

HORMONAS SEXUALES Y HUESO. Revisión

Jesús Alfonso Osuna C.

Unidad de Endocrinología IAHULA; Laboratorio de Andrología - Centro de Microscopía Electrónica, Escuela de Medicina - Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

INTRODUCCIÓN FISIOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso es un tejido estructural y funcionalmente complejo. Su formación se inicia muy temprano durante el desarrollo del individuo. La formación y resorción que caracterizan la fisiología del tejido óseo ocurren durante toda la vida. Estos procesos están acelerados en los estadios iniciales del desarrollo del esqueleto, durante el **modelamiento**, el cual determina la forma y dimensiones de los huesos en relación con sus funciones. El remodelamiento óseo mantiene la estructura normal del hueso prolongándose a lo largo de la vida del individuo después que el esqueleto ha terminado su maduración y reemplaza periódicamente el hueso viejo por hueso nuevo en el mismo sitio, en las denominadas unidades de remodelación. El **remodelamiento** modula factores y mecanismos intrínsecos y extrínsecos manteniendo el equilibrio entre la formación y la resorción ósea; en el adulto evita la fatiga ósea funcional y previene la acumulación de hueso viejo. Durante el crecimiento, el balance del remodelamiento es positivo y su función a diferencia del hueso del adulto es aumentar el espacio para la médula ósea a la vez que aumenta el espesor del hueso trabecular. El modelado óseo está regulado por factores genéticos, mecánicos y hormonales, los cuales actúan durante el crecimiento somático. Mientras que el remodelado óseo, además de los factores genéticos, está influenciado por la parathormona (PTH), la vitamina D, la calcitonina, los niveles séricos de calcio, las hormonas sexuales esteroideas, la hormona de crecimiento, la insulina y factores de crecimiento, citoquinas, hormonas tiroideas, prolactina, prostaglandinas, factores mecánicos y factores nutricionales, los cuales contribuyen a adaptar la densidad ósea a las necesidades funcionales^{1,2}.

La fisiología de la regeneración ósea es objeto de intenso estudio, particularmente en lo que concierne a los factores que controlan la diferenciación de los osteoblastos y de los osteoclastos a partir de sus

células precursoras. El desarrollo y diferenciación tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos está controlado por factores de crecimiento, por citoquinas producidas en la médula ósea y por factores sistémicos, entre ellos las hormonas sexuales. Los osteoblastos expresan receptores para varias hormonas que regulan su diferenciación, entre ellas la parathormona (PTH), la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 , los estrógenos y los glucocorticoides. Además, existen otros factores locales, que mediante una acción paracrina o autocrina intervienen también en la diferenciación de los osteoblastos; estos factores son las denominadas proteínas morfogenéticas del hueso (PMO o BMPs) particularmente la 3 y la 4 que interactuando con el grupo de genes denominados *Hedgehogs* y otros factores de transcripción como el ODF2 (factor 2 osteoblástico específico) y el *Cbfa1* o *Pebp2 α A*, intervienen en la regulación de la diferenciación de los osteoblastos y en la formación de tejido óseo³. La osteoclastogénesis está regulada fundamentalmente por las citoquinas o interleukinas, entre ellas la IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), oncostatin M (OSM), factor ciliar neurotrópico (CNTF), factor de necrosis tumoral (TNF- α), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), M-CSF y el ligando c-kit, los cuales estimulan el desarrollo de los osteoclastos; mientras que las IL-4, IL-10, IL-18 y el interferon- γ inhiben su desarrollo⁴.

DETERMINANTES DE LA MASA ÓSEA

En los humanos el pico de masa ósea se adquiere a edades tempranas, después que han completado su desarrollo puberal; más temprano en la mujer que en el hombre⁵. La diferencia está dada por el inicio tardío de los eventos de la pubertad en los varones comparados con las hembras. La morfología del esqueleto del adulto está relacionada con los patrones de crecimiento en la pubertad, presentando diferencias claras entre uno y otro sexo. El desarrollo de la masa ósea en los adultos depende de los cambios que ocurren en la densidad y en las

Dirigir correspondencia:

Dr. Jesús Alfonso Osuna; Profesor Titular-ULA, Unidad de Endocrinología IAHULA. Mérida, Venezuela. e-mail: josunac@cantv.net

dimensiones de los huesos, éstas últimas determinadas por las diferencias entre los sexos^{6,7}. El factor genético es determinante para la adquisición del pico de masa ósea⁸, pero ésta a su vez está influenciada por factores ambientales como el estilo de vida (actividad física), el peso corporal, la calidad de la alimentación, la ingestión de calcio, el uso excesivo de alcohol, tabaco y otros tóxicos. En un lapso corto, durante la pubertad, la masa ósea se triplica para permanecer estable hasta la cuarta o comienzos de la quinta década, cuando empieza a declinar en ambos sexos⁹. La pérdida de masa ósea se acelera con la menopausia y en los siguientes 10 a 15 años, porque se pierde el equilibrio entre la actividad de osteoblastos y osteoclastos durante el remodelamiento óseo, el cual es regulado en parte por los estrógenos^{10,11}. La deficiencia de andrógenos también se acompaña de osteoporosis. Con el envejecimiento continúa la pérdida de masa ósea en ambos sexos¹². La masa ósea a edades avanzadas depende del pico de masa ósea que se haya adquirido en edad temprana y de los factores que contribuyen a su declinación, entre ellos el proceso normal de envejecimiento, las enfermedades intercurrentes y las carencias hormonales.

ESTEROIDES SEXUALES Y TEJIDO ÓSEO

Las hormonas sexuales esteroideas en combinación con otras hormonas son importantes en la fisiología del tejido óseo. Durante el desarrollo del esqueleto los esteroides sexuales influyen sobre las dimensiones, forma y ganancia de la masa ósea (pico de masa ósea). El dimorfismo sexual del esqueleto es producto de la acción de las hormonas sexuales esteroideas, las cuales contribuyen a mantener el equilibrio en el proceso de renovación del tejido óseo en los adultos. Los huesos del varón son de mayores dimensiones que los de la hembra y el contenido mineral óseo total es mayor en los primeros, 3.100 a 3.500 gramos en el adulto joven comparados con 2.300 a 2.700 gramos en la mujer^{6,7}. Las diferencias en las dimensiones del esqueleto en el adulto de acuerdo con el sexo tienen grandes implicaciones para el riesgo de fractura.

Antes de la pubertad la masa ósea es comparable en ambos sexos. Los cambios empiezan a notarse en la pubertad con el incremento de las hormonas sexuales esteroideas, reforzadas en sus acciones por la hormona de crecimiento, tiroideas, cortisol y otros factores. En este período del desarrollo se establecen las diferencias entre los sexos⁷. Durante la adolescencia se incrementa la masa ósea por efectos hormonales, aumentando además la longitud y el diámetro de los huesos; hay engrosamiento del

hueso cortical y aumenta la masa de tejido esponjoso. A partir de esta etapa del desarrollo continúa la ganancia de masa ósea hasta alcanzar su máximo nivel entre los 25 y 30 años. Las adolescentes alcanzan la densidad ósea máxima en la columna lumbar alrededor de los 16 años¹³. Los cambios hormonales de la pubertad aceleran el cierre de las cintillas de crecimiento endocondral, enlenteciendo el crecimiento lineal del esqueleto, proceso que termina alrededor de los 17 años en la mujer y a los 19 años en el varón. De ocurrir un trastorno de la función gonadal que altere la producción de hormonas sexuales esteroideas, no ocurrirá el estirón de la pubertad y se retarda el cierre de las cintillas epifisarias endocondrales; el crecimiento lineal del esqueleto continúa pero con un patrón prepuberal. La consecuencia es un esqueleto con segmentos eunucoides, con una altura mayor de la esperada para ese individuo, pero con osteopenia¹¹.

EFEECTO DE LOS ESTRÓGENOS EN EL MANTENIMIENTO DE LA MASA ÓSEA

El mantenimiento y los cambios de la masa ósea en los adultos se logra por el balance en el proceso de remodelamiento. La pérdida del balance óseo puede ser por una actividad osteoclástica exagerada, por actividad osteoblástica insuficiente para rellenar los espacios de resorción ósea, o por la combinación de ambos procesos. Los estrógenos contribuyen a mantener un equilibrio entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica, acción esencial para conservar la masa ósea en la mujer durante su vida reproductiva. Cuando hay una deficiencia de estrógenos, hay una mayor activación de nuevas unidades de remodelamiento, provocando un desequilibrio en el proceso, con mayor destrucción ósea¹¹. En la posmenopausia estas alteraciones son aun más severas. En la medida que se acentúa la resorción ósea, ocurre perforación de las placas trabeculares y pérdida de la arquitectura ósea, con debilitamiento de los huesos que contienen más tejido esponjoso, como las vértebras y el antebrazo¹⁴. Estas alteraciones con aumento del recambio óseo y menos formación ósea, se acompañan de un balance negativo del calcio de aproximadamente 100 mg/día¹⁵. Se ha comprobado que la administración de estrógenos revierte estos cambios¹⁶. La pérdida de tejido óseo en la posmenopausia es mayor en el hueso esponjoso que en el cortical. Esta fase rápida de la pérdida ósea en la posmenopausia se enlentece en el hueso esponjoso transcurridos 2 o 4 años, y 5 a 7 años después en el hueso cortical¹⁷. Sin embargo, el componente estrógeno-dependiente de la pérdida

de hueso continúa en la posmenopausia por lo menos durante los siguientes 20 años¹⁸. Con el aumento de la pérdida de masa ósea aumenta el riesgo de fractura.

Se ha estimado que la mujer pierde a lo largo de su vida aproximadamente 50% del máximo de su hueso esponjoso y cerca del 35% del hueso cortical adquirido. No se conoce con exactitud cuáles son los factores involucrados en esta pérdida ósea, ni cuánta es consecuencia de la deficiencia de estrógenos y que otro tanto es por el envejecimiento y por el estilo de vida. Pero se estima que la provocada por la carencia de estrógenos es el factor de riesgo más importante para la osteoporosis de la posmenopausia¹⁹.

Los estrógenos son esenciales para mantener un volumen óseo normal, su deficiencia provoca aumento del recambio óseo en sitios específicos del esqueleto. Estudios en animales de experimentación han revelado que las diferencias en las respuestas a la deficiencia de estrógenos están relacionadas con el aporte sanguíneo, con la población de células osteoprogenitoras, con el recambio óseo de base y con la magnitud de la fuerza mecánica a que están sometidas las células óseas. El efecto de los estrógenos sobre el recambio en el hueso esponjoso es más complejo que su efecto sobre el hueso cortical, además es específico para cada especie, con diferencias entre el animal joven y el adulto¹¹. En la rata se comprueba el dimorfismo sexual en la acción de los estrógenos, el cual se pone en evidencia en relación con el crecimiento de los huesos largos, mayor en los machos que en las hembras. Los esteroides sexuales en estos animales influyen sobre la arquitectura ósea y sobre otros aspectos de la estructura y composición del tejido óseo. El mecanismo celular de la acción de los estrógenos sobre el hueso esponjoso es controversial. Además de la aceptada acción inhibitoria sobre la resorción, en diferentes estudios se ha comprobado inhibición y estímulo para la formación de hueso esponjoso¹⁹. A pesar de las semejanzas de los cambios en el crecimiento y en el recambio óseo que ocurren en la rata deprivada de estrógenos con los observados en el humano, no hay seguridad de que los mecanismos para la pérdida ósea sean idénticos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS

Los esteroides difunden pasivamente hacia el interior de las células donde se unen al dominio del ligando del receptor; una vez formado el complejo esteroide-receptor este es transportado al interior del núcleo para iniciar la cascada de eventos moleculares

característicos del esteroide sexual²⁰.

En 1988 dos grupos de investigadores reportaron simultáneamente la existencia de receptores de estrógenos (RE) de alta afinidad en osteoblastos de rata y en humanos^{21,22}. Posteriormente se comprobó que los osteoclastos también expresan receptores para los estrógenos²³. El número de RE en cultivos de osteoblastos es muy bajo comparado con los tejidos de los órganos del sistema reproductor, lo cual guarda relación con el limitado número de acciones directas de la hormona sobre el esqueleto¹¹. En el tejido óseo humano se han reportado cambios en los niveles de RNAm estable para varias proteínas óseas 3 horas después del tratamiento con estrógenos²⁴. El período que transcurre entre la unión del complejo estrógeno-receptor a los sitios de unión del aceptor nuclear y la máxima respuesta de transcripción, ha sido denominada como fase de resago (lag phase), durante la cual ocurren una serie de eventos moleculares complejos. En esta fase ocurre la activación de genes o factores (genes tempranos) que son necesarios para la transcripción de genes tardíos. Diversos genes intervienen como reguladores del proceso de transcripción, entre ellos los proto-oncogenes nucleares¹¹. Los proto-oncogenes (c-fos y c-jun) juegan un papel importante en la fisiología de los osteoblastos y sirven como mediadores en la regulación de los estrógenos sobre el hueso. Las proteínas codificadas por los proto-oncogenes c-fos y c-jun regulan la expresión de varios genes, incluidos entre ellos los de diversos factores de crecimiento, como el gen del factor transformante- β de crecimiento (TGF- β); este último juega un papel importante en la fisiología ósea, ya que induce la proliferación de células similares a los osteoblastos humanos e influye sobre la resorción ósea producida por los osteoclastos. Por lo tanto, la inducción de TGF- β por los estrógenos podría explicar su acción sobre la resorción ósea¹¹.

La disminución de la resorción ósea es la acción más importante de los estrógenos sobre el remodelamiento óseo en el humano. Se ha postulado que la unión de los estrógenos a sus receptores en los osteoblastos regularía indirectamente la función de los osteoclastos. Factores como las citoquinas actuarían a través de este mecanismo²⁵. La unión de citoquinas a receptores de los osteoblastos provocaría la liberación de factores solubles los cuales actúan sobre los osteoclastos regulando su reclutamiento o su actividad. De esa manera los estrógenos pueden inhibir la liberación de factores estimulantes de los osteoclastos o alternativamente pueden aumentar la liberación de factores inhibidores de los osteoclastos¹¹.

Entre las citoquinas que aumentan la actividad osteoclástica se encuentran el factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), el TNF- α , la IL-1 y la IL-6. El TGF- β tiene un efecto variable sobre la resorción ósea, mientras que la IL-4 inhibe la formación de osteoclastos y la IL-8 tendría efecto sobre el reclutamiento de los osteoclastos^{11,25}. Una de las citoquinas más estudiadas es la IL-6 por su potente acción resortiva, que además actúa como mediadora de la acción resortiva de la IL-1²⁶. La disminución de estrógenos en ratones ooforectomizados aumenta la producción de IL-6, IL-1 y de TNF- α en osteoblastos y en otras células óseas derivadas del estroma. Estos factores, como fue señalado anteriormente, estimulan indirectamente la diferenciación de los osteoclastos. Pero además, los estrógenos por acción directa inhiben la función de los osteoclastos^{11,25}.

Los estrógenos inhiben la producción de IL-6, así como la expresión de las dos subunidades de su receptor (IL-6R α y gp130) en células de la médula ósea del linaje osteoblástico^{25,27} e inhiben al TNF y al M-CSF. Además, probablemente la carencia de estrógenos aumenta la sensibilidad de los osteoclastos a la acción de la IL-1⁴. La interacción del receptor estrogénico con otros factores de transcripción y su posible efecto regulador sobre la actividad del óxido nítrico (ON) son parte de los mecanismos a través de los cuales los estrógenos interfieren con la actividad de las citoquinas²⁵. Otras acciones de los estrógenos estarían mediadas por una de las proteínas que intervienen en la relación entre la osteoclastogénesis con las células del linaje mesenquimal, la denominada osteoprotegerina (OPG), cuya síntesis es estimulada por los estrógenos²⁸. La OPG tiene un potente efecto inhibitorio sobre la osteoclastogénesis y la resorción ósea *in vitro* e *in vivo*. La regulación de la vida activa de los osteoblastos y de los osteoclastos es otro factor importante de la fisiología del tejido óseo. El promedio de la vida activa de los osteoblastos es de aproximadamente 2 semanas, mientras que la de los osteoclastos es de 3 meses. Ambas células mueren por apoptosis. Los factores de crecimiento y las citoquinas que estimulan el desarrollo de osteoblastos y osteoclastos, también influyen sobre la apoptosis de dichas células⁴.

El remodelamiento óseo exagerado producido por la carencia de estrógenos puede ser debido al aumento en la producción tanto de osteoblastos como de osteoclastos; el desequilibrio entre la formación y la resorción ósea es una consecuencia de una prolongada vida activa de los osteoclastos y del acortamiento de la vida activa de los

osteoblastos. Además, un retraso en la apoptosis de los osteoclastos sería responsable de la profundidad de las cavidades de resorción y de la perforación de las trabéculas asociadas con la carencia de estrógenos⁴. Los estrógenos actúan sobre el tejido óseo por mecanismos directos e indirectos, provocando cambios en la concentración de factores sistémicos y locales, muchos de esos mecanismos son mediados por el receptor estrogénico. Los agentes antiresortivos y en particular los estrógenos, actúan disminuyendo el desarrollo de los precursores de los osteoclastos o su reclutamiento y promoviendo la apoptosis de los osteoclastos maduros⁴. Fig. 1

EFFECTO DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Los andrógenos actúan sobre el tejido óseo durante el desarrollo y son necesarios para mantener la homeostasis en el hueso formado. La densidad ósea en el hombre adulto es producto de la ganancia que de la misma ocurre durante la pubertad. Este proceso es andrógeno-dependiente. La testosterona (T) directamente o sus metabolitos son los estímulos esenciales para el incremento de la masa ósea, tanto del hueso cortical como del esponjoso. En estudios clínicos se ha comprobado una estrecha relación entre los niveles séricos de testosterona con estadios de la pubertad, con el crecimiento lineal y con la adquisición de la masa mineral ósea durante el desarrollo puberal del varón²⁹. Kasper y cols.³⁰ demostraron el efecto estimulante directo de los andrógenos sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos, en humanos y en la rata.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Aún no se conoce el mecanismo por medio del cual los andrógenos afectan la densidad ósea. Diferentes estudios sugieren una acción directa sobre los osteoblastos. La presencia de receptor androgénico (RA) en estas células guarda relación con ese planteamiento^{3,32}. Más aun, tanto los andrógenos aromatizables como los no aromatizables estimulan *in vitro* la proliferación de los osteoblastos, proceso que requiere concentraciones normales de vitamina D^{33,34}. Otro argumento en favor de la acción directa de los andrógenos sobre los osteoblastos es que además de promover su diferenciación, estimulan la producción de colágeno e incrementan la expresión del ARNm del procolágeno tipo I³⁵. El efecto de los andrógenos sobre la proliferación y diferenciación de los osteoblastos parece ser debido a la producción local de TGF- β o por aumento de la

sensibilidad a la acción mitogénica del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y de la IGF-II³⁰. El TGF- β estimula la actividad de la fosfatasa alcalina y la producción de colágeno.

Puesto que los receptores para andrógenos no se expresan en los osteoclastos, su acción sobre estas células probablemente es indirecta, mediante la producción local de citoquinas. Los factores de crecimiento insulina-símiles (IGF) son parte de los mecanismos locales que regulan la función de las células óseas. En estudios *in vitro*, la testosterona y la DHT suprimen la producción de IL-6 en células provenientes del estroma de la médula ósea, inhibiendo la expresión del gen de la IL-6, efecto que es mediado por el receptor de andrógenos³⁶. Además, tanto la testosterona como la DHT inhiben la acumulación de AMPc estimulada por la PTH en osteoblastos *in vitro*³⁷ y detienen parcialmente la resorción ósea inducida por la PTH y por la IL-1³⁸. Puesto que la IL-1 y la IL-6 estimulan la activación y diferenciación de los osteoclastos y de otras citoquinas con iguales propiedades, la disminución en su actividad o en su producción local parece jugar un papel importante en el mecanismo a través del cual los andrógenos inhiben la resorción ósea. Fig. 1.

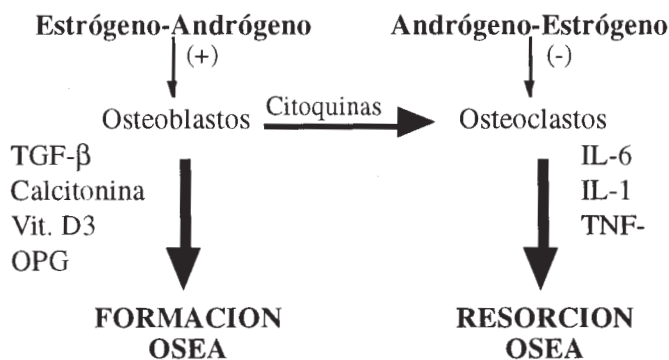


Figura 1. Las hormonas sexuales activan la expresión del TGF- α el cual estimula la proliferación de los osteoblastos; el TGF- β junto con la calcitonina, la 1-25 α -OH Vitamina D₃ y la OPG estimula la formación ósea. La OPG además inhibe la función de los osteoclastos. Los estrógenos y los andrógenos inhiben la producción de IL-6, IL-1 y el TNF- α regulando la osteoclastogénesis y la resorción ósea.

No se conoce con precisión si los efectos de la testosterona sobre el hueso son por acción directa del esteroide o a través de sus metabolitos como el estradiol y la DHT. Cultivos de osteoblastos de mujeres en la posmenopausia pueden convertir la androstenediona en testosterona y DHT³⁹. Sin embargo, no se conoce el papel de la DHT sobre el metabolismo de la célula ósea. Observaciones de diferentes investigadores sugieren que la aromatización de la testosterona a estrógenos es responsable de su acción sobre el hueso. En favor

de este planteamiento se ha demostrado actividad de la aromatasa en osteoblastos humanos⁴⁰. En pacientes con resistencia estrogénica completa por defecto en el receptor de estrógenos⁴¹ o por mutación en la enzima P-450 aromatasa^{42,43} presentaron osteopenia a pesar de tener niveles altos de testosterona. El tratamiento con estrógenos en ambos casos produjo ganancia progresiva de la masa ósea⁴⁴. Estas son evidencias incuestionables sobre el papel de los estrógenos en la adquisición del pico de masa ósea y para el mantenimiento de la densidad ósea normal en el varón.

Los andrógenos también podrían afectar el metabolismo óseo actuando sobre las hormonas reguladoras del calcio. Se ha reportado que en pacientes hipogonadales los niveles de calcitonina son más bajos que en el hombre sano y que la administración de testosterona corrige esa alteración⁴⁵. Sin embargo, como los cambios observados no han sido consistentes, es poco probable que los efectos sobre las hormonas reguladoras del calcio jueguen un papel importante en relación con la acción de los andrógenos sobre la masa ósea. Es más probable que efectos importantes de la testosterona sobre el hueso estén mediados por la hormona de crecimiento (HC) y por el factor de crecimiento insulina similar I (IGF-I)^{46,47}. Se ha comprobado que la administración de andrógenos aromatizables a muchachos con retraso puberal aumenta los niveles de HC y de IGF-I⁴⁸.

Estudios de diferentes investigadores han producido resultados contradictorios en relación con el efecto de los andrógenos sobre el recambio óseo en el humano. En hombres hipogonadales no tratados el recambio óseo está aumentado. Los niveles de osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea específica y los niveles de hidroxiprolina urinaria aumentaron en hombres castrados; todos los marcadores óseos disminuyeron cuando a esos hombres se les administró calcitonina para inhibir la resorción ósea⁴⁹. Los resultados con la administración de testosterona también son variables; pero se acepta que dosis fisiológicas inhiben el recambio óseo, mientras que dosis farmacológicas adicionalmente estimulan la formación ósea. La variabilidad en los resultados obtenidos son atribuidos a la metodología seguida para el estudio de las diferentes poblaciones.

PAPEL DE LOS ANDRÓGENOS EN LA ADQUISICIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA

La densidad ósea en los adultos es el resultado de la masa ósea que adquieren durante la niñez y la adolescencia, con la subsecuente pérdida de tejido óseo en el transcurso de la vida. El equilibrio en el

remodelamiento óseo está influenciado por los andrógenos y otros factores a los cuales nos referimos anteriormente. Una formación deficiente de la masa ósea crea un mayor riesgo de fractura en edades avanzadas. En el hombre adulto igual que en la mujer, el riesgo de fractura guarda relación con la masa ósea, con la densidad ósea y con las dimensiones de los huesos⁵⁰.

Tanto el hueso cortical como el esponjoso aumentan sensiblemente durante la pubertad en ambos sexos⁵¹. El incremento de la testosterona en la pubertad corre paralelo con el aumento de la fosfatasa alcalina y de la masa ósea^{52,53}, poniendo en evidencia la importancia de la testosterona y de sus metabolitos en el incremento de la densidad mineral ósea en esta etapa del desarrollo, cuando alrededor de los 18 años los varones adquieren el pico de masa ósea trabecular y posteriormente el pico de masa ósea cortical. El hecho de que los varones adquieran un pico de densidad mineral ósea mayor que las mujeres, sugiere que la testosterona tiene un efecto independiente en relación con la adquisición del pico de masa ósea cortical. Además, diferentes estudios han demostrado una estrecha relación temporal entre los cambios en los niveles de la testosterona durante la pubertad, con el crecimiento lineal, con la actividad osteoblástica y con la adquisición de la masa ósea^{29,51-53}. Hombres con el antecedente de retraso puberal y otros con historia de hipogonadismo hipogonadotrópico presentaron estatura normal en vida adulta, con un pico de masa ósea bajo, lo cual sugiere que el incremento de la masa ósea está disociado del crecimiento lineal, a pesar de la fuerte asociación entre el efecto de los andrógenos sobre el crecimiento lineal y el incremento de la densidad mineral ósea durante el desarrollo puberal. Lo observado en estos pacientes sugiere además que existe un momento crítico de la exposición a los andrógenos para la obtención de una masa ósea óptima⁵⁴.

La densidad ósea permanece estable en el adulto joven para experimentar una declinación lenta con el correr de los años. Observaciones de varios investigadores relacionan la pérdida de masa ósea con la declinación de la función gonadal. La osteoporosis ha sido documentada en distintos estados hipogonadales, a su vez el hipogonadismo es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis de la columna vertebral y como un posible factor de riesgo para la fractura de pelvis en los ancianos^{50,55}. La osteopenia en los hipogonadismos idiopáticos es debida principalmente a la deficiente obtención del pico de masa ósea, más no la consecuencia de una pérdida prematura de tejido

óseo. En el hipogonadismo del adulto, también se ha demostrado la existencia de osteoporosis, lo cual indica que la deficiencia de andrógenos acelera la pérdida de masa ósea⁵⁰.

Hay pocos estudios longitudinales que hayan permitido demostrar una clara correlación entre niveles séricos de andrógenos y masa ósea en el adulto mayor. En un pequeño grupo de hombres sometidos a orquidectomías se pudo comprobar un aumento del recambio óseo, con base al incremento de marcadores bioquímicos del remodelamiento y a la pérdida de masa ósea. Efectos similares se comprobaron en hombres en quienes se indujo un estado hipoandrogénico para el tratamiento de la hiperplasia benigna de la próstata con la administración de un agonista de acción prolongada de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH). Sin embargo, se reconoce que son necesarios un mayor número de estudios clínicos en el adulto mayor que permitan evaluar la relación entre los cambios en la función gonadal y la masa ósea, lo cual contribuirá a un mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la osteoporosis y sobre su adecuado tratamiento en el varón^{56,57}.

BREVES CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Desde el punto de vista terapéutico, los estrógenos, como terapia hormonal de reemplazo (THR) o complementaria, junto con los bifosfonatos, la calcitonina y los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs), el raloxifeno en particular, forman parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoporosis en la mujer. Este grupo de fármacos antiresortivos actúan interfiriendo con el desarrollo de las células progenitoras de los osteoclastos y/o disminuyendo su reclutamiento; promueven además la apoptosis de los osteoclastos maduros, enlenteciendo de esa manera el remodelamiento óseo. La parathormona (PTH) administrada en dosis bajas y en forma intermitente, tiene un efecto anabolizante, aumentando la vida media de los osteoblastos maduros al disminuir la prevalencia de su apoptosis. Otros compuestos antiapoptóticos son objeto de estudio^{2,20,58}. Una alternativa terapéutica que ha cobrado reciente interés para el tratamiento de la osteoporosis de la posmenopausia, es el uso de andrógenos, por su acción directa o mediante su aromatización a estrógenos, influyendo sobre el mantenimiento de la masa ósea⁵⁹. Agentes antiresortivos como los usados en la mujer son objeto de estudio en el hombre, junto con otras medidas terapéuticas, incluyendo el uso de andrógenos y la hormona de crecimiento⁵⁰. Está fuera del alcance de

esta revisión lo relacionado con el tratamiento de la osteoporosis en la mujer y en el hombre.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la masa ósea en los adultos depende de los cambios que ocurren en la densidad y la dimensión de los huesos, ésta última está determinada por las diferencias entre los sexos. La interacción entre el factor genético con factores ambientales y con las hormonas sexuales esteroideas son fundamentales para la adquisición y el mantenimiento de la masa ósea. Los estrógenos actúan sobre el tejido óseo por mecanismos directos e indirectos, provocando cambios en la concentración de factores sistémicos y locales, efectos que son mediados por el receptor estrogénico. No se conoce con precisión si la testosterona actúa directamente sobre el hueso o por intermedio de sus metabolitos como el estradiol y la DHT. Diferentes estudios sugieren una acción directa de la testosterona sobre los osteoblastos. Los andrógenos, igual que los estrógenos, interactuando con factores sistémicos y locales, particularmente con factores de crecimiento, ejercen sus efectos sobre la actividad de los osteoblastos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martin TJ, Wah Ng K, Suda T. Bone Cell Physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:833-858
- Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-137.
- Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of Osteoblast Differentiation Mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.
- Manolagas S, Jilka RL. Bone Marrow, Cytokines and Bone Remodeling. Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332:305-311.
- Bonjour J-P, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-563.
- Rico H, Revilla M, Hernández ER, Villa LF, Alvarez del Buergo M. Sex differences in the acquisition of total bone mineral mass peak assessed through dual-energy x-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1992;25-254.
- Soyka LA, Fairfield EP, Klibanski A. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children. *Endocr Rev* 2000;21:3951-3963.
- Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev* 1999;20:788-804.
- Lonzer MD, Imrie R, Rogers D, Worley D, Licata A, Secic M. Effects of heredity, age, weight, puberty, activity, and calcium intake on bone mineral density in children. *Clin Pediatr* 1996;35:185-189.
- Johnston Jr CC, Slemenda CW. Changes in skeletal tissue during the aging process. *Nutr Rev* 1992;50:385-387.
- Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal Effects of Estrogen. *Endocr Rev* 1994;15:275-300.
- Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J* 1994;309:691-695.
- Reckker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992;268:2403-2408.
- Parfitt AM, Mathews CHE, Villaneuva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationship between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 1983;72:1396-1409.
- Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med* 1978;92:964-970.
- Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson KB, Clarke AC. Long term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976;1:1038-1041.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980;2:1151-1154.
- Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1516-1523.
- Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984;311:1273-1275.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J M* 2002; 346: 340-352.
- Komm BS, Terpening C, Benz D, Graeme K, Gallegis A, Korc M, Greene GL. Estrogen binding, receptor mRNA, and biological response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988;241:81-84.
- Ericksen E, Colvard D, Berg N, Graham M, Mann K, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-87.
- Ousler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogens target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:6613-7.
- Turner RT, Backup P, Sherman PJ, Hill E, Evans GL, Spelsberg TC. Mechanism of action of estrogen on intramembranous bone formation: regulation of osteoblast differentiation and activity. *Endocrinology* 1992;131:883-889.
- Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl, Schatz H. Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocr Rev* 2002;23:90-119.
- Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmayer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992;257:88-91.
- Lin Sc, Yamate T, Taguchi Y, Borba VZ, Girasole G, O'Brien CA, Bellido T, Abe E, Manolagas SC. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine marrow. *J Clin Invest* 1997;100:1980-1990.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Roggs BL. Estrogen stimulates gene expression and pro-

- tein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-4370.
29. Krabbe S, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. I. Bone mineral content, and serum levels of alkaline phosphatase, phosphate and calcium. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:745-749.
 30. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D. Studies of mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1322-1329.
 31. Orwoll ES, Estribrska L, Ramsey EE, Keenan EJ. Androgen receptors in osteoblast-like cells lines. *Calcif Tissue Int* 1991;49:183-187.
 32. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of androgen receptor in normal human osteoblast-like cells. *Proc Nat Acad Sci* 1989;86:854-857.
 33. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 1989;124:1576-1578.
 34. Gray C, Colston KW, Mackay AG, Taylor ML, Arnett TR. Interaction of androgen and 1,25-dihydroxyvitamin D₃: effects of normal rat bone cells. *J Bone Miner Res* 1992;7:41-46.
 35. Benz D, Haussler M, Thomas M, Speelman B, Komm B. High-affinity androgen binding and androgenic regulation of a 1(I)-procollagen and TGF- β steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1991;128:2723-2730.
 36. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995;95:2886-2895.
 37. Fukayama S, Tahsjan AH. Direct modulation by androgens of the response of human bone cells (SaOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1989;125:1789-1794.
 38. Pilbeam CC, Raisz IG. Effects of androgens on parathyroid hormone and interleukin-1 stimulated prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res* 1990;5:1183-1188.
 39. Bruch HóR, Wolff L, Budde R, Romalo G, Schweikert H-U. Androstenedione metabolism in cultured human osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:101-105.
 40. Tanaka S, Haji M, Nishi Y, Yanase T, Takayanagi R, Nawata H. Aromatase activity in human osteoblast-like osteosarcoma cells. *Calcif Tissue Int* 1993;52:107-109.
 41. Smith EOP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach K. Estrogen Resistance Caused By a Mutation in the Estrogen-Receptor Gene In a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-1061.
 42. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-3698.
 43. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Faustini M, Serpente S, Boyd J, Korach K, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337:91-95.
 44. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased Bone Mass a Result of Estrogen Therapy in a Man With Aromatase Deficiency. *N Engl J Med* 1998;339:599-5603.
 45. Foresta C, Zanatta GP, Busnardo B, Scanelli G, Scandellari C. Testosterone and calcitonin plasma levels in hypogonadal osteoporotic young men. *J Endocrinol Invest* 1985;8:377-379.
 46. Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Ann Int Med* 1996;125:883-890.
 47. Grispoon SK, Baum HBA, Peterson S, Klibanski A. Effects of rhIGF-1 administration on bone turnover during short-term fasting. *J Clin Invest* 1995;96:900-906.
 48. Ulloa-Aguirre A, Blizzard RM, Garcia-Rubi E, Rogol AD, Link K, Christie CM. Testosterone and oxandrolone, a nonaromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency or GH half-life. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:846-854.
 49. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baykalin DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:523-527.
 50. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.
 51. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marker reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-1065.
 52. Riis BJ, Krabe S, Christiansen C, Catherwood BD, Deftos LJ. Bone turnover in male puberty: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:213-217.
 53. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocr Rev* 1988;9:467-488.
 54. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992;326:600-604.
 55. Foresta C, Ruzza A, Mioni R, Guarneri G, Gribaldo R, Meneghello A, Mastrogiacomo I. Osteoporosis and decline of gonadal function in the elderly male. *Horm Res* 1984;19:18-22.
 56. Benagiano G, Maggi S. Osteoporosis in men: an emerging problem. *The Aging Male* 2000;3:59-64.
 57. Kaufman JM, Zmierczak H, Goemaere S. Osteoporosis in the aging population: the male perspective. *The Aging Male* 2001;4:62-73.
 58. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblasts apoptosis by PTH. *J Clin Invest* 1999;104:439-446.
 59. Notelovitz M. Androgens effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002;77 (Suppl 4):S34-S41.