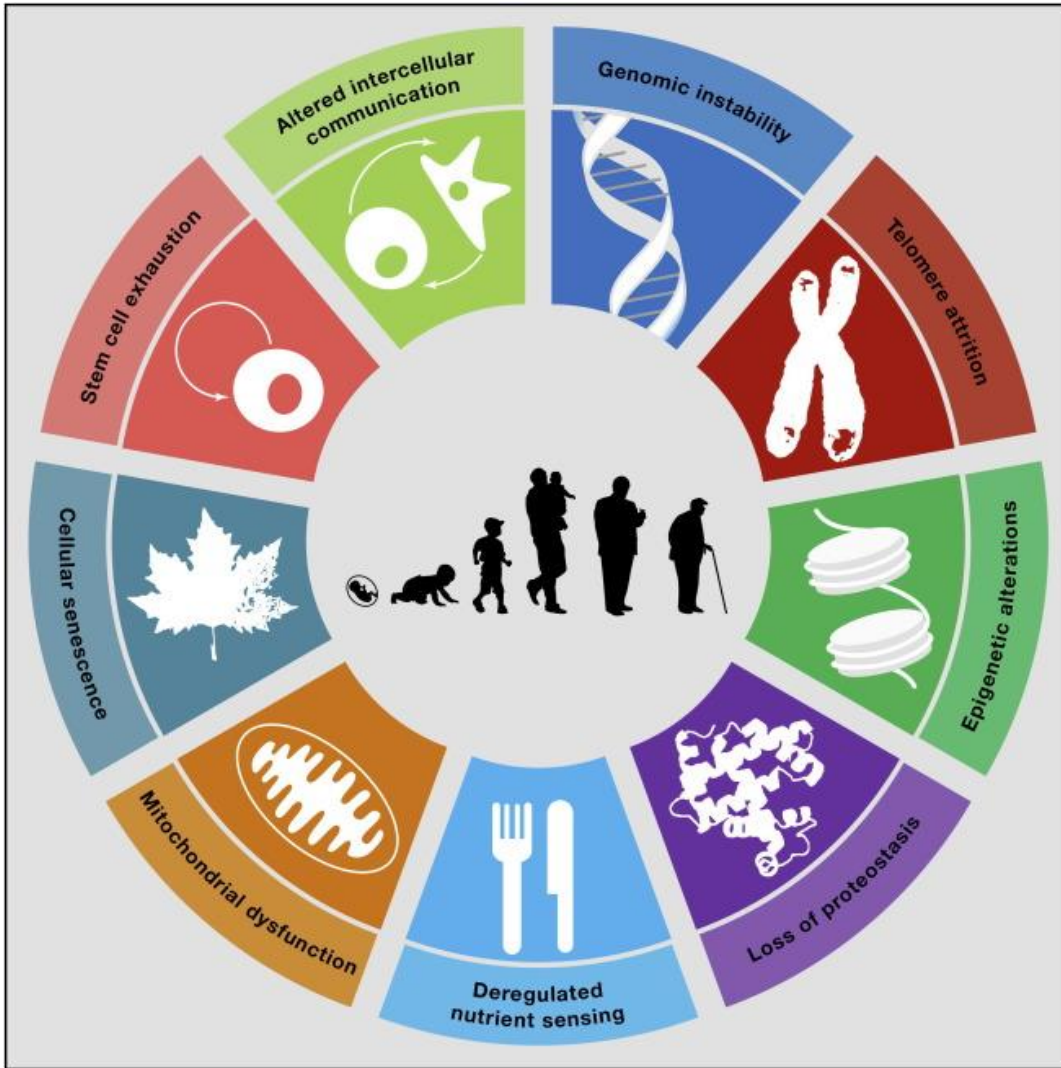
- Androcorticoide con función sexual. Es el esteroide más abundante en la sangre
- Refuerzo del sistema inmune
- Se sintetiza en el SNC (de forma independiente a las suprarrenales), algunas de sus acciones incluyen: neuroprotección, crecimiento de dendritas, apoptosis, síntesis y secreción de catecolaminas, así como funciones antioxidantes, anti-inflamatorias y antigluocorticoides

Envejecimiento Hormonal



Envejecimiento Hormonal

| Efectos | Melatonina | GH | T3 T4 | Cortisol | DHEA | IGF-1 | Insulina | Estradiol | Progester. | Testoster |
|-----------------------|------------|-------|----------|----------|--------|-------|----------|-----------|------------|-----------|
| Actividad Melatonina | | Est | Inh | Inh | ----- | ----- | ----- | Est | Est | ----- |
| Actividad GH | Est | ----- | Est | Est | Est | Est | Est | Est | Est | Est |
| Actividad Tiroides | Est | Est | ----- | Est | Est | Est | Est | Inh | Inh | Est |
| Actividad Cortisol | Inh | Inh | Est | ----- | Inh | Inh | Inh? | Inh | Est? | Est |
| Activ. iDHEA | ? | ? | Est | In/Es | ----- | ? | Inh? | Inh | ? | Est |
| Activ. Igf-1 | Est? | Est | Esyt | Est? | Est | ----- | Est | Est | Est | Est |
| Actividad Insulina | Est | In/E | Est | In/Es | Est | Est | ----- | Es/Inh | ? | Est |
| Actividad Estradiol | Inh | Est | Est | Es/In | Est | Est | Est | ----- | Es/In | Es/In |
| Actividad Progesteron | Inh | Est | Est | Est/In | Est/In | Est | Est | Est/In | ----- | Inh |
| Actividad Testosteron | Inh? | Est | Est/In | Est/In | Est | Est | Est/In | Inh | Inh | ----- |

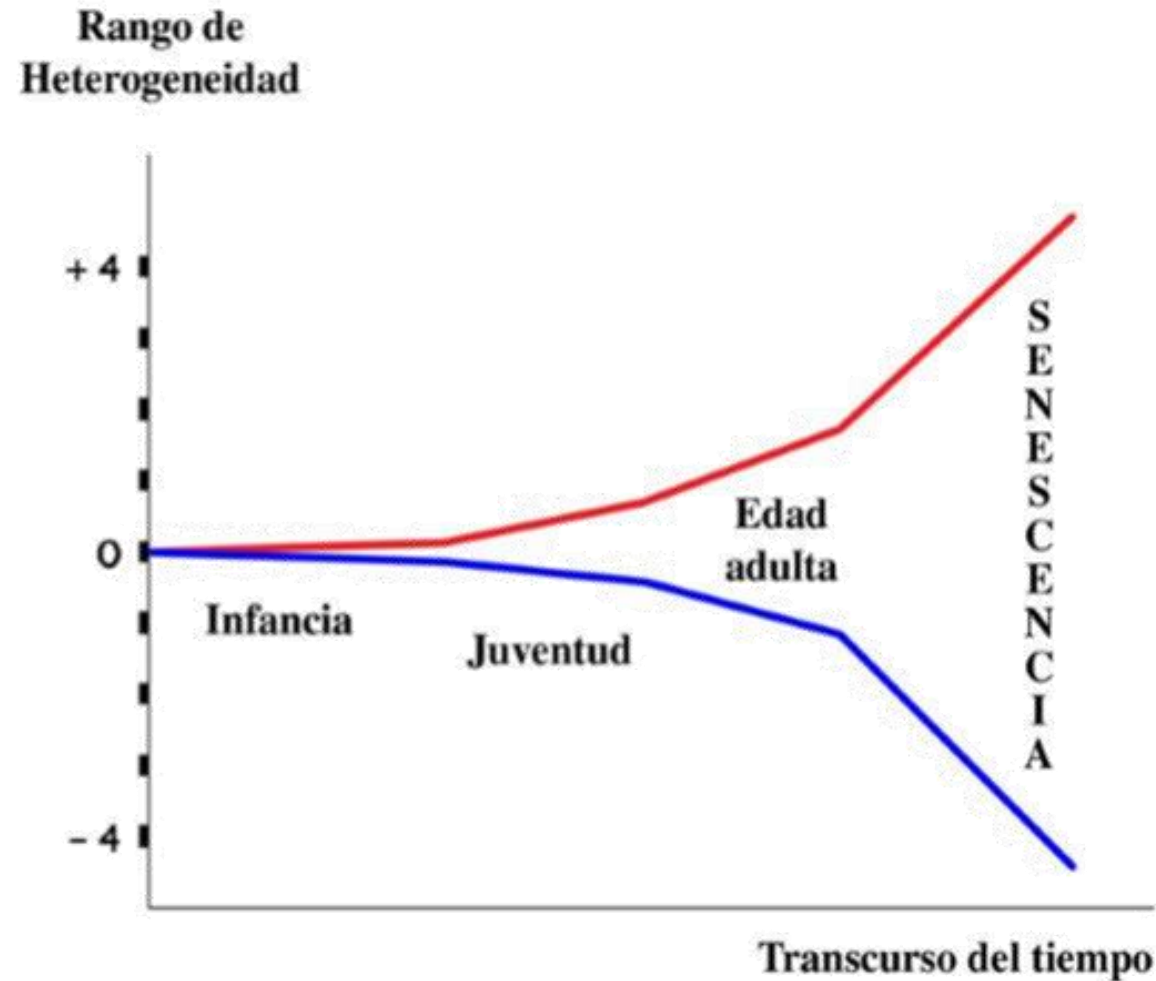


9 mecanismos moleculares asociados al envejecimiento

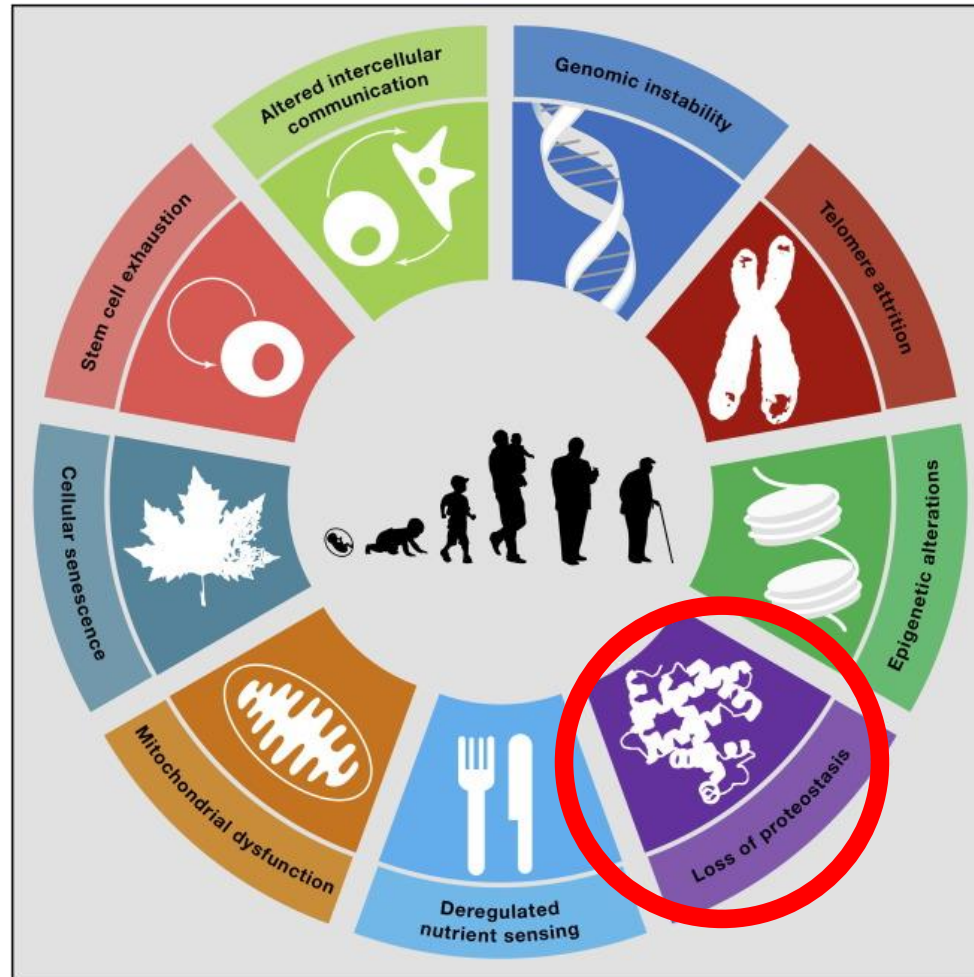
Envejecimiento Hormonal



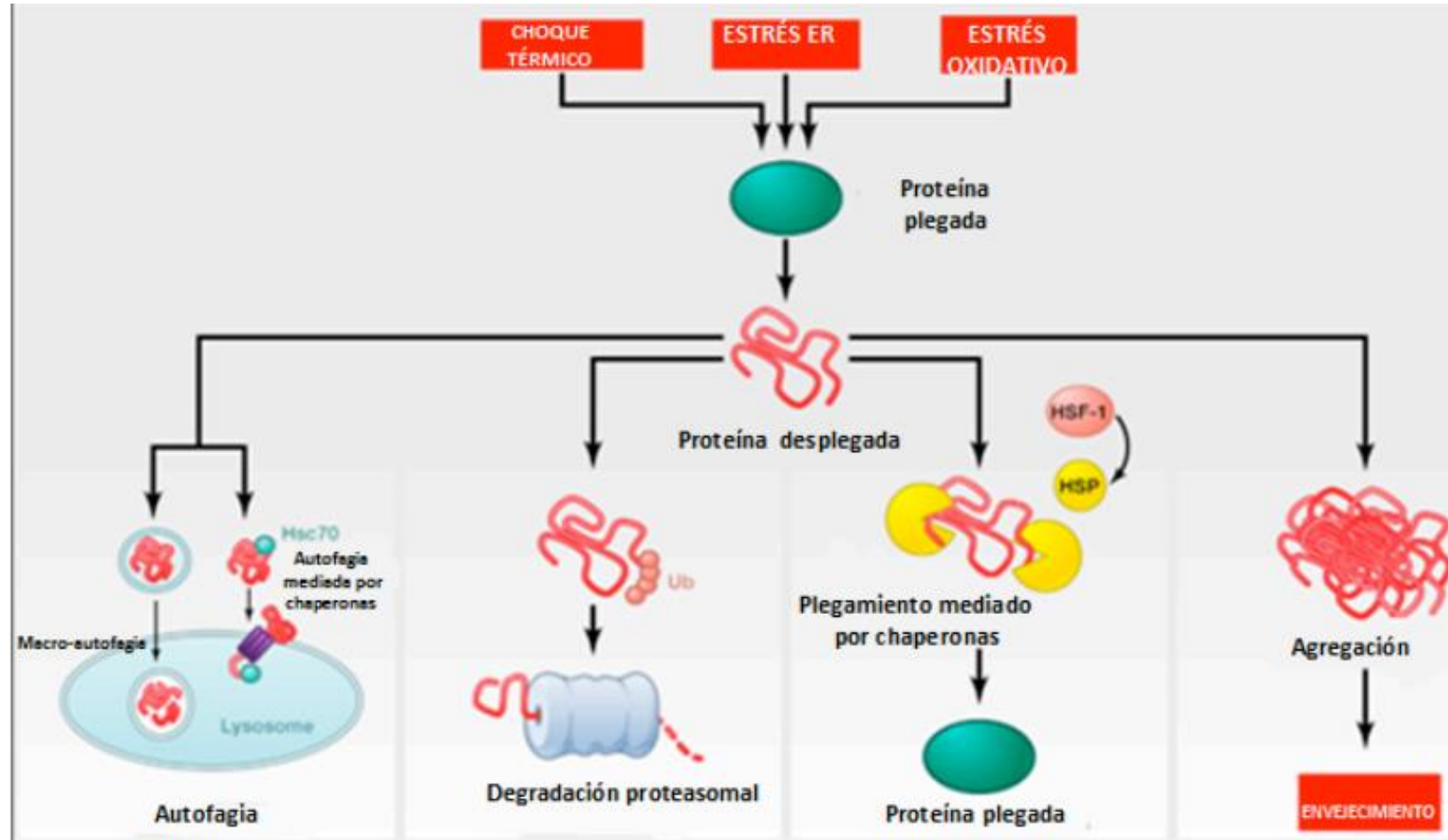
Envejecimiento Hormonal



Envejecimiento Hormonal



Envejecimiento Hormonal



Envejecimiento Hormonal



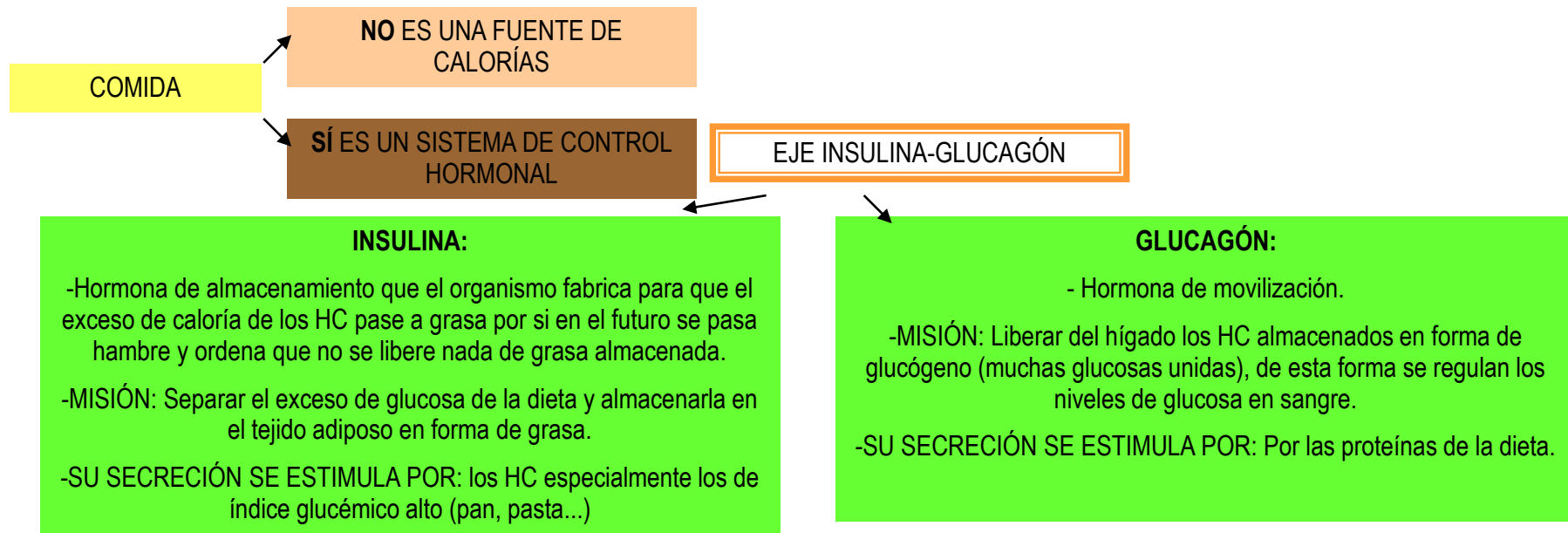
Envejecimiento Hormonal

TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO por alteración de sensibilidad a nutrientes:

Teoría hiperinsulinémica:

Una de las observaciones realizadas con animales de laboratorio es que la restricción calórica disminuía los niveles de insulina y esto parecía aumentar las expectativas de vida. Esto es debido a que la mejora de la sensibilidad a la insulina, resultado de esta restricción calórica, producirían una regulación de glucocorticoides, elevando el nivel de adrenalina y CA's y esto permite una adecuada regulación del simpático. Este hecho es de vital importancia para el buen funcionamiento de hormonas circulantes (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxano, leucotrienos, neurotransmisores....).

¿CÓMO UTILIZAR LA ALIMENTACIÓN PARA CONTROLAR LAS RESPUESTAS HORMONALES HUMANAS?

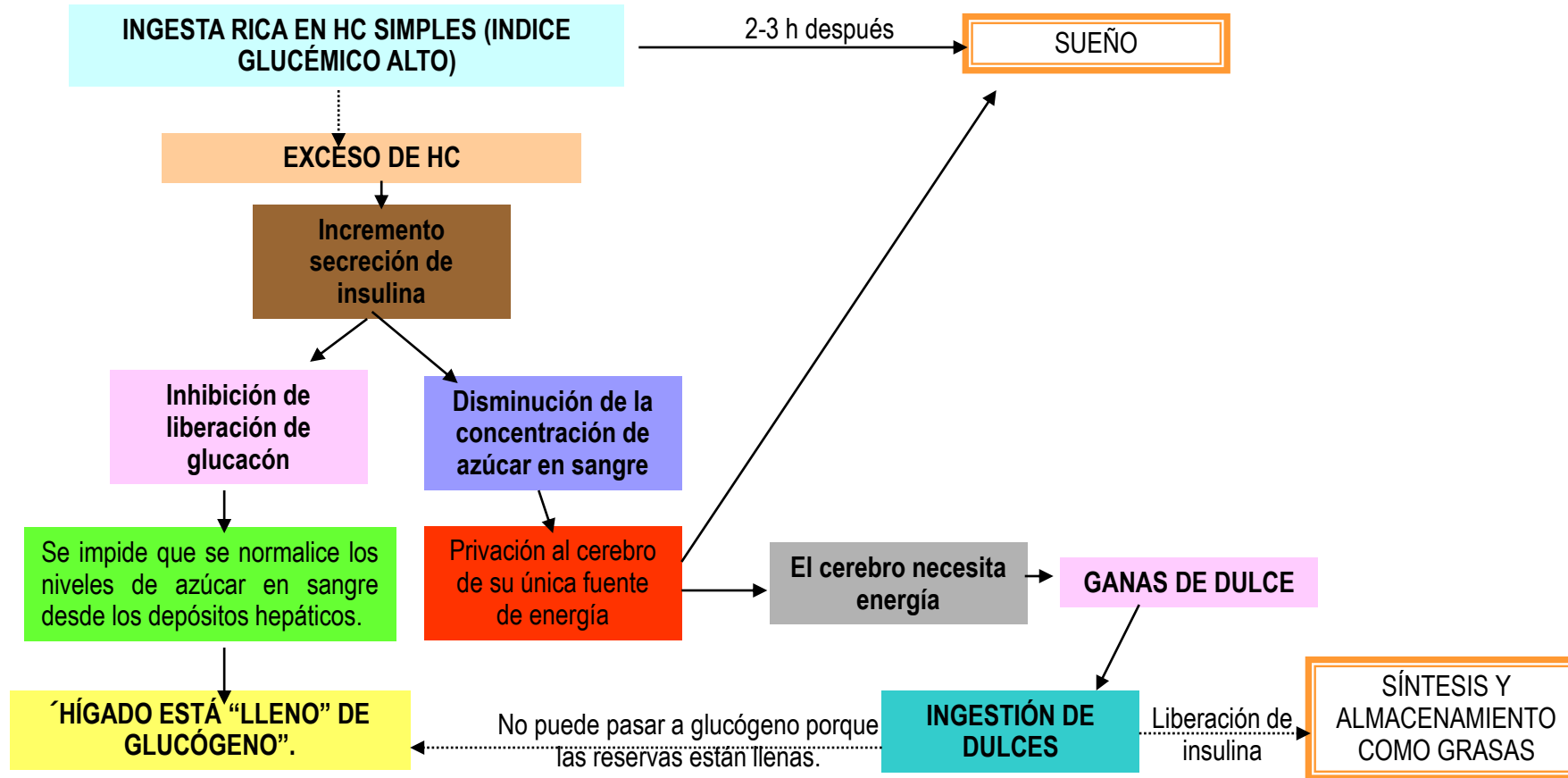


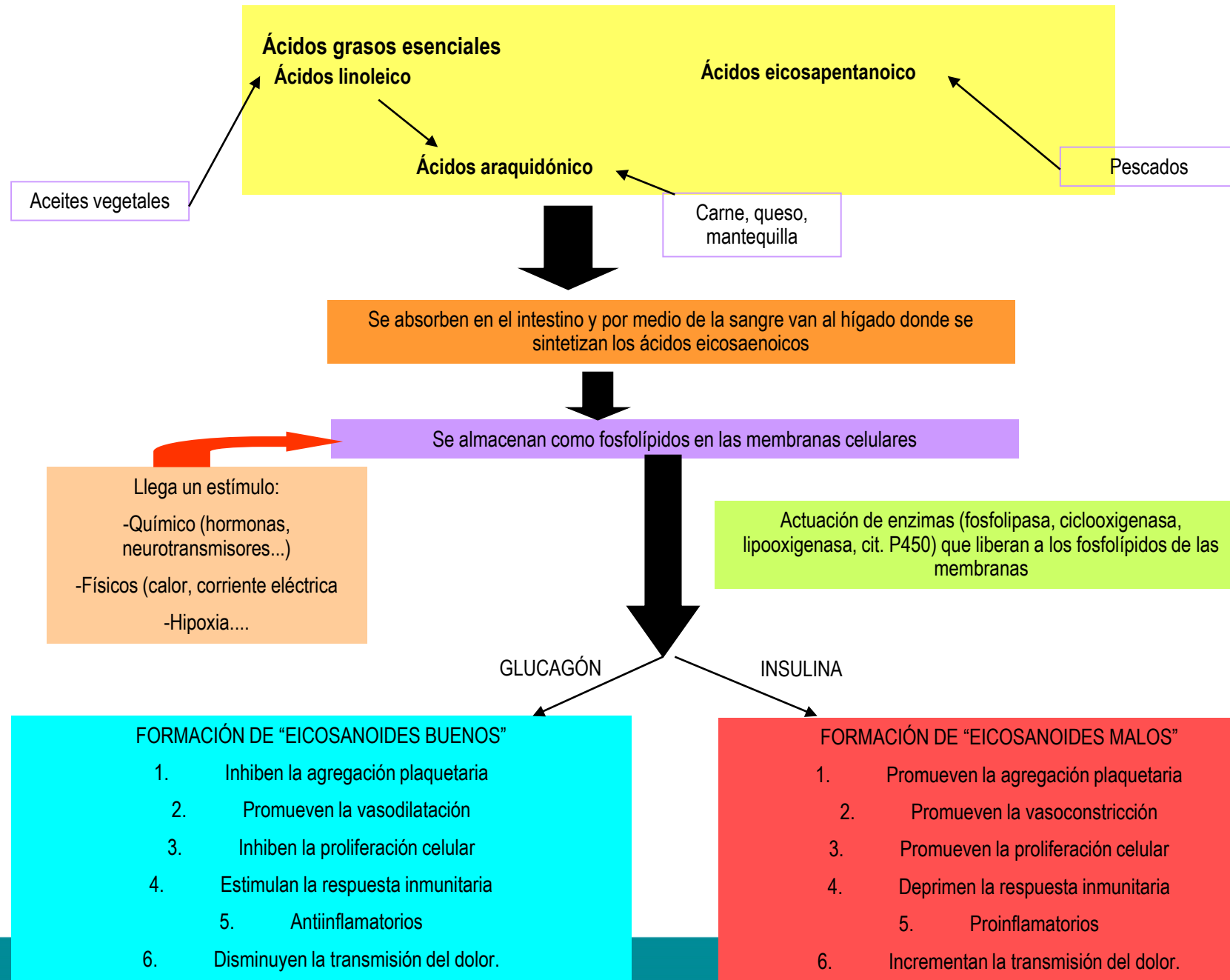
EL EQUILIBRIO HORMONAL GLUCAGÓN/INSULINA DEPENDE:

1. Cantidad de caloría que se ingiera. El exceso de calorías estimula la secreción de insulina
2. Relación en % proteínas/HC en cada comida

Envejecimiento Hormonal

Teoría hiperinsulinémica:

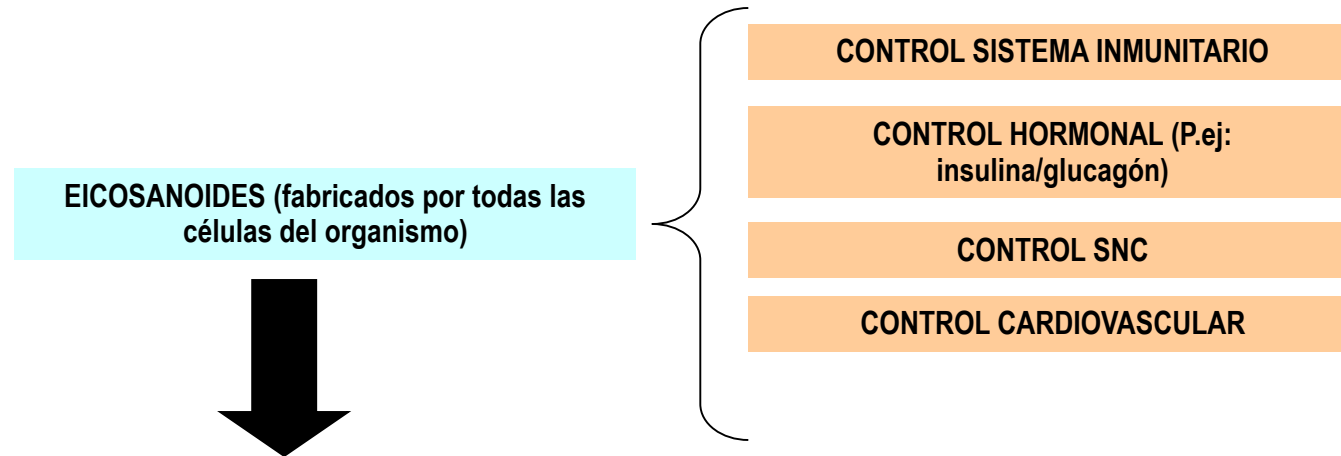




Envejecimiento Hormonal

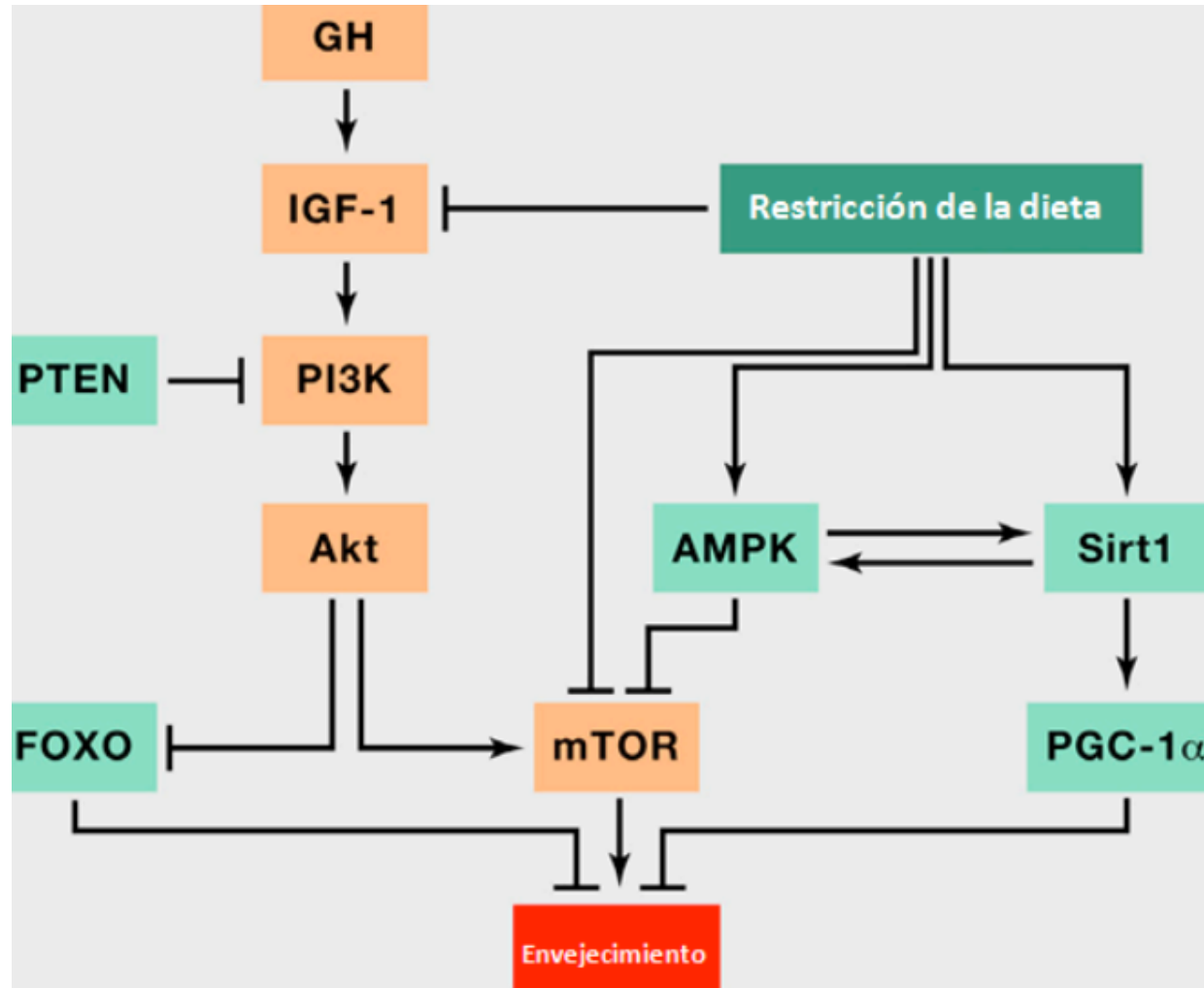
TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO:

Teoría hiperinsulinémica:



- Prostaglandinas: Denominadas así porque se aislaron por primera vez en la próstata. Control de inflamación
- Tromboxanos: Denominados así porque inician la agregación plaquetaria. Influyen en la actividad cardiaca.
- Prostaciclina: Control de la actividad cardiaca
- Leucotrienos: Se les llamó así porque: Se producen en los leucocitos y tienen 3 dobles enlaces (tri- y -eno). Importantes en el control de la constricción bronquial y alergias.
- Lipoxinas: Inflamación y sistema inmunológico
- Ácidos grasos hidroxilados: Inflamación y sistema inmunológico

Envejecimiento Hormonal

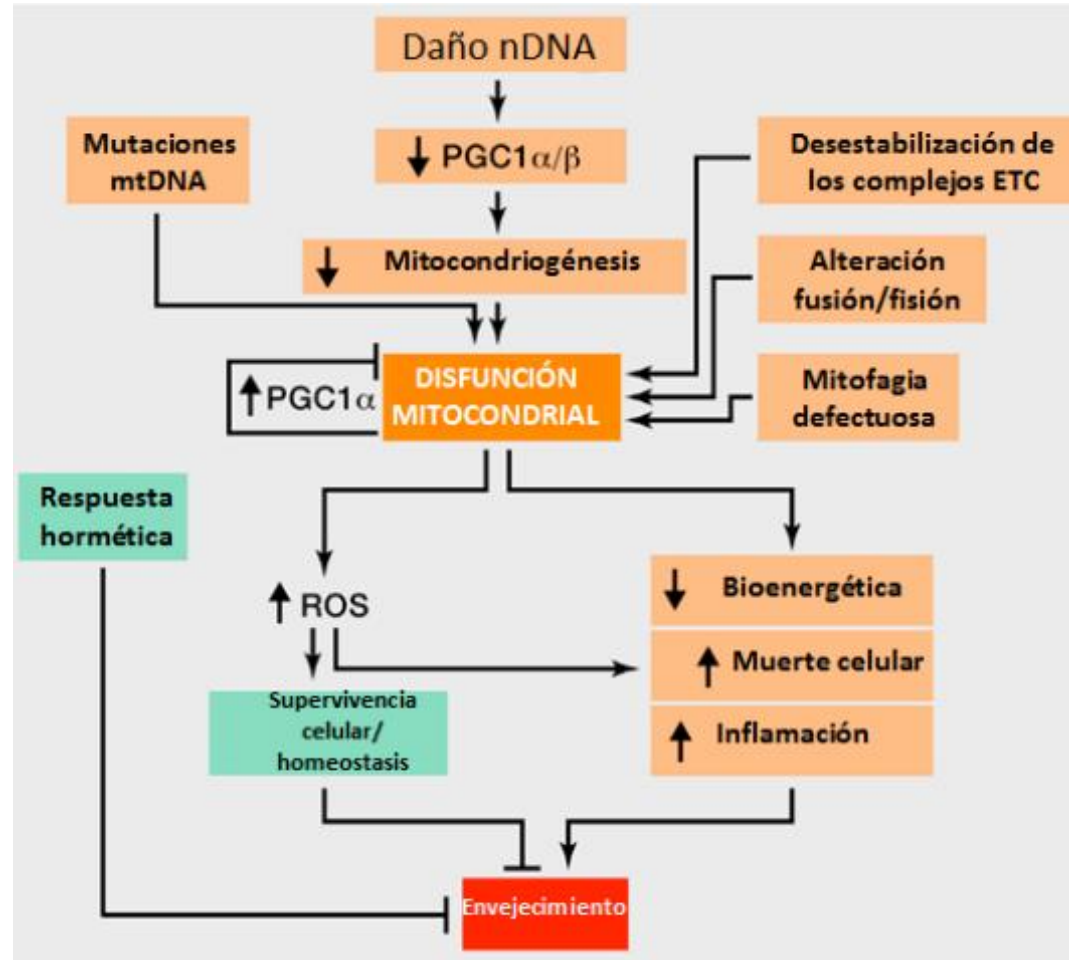


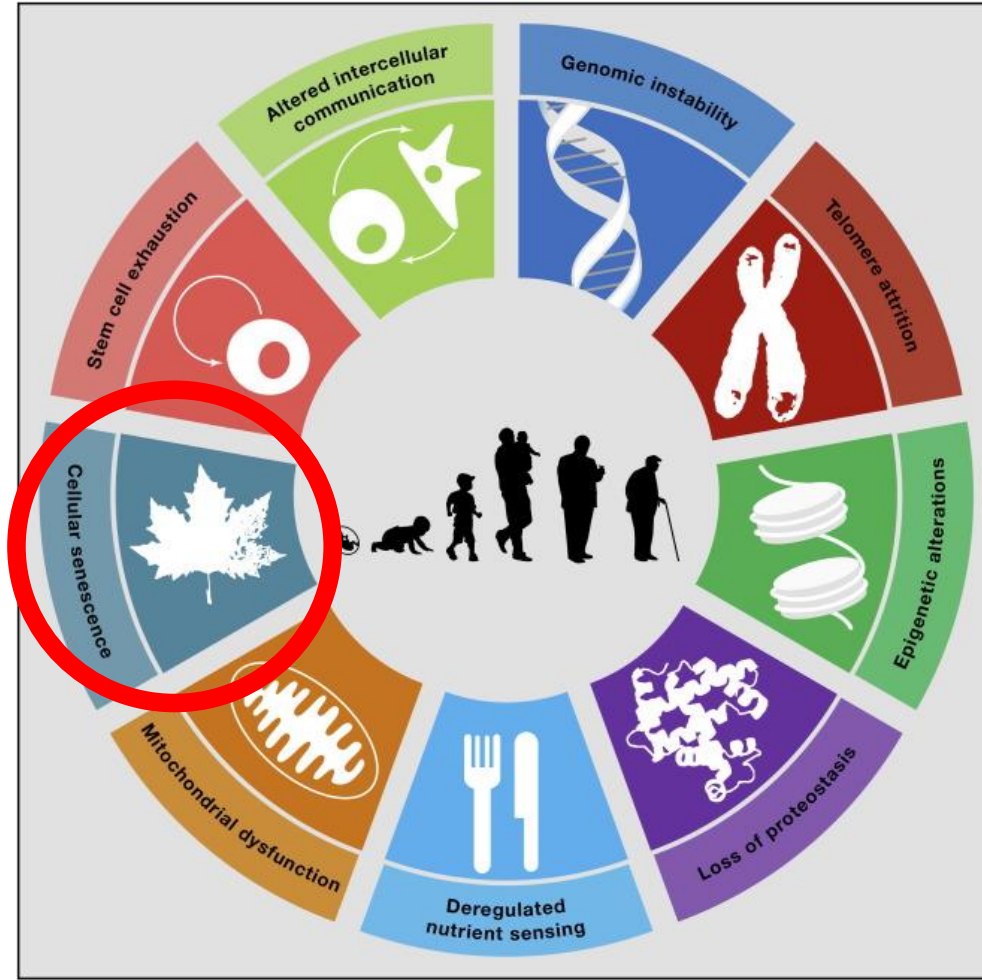
Vía del control del
envejecimiento
IIS

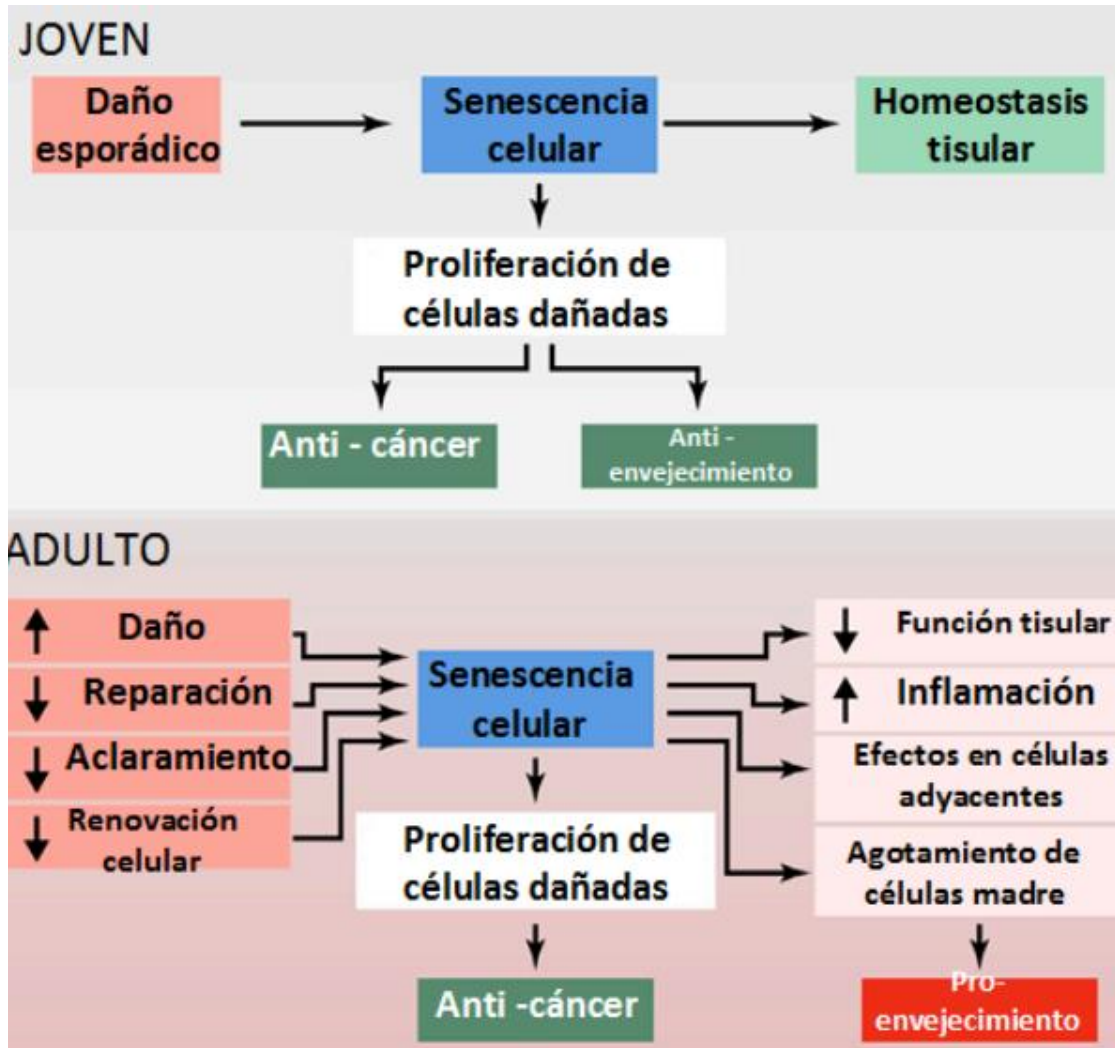
Envejecimiento Hormonal



Envejecimiento Hormonal









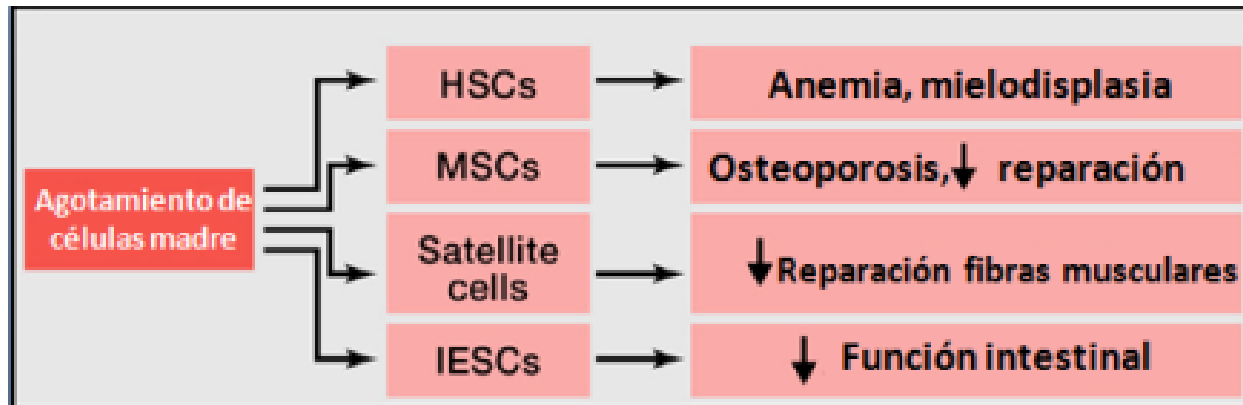
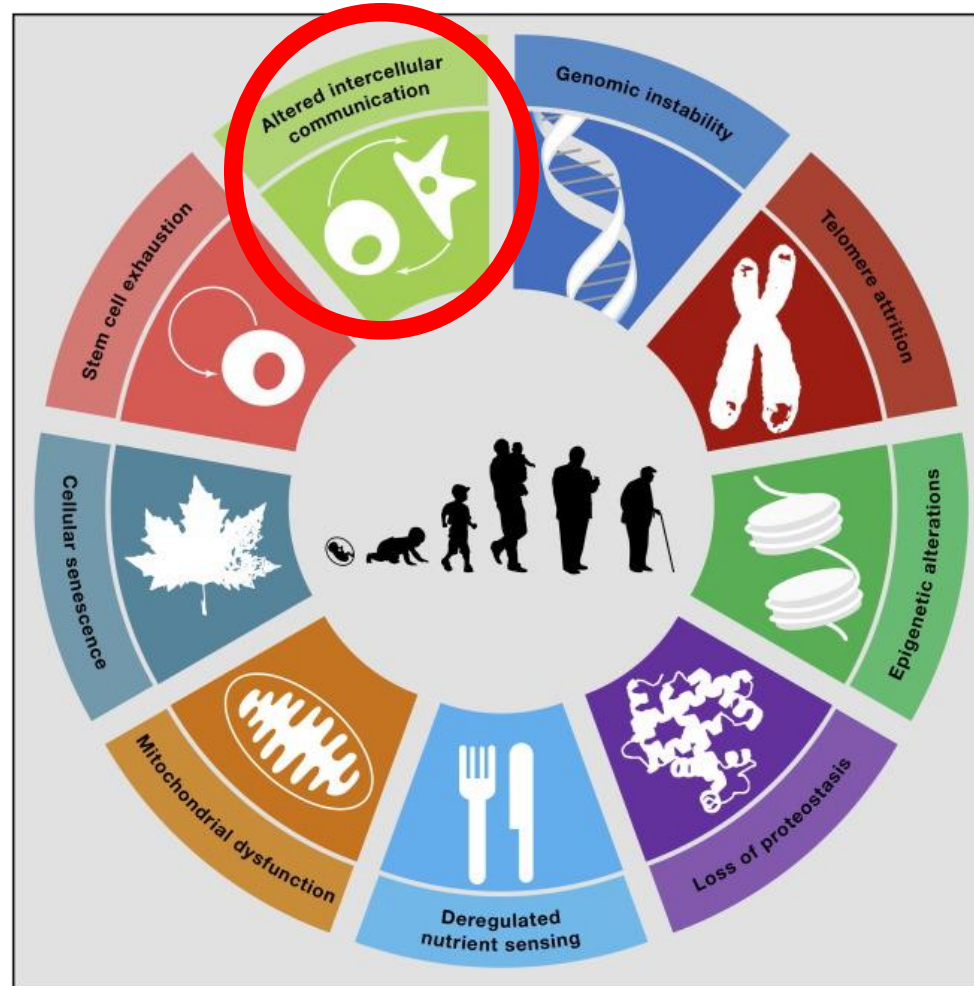
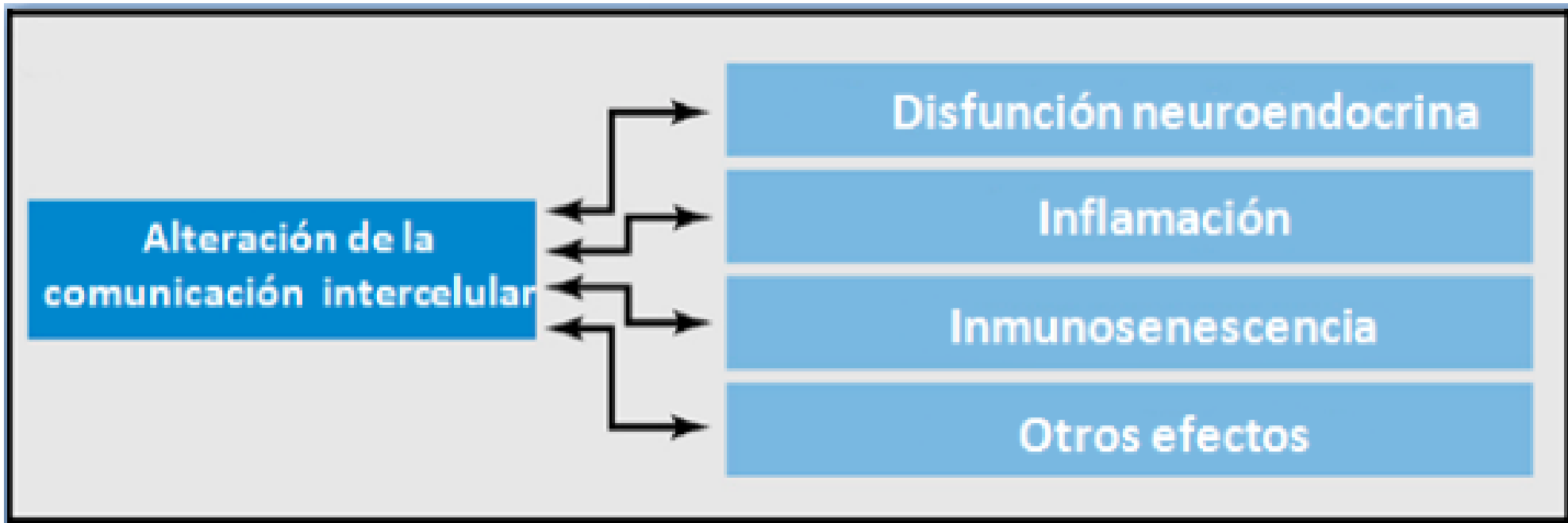


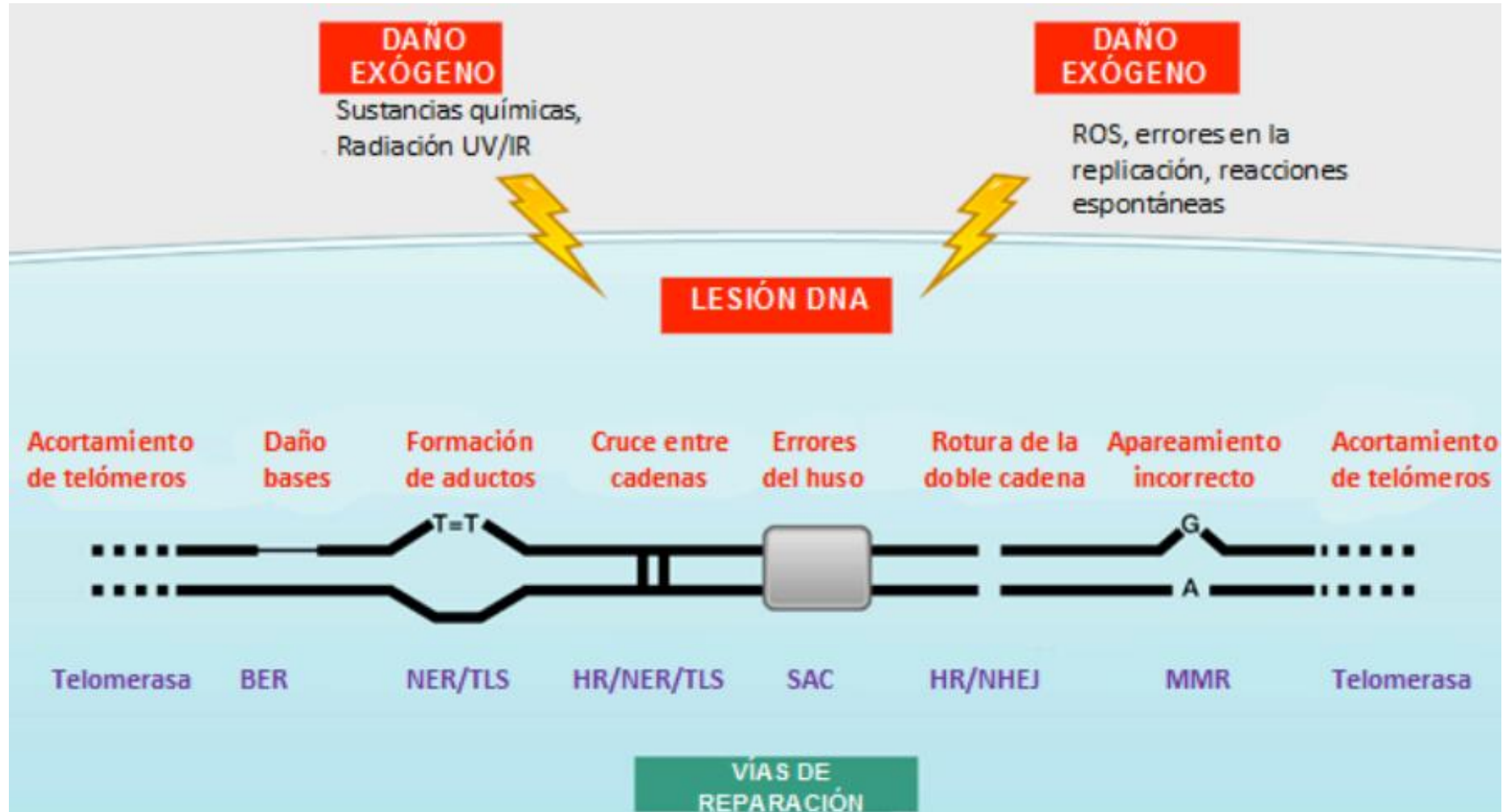
Figura 10.

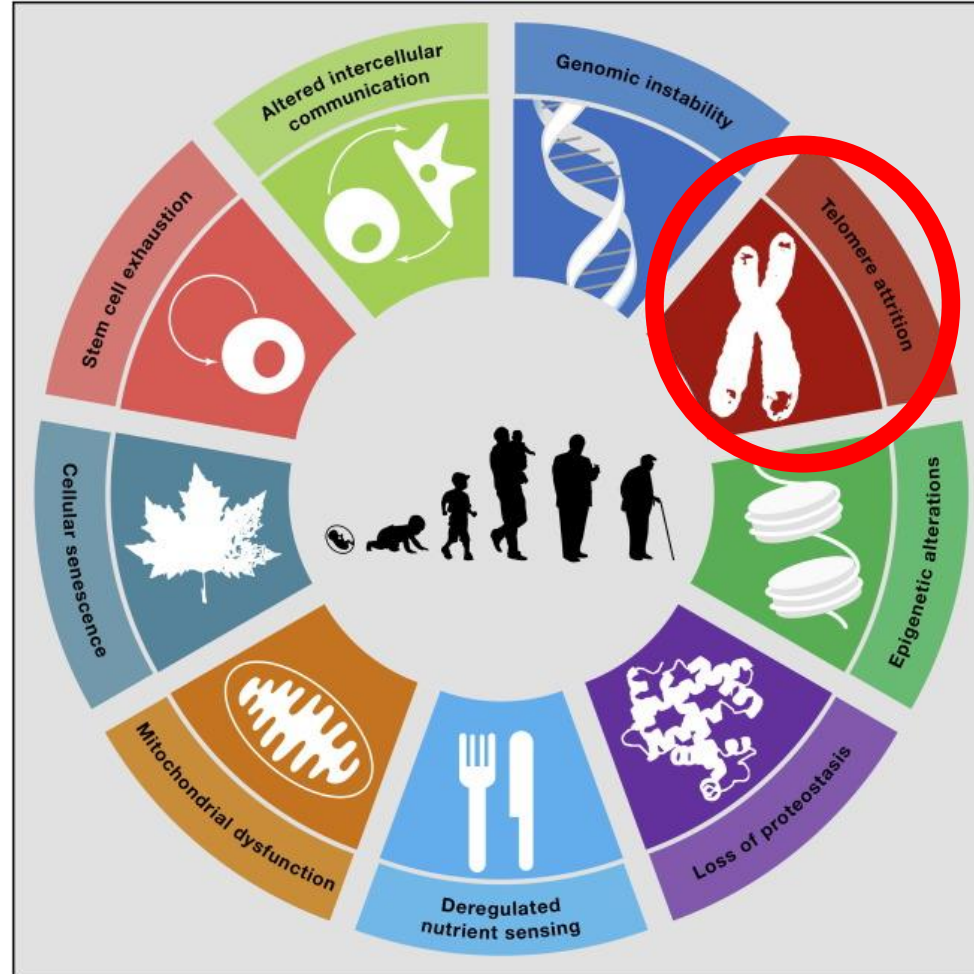
Se muestran ejemplos de las consecuencias del agotamiento de células madre hematopoyéticas (HSCs), células satélite y células madre epiteliales.











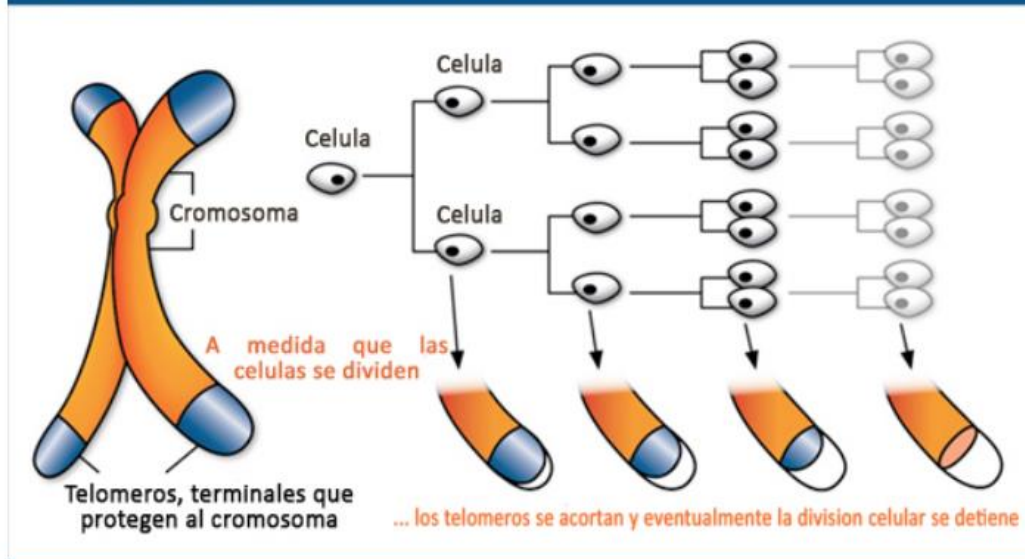
TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO:

Teoría de sobre las telomerasas:

Son las llamadas enzimas de la inmortalidad. Esta teoría se basa en el hecho de que durante el ciclo de replicación se pierde una pequeña porción del DNA por incapacidad de la DNA polimerasa para restituir completa y correctamente los telómero. Así los telómeros se van acortando de tal manera que medirlos puede ser predictivo de la longevidad.



Acortamiento de telomeros



*Figura 3.
Acortamiento
telomérico.*



Effect of TA-65 on Telomere Length in Humans

- Study was conducted in Barcelona, Spain.
- Randomized, double-blind, placebo controlled study; Men and Women (50-84 years old); N=97
- Clinic visit at every 3 months with telomere length testing and routine blood tests

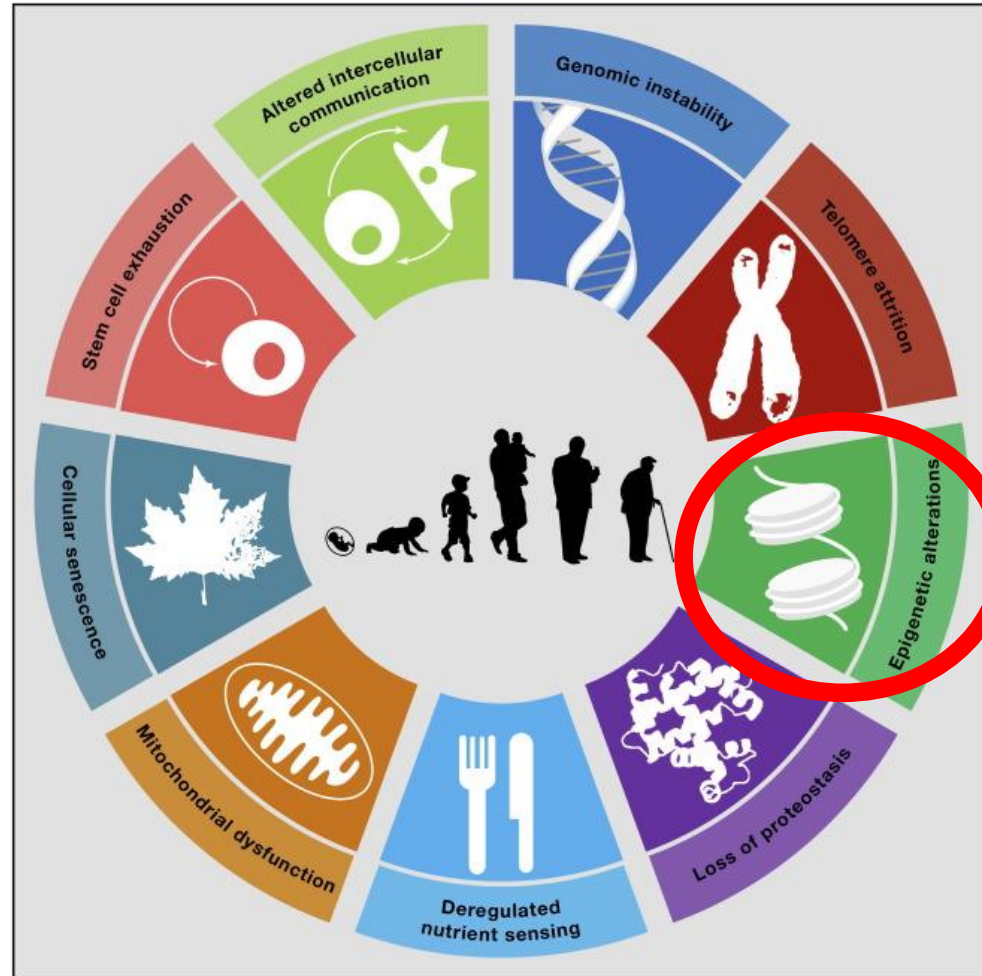
Increase in median telomere length in TA-65 group
(Lengthening of median telomeres)

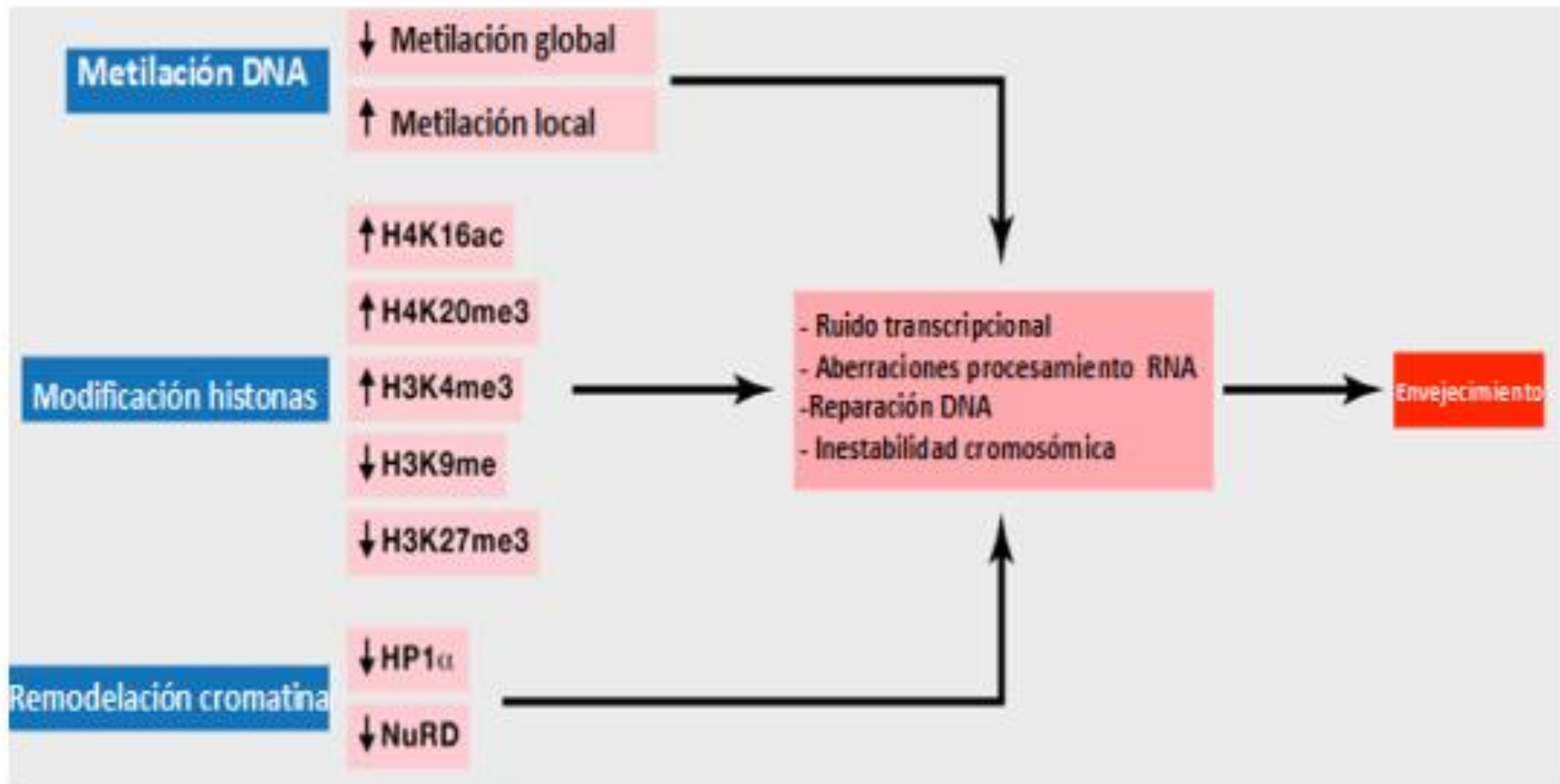
| Time (months) | Increase in length (base pairs) |
|----------------|---------------------------------|
| 3 months | +384 (± 195) bp * |
| 6 months | +158 (± 164) bp |
| 9 months | +526 (± 167) bp * |
| 12 months | +533 (± 183) bp * |

Decrease in median telomere length in Placebo group
(Attrition of median telomeres)

| Time (months) | Decrease in length (base pairs) |
|----------------|---------------------------------|
| 3 months | -24 (± 106) bp |
| 6 months | none |
| 9 months | -170 (± 106) bp * |
| 12 months | -288 (± 101) bp * |

T.A. SCIENCES[®]
CELL REJUVENATION THROUGH TELOMERASE ACTIVATION





INICIO DEL ENVEJECIMIENTO:

El primer proceso ocurre a mediados de los 20, cuando se comienza un *“declive en la producción de antioxidantes naturales.”* *“Empezamos a tener daños por los factores de estrés oxidativo y daño”.*

Inicio en el consumo de antioxidantes principalmente hidrosolubles.

Decena de los 30

- *el cuerpo comienza a ser más lento*, incluyendo la bioenergía de las células.

- En la piel, músculos, articulaciones... se ralentiza la creación del colágeno

Para combatir esto, los expertos recomiendan utilizar la niacinamida, también conocida como **vitamina B3**, la que cumplirá un rol clave para acelerar el motor metabólico de las células aumentando los niveles de bioenergía celular.

Decena de los 40

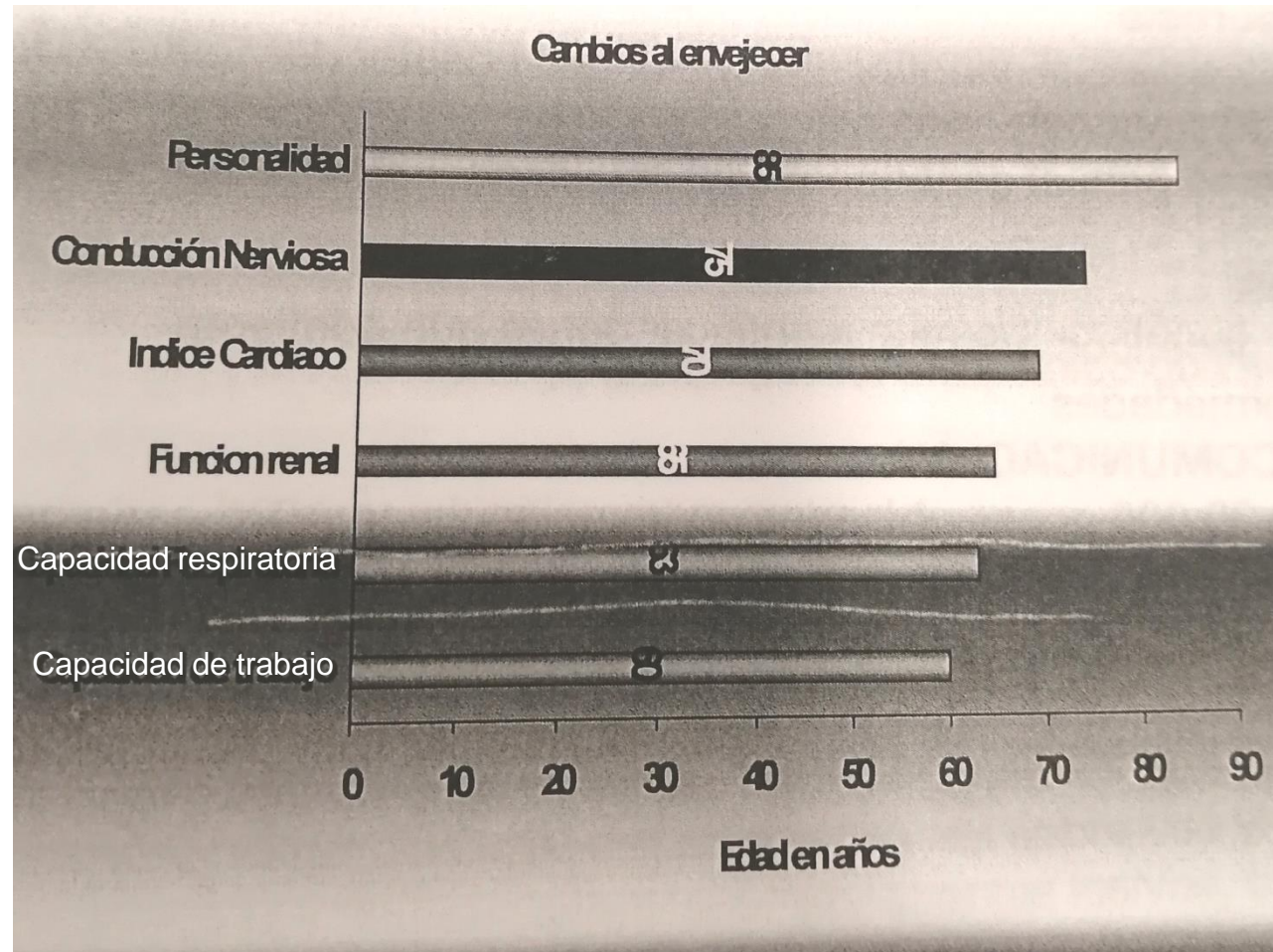
Los órganos se vuelven más sensibles, debido a que comienzan un proceso llamado *senescencia*, el cual **detiene el ciclo de vida natural de las células**, lo que podría llegar a afectar de muchas maneras.

En este periodo es importante poder usar productos como vitaminas liposolubles (A y E), coenzima Q-10 y los péptidos que ayudan a que los procesos celulares vuelvan a activarse lentamente.

Los 50 y 60

Este periodo es en el que usualmente aparece la **menopausia**, lo que hace que el organismo **se vuelva más seco e incapaz de retener suficiente hidratación por su cuenta.**

Al entrar en los 60, todos estos procesos mencionados se aceleran, pero si se mantiene el ejercicio aeróbico -al menos dos veces a la semana- se puede combatir el envejecimiento y activar el cuerpo.





Escuela de Salud Integrativa

Aprender para ayudar

 www.esi.academy

 info@esi.academy

 (34) 912 999 411