

Relación entre esteroides sexuales y densidad ósea en el hombre senescente

Lourdes Basurto,
Renata Saucedo,
Rosa Galván,
Columba Vargas,
Nydia Córdova,
Sandra Campos,
Sara Vega,
Erika Moreno,
Francisco Avelar,
Arturo Zárate

RESUMEN

Objetivo: analizar la asociación entre densidad mineral ósea y niveles circulantes de testosterona y estradiol 17-β en hombres senescentes.

Métodos: en 127 hombres sanos mayores de 60 años se estimó densidad mineral ósea mediante absorciometría de doble fotón en región lumbar y cuello femoral. Las concentraciones de testosterona y estradiol 17-β en sangre se midieron por RIA; se cuantificó la globulina transportadora de esteroides sexuales por IRMA y la testosterona libre mediante ecuación de acción de masas.

Resultados: existió correlación entre estradiol 17-β y densidad mineral ósea en la región lumbar ($r = 0.288$, $p < 0.01$) y femoral ($r = 0.224$, $p < 0.01$); el ajuste por edad e índice de masa corporal mantuvo asociación en nivel significativo ($p < 0.01$). No hubo relación entre testosterona total y densidad mineral ósea, pero sí entre fracción libre de testosterona y densidad mineral ósea en región lumbar ($r = 0.288$, $p < 0.01$) y femoral ($r = 0.190$, $p < 0.05$).

Conclusiones: de acuerdo con los resultados, las concentraciones de estradiol 17-β y testosterona libre tienen relación con la mineralización del hueso en el hombre senescente, la cual podría ser directa o a través de la aromatización de testosterona a estradiol 17-β.

SUMMARY

Objective: to determine the relationship between serum estradiol level (ESL) and testosterone serum level (TSL) with bone mineral density (BMD) in elderly men.

Methods: cross-sectional study including 127 healthy men aged 60 years and over. BMD of the lumbar spine and femoral neck were measured. ESL, TSL and sex hormone binding globulin were estimated by radioimmunoassay. Free testosterone level (FTL) was calculated.

Results: the ESL and BMD correlation at the spine was $r = 0.288$, ($p < 0.01$) and at the femoral neck was $r = 0.224$, ($p < 0.01$). These correlations remained significant after adjustment for BMI and age. By contrast, no correlation was found between TSL and BMD. However FTL were associated with BMD at the spine ($r = 0.288$, $p < 0.01$) and at the femoral neck ($r = 0.190$, $p < 0.05$).

Conclusions: ESL and FTL are associated with BMD in elderly men. This effect may be partially mediated by the peripheral conversion of testosterone into estradiol.

Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Departamento de Radiología e Imagen, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:
Arturo Zárate.
Tel: (55) 5588 7521;
5627 6913.
Correo electrónico:
zaratre@att.net.mx

Introducción

De manera similar a lo que ocurre en la mujer, conforme la edad avanza en el hombre se produce disminución de la densidad mineral ósea, que pudiera aumentar el riesgo de fractura.¹ Al respecto, las hormonas sexuales se consideran reguladoras de la fisiología del hueso.² En el hombre, la testosterona es el andrógeno circulante predominante y sus concentraciones disminuyen con la edad, por lo que existe interés por el estudio de la relación entre esta hormo-

na y la densidad ósea.^{3,4} Los niveles circulantes de testosterona total aparentemente no guardan relación con el grado de mineralización ósea, no obstante, en el hombre existen receptores de andrógenos en los osteoblastos.^{5,6} En contraste, varios informes indican asociación entre densidad mineral ósea y estradiol circulante en el hombre senescente; además, se acepta que los niveles de estradiol pueden predecir osteopenia en el hombre.^{7,8}

Por otra parte, se sabe que la testosterona circulante se encuentra unida en su mayor proporción

Palabras clave
testosterona
estradiol
osteoporosis
densidad ósea

Key words
testosterone
estradiol
osteoporosis
bone density

Basurto L et al.
Esteroides sexuales
y densidad ósea

a la globulina transportadora de hormonas sexuales y que solo la fracción libre ejerce la acción biológica, por ello, se ha sugerido relevante determinar la testosterona libre para aclarar sus efectos fisiológicos.⁸ En el presente trabajo se analiza la relación entre los dos principales esteroides sexuales: estradiol 17-β y testosterona, con la densidad ósea en hombres senescentes.

para estradiol fueron de 4.0 y 8.6 %, respectivamente, y la sensibilidad del ensayo fue de 10 pg/mL. La testosterona libre se calculó mediante ecuación de acción de masas.⁹ La globulina transportadora de esteroides sexuales se determinó por el método de IRMA y coeficientes de variación de 3.9 y 8.1 %, con sensibilidad analítica de 1 nmol/L.

Cuadro I
Coefficiente de correlación entre densidad mineral ósea (BMD) y esteroides sexuales

	Testosterona total	Testosterona libre (%)	Estradiol 17-β
BMD lumbar	0.082	0.217*	0.288**
Escala T	0.079	0.225*	0.245**
BMD femoral	0.051	0.270**	0.224**
Escala T	0.033	0.269**	0.243**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Métodos

Estudio transversal descriptivo en el que se seleccionaron 127 hombres sanos mayores de 60 años de edad sin antecedente de terapia previa con agentes que modifican el metabolismo óseo.

Este protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los voluntarios fueron completamente informados y firmaron la correspondiente carta de consentimiento.

Análisis hormonal

Se obtuvieron muestras de sangre venosa antecubital entre las 8:00 y 9:00 a. m., después de un ayuno de ocho horas. Las muestras se centrifugaron a 2000 rpm durante 20 minutos para separar el suero y preparar fracciones de 500 μL que se mantuvieron en congelación a -70° C hasta la realización de los ensayos. El estradiol 17-β y la testosterona se midieron por RIA de fase sólida, utilizando estuches comerciales de Diagnostic Products Co., (Los Angeles, CA, USA). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 7.3 y 7.0 % para la testosterona, con sensibilidad analítica de 4 ng/dL;

Densidad mineral ósea

Se obtuvo en la región lumbar y en el cuello femoral mediante absorciometría de doble fotón utilizando un densitómetro Lunar DPX (GE Lunar Corporation, Madison, WI). Todos los participantes se midieron en la misma máquina y por el mismo operador. La densidad mineral ósea se expresó en términos absolutos y utilizando una escala de desviación estándar del promedio de adultos jóvenes, de acuerdo con la escala T, con valores de referencia calculados por el protocolo del aparato.

Análisis estadístico

Los datos se indican con media ± DE. Las correlaciones entre las hormonas y la densidad mineral ósea se efectuaron con prueba de Pearson y se realizó análisis de correlación parcial para ajustar la edad y el índice de masa corporal. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Todo el análisis estadístico se efectuó en el programa de cómputo SPSS versión 12.

Resultados

La edad de los participantes fue de 62 ± 8 años y el índice de masa corporal de 27.7 ± 3.5 . La concentración de estradiol 17-β fue de 27.9 ± 10.1 pg/mL, globulina transportadora de hormonas sexuales de 48.2 ± 21.6 nmol/L, testosterona total de 504 ± 169 ng/dL y el cálculo de testosterona libre de 9.3 ± 3.8 ng/dL. Tomando como base la densidad mineral ósea y siguiendo el criterio de la Organización Mundial de la Salud, 46.5 % de los participantes tuvo mineralización normal, 42.4 % osteopenia y 11.1 % osteoporosis.

La concentración de estradiol 17-β se asoció directa y significativamente con la densidad mineral ósea de la región lumbar y del cuello femoral (cuadro I), asociación que persistió en nivel significativo después de realizar el ajuste por edad e índice de masa corporal. Por el contrario, la testosterona total no mostró correlación con la densidad mineral ósea, pero la testosterona libre se asoció significativamente con la densidad mineral ósea, tanto en la región lumbar como en la femoral (figura 1).

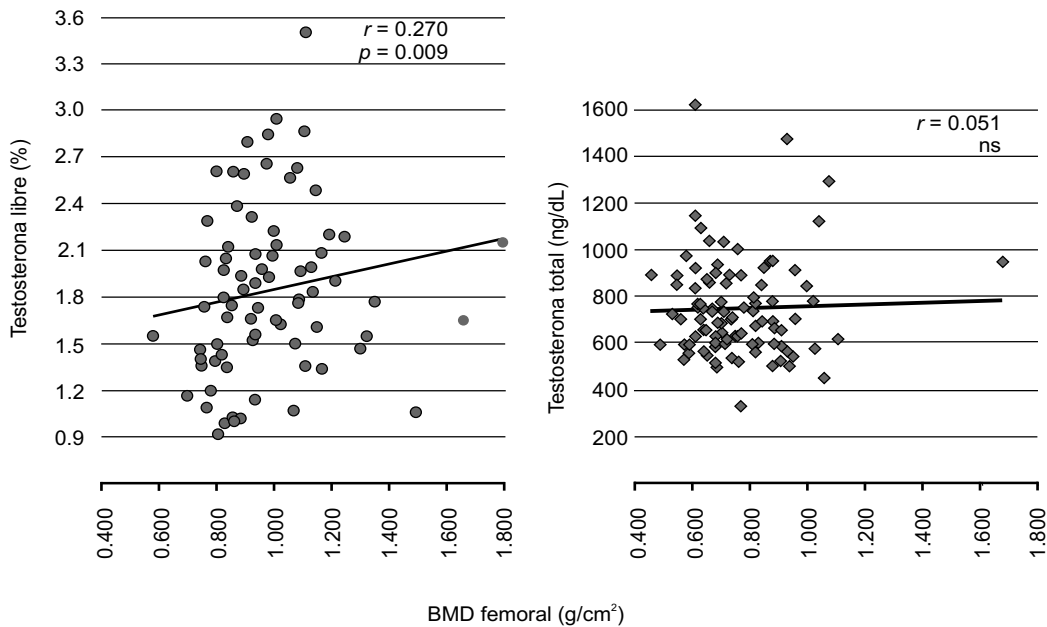


Figura 1. Correlación entre densidad mineral ósea femoral y concentración de testosterona total y libre

Discusión

Se encontró que los niveles circulantes de estradiol 17- β muestran asociación positiva con la densidad mineral ósea, lo cual concuerda con lo indicado en informes previos que han sugerido que el estradiol participa en el recambio óseo del hombre senescente.^{8,10} En contraste, no se identificó relación con la concentración de testosterona total, pero sí con los niveles de testosterona libre. Estos resultados son relevantes ya que se debe recordar que la testosterona total se encuentra unida a la globulina transportadora de hormonas sexuales y ésta se incrementa con la edad.⁸ Al aumentar la globulina transportadora de hormonas sexuales colateralmente disminuye la fracción libre de testosterona y, en consecuencia, su efecto biológico, lo cual podría afectar el grado de mineralización.^{10,11} Los osteoblastos pueden aromatizar los andrógenos y convertirlos a estrógenos, lo cual podría explicar por qué es más clara la relación entre los niveles de estradiol 17- β y la densidad mineral ósea en el hombre senescente.^{12,13}

Una limitación del estudio es que la testosterona libre no fue medida por equilibrio de diálisis, técnica más exacta pero más compleja;¹⁴ sin embargo, el cálculo de la fracción libre por la ley de acción de masas es aceptado en la clínica.¹⁵

A fin de decidir acerca de la terapéutica, las mediciones de estradiol 17- β pueden indicar la re-

lación entre los esteroides sexuales y el grado de mineralización ósea en los hombres.

Nuestros resultados sugieren que además del estradiol, la testosterona, particularmente su fracción libre, tiene efecto sobre la mineralización ósea, directo o a través de la aromatización a estrógenos.

Agradecimientos

Los autores reciben apoyo económico por parte del Conacyt y el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Referencias

1. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):710-720.
2. Basurto L, Zárate A, Gómez R, Vargas C, Saucedo R, Galván R. Effect of testosterone therapy on lumbar spine and hip mineral density in elderly men. *Aging Male* 2008;11(3):140-145.
3. Saucedo-García RP, Fonseca-Yerena ME, Basurto-Acevedo L, Ochoa-Reséndiz R, Sánchez M, Zárate-Treviño A. Decremento en los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia. *Gac Med Mex* 2000;136(4):335-339.

4. Feldman H, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):589-598.
5. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. The effects of androgen deficiency on murine bone remodeling and bone mineral density are mediated via cell of the osteoblastic lineage. *Endocrinology* 1997;138(9):4013-4021.
6. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995; 95(6):2886-2895.
7. Szulc P, Muñoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchand F, Duboeuf F, et al. Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: The MINOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):192-199.
8. Gennari L, Merlotti D, Martín G, Gonnelli S, Franci B, Campagna S, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5327-5333.
9. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3666-3672.
10. Amin S, Zhang Y, Sarwin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from Framing Study. *Ann Intern Med* 2000;133(12):951-963.
11. Mellstrom D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson A, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res* 2006;21(4):529-535.
12. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and bone. *Endocrine Rev* 2004;25(3):389-425.
13. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1443-1450.
14. Campusano MC, Brusco GF, Campino JC, Rodríguez PL, Arteaga UE. Comparación de distintos métodos para evaluar la función androgénica en el adulto mayor. *Rev Med Chile* 2006;134(9):1123-1128.
15. Rosner W, Auchus RJ, Asís R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2):405-413.