



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN**

**Correlación de estradiol, Factor de Crecimiento Parecido a Insulina tipo I,  
sedentarismo y densitometría ósea en pacientes mexicanas**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE  
REHABILITACIÓN**

**PRESENTA:**

Dra. Ana Claudia Ortiz Rosillo

**PROFESOR TITULAR**

Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra

**ASERORES DE TESIS**

Dra. María del Pilar Diez García

Dr. Daniel D. Chávez Arias

Dr. Saúl Renán León

MEXICO, D.F. ENERO 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Pág.
Resumen	1
Introducción	3
Material y Métodos	11
Resultados	11
Discusión	14
Conclusiones	16
Anexo	17
Referencias	22

## Resumen

**Objetivo.** Demostrar la relación entre densitometría ósea (DMO), estradiol, factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1) y sedentarismo en mujeres mexicanas mayores de 45 años con diagnóstico de osteoporosis. **Material y métodos.** Se estudiaron 41 pacientes con edad promedio de 65.7 años (48-81 años). Se interrogó antecedentes de enfermedades metabólicas, sedentarismo y edad de la menopausia. Se les realizó DMO de cadera y columna, así como determinación de niveles séricos de estradiol e IGF-1. **Resultados.** IGF-1 correlaciona significativamente con edad, ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ) menores concentraciones de IGF-1 conforme aumenta la edad; con las desviaciones estándar de DMO y el porcentaje de DMO de columna ( $r = 0.588$ ,  $p = 0.0001$  y  $r = 0.374$ ,  $p = 0.016$ ), respectivamente. A mayor IGF-1 mayor porcentaje en DMO.

Las concentraciones de IGF-1 fueron más altas en pacientes con antecedente de fractura que en las no fracturadas, ( $p = 0.06$ ). El sedentarismo o enfermedad metabólica no correlacionaron significativamente con concentración de IGF-1 ( $p > 0.05$ ). No se encontró correlación entre DMO y concentración sérica de estradiol, solamente se encontró moderada correlación con IGF-1 ( $\rho = 0.23$ ,  $p = 0.14$ ). En las pacientes con antecedente de fractura se encontró una correlación significativa entre estradiol e IGF-1 ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ ). **Conclusiones.** IGF-1 correlaciona significativamente con edad, DMO; a mayor IGF-1 mayor porcentaje de DMO. En las fracturadas solas, a pesar de tener estradiol menor, en su relación con la IGF-1 mientras aumenta estradiol aumenta IGF-1.

Palabras clave: IGF-1, estradiol, sedentarismo, densidad mineral ósea

## Abstract

**Objective.** To demonstrate the relation between bone mineral density, estradiol, insulin growth factor type I and sedentarism in mexican women older than 45 years with osteoporosis. **Material and methods.** 41 patients were studied, age 65.7 years  $\pm$  8.0 SD (48-81 years). We interrogate the existence of metabolic disease, sedentarism and years at menopause. We measured serum levels of estradiol and IGF-1, and performed bone densitometry in column and hip. **Results.** IGF-1 has a significant correlation with age ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ), the IGF-1 diminish with age; also correlates with the densitometry standard deviation and bone mineral density in column ( $r = 0.588$ ,  $p = 0.0001$  y  $r = 0.374$ ,  $p = 0.016$ ). Highest levels of IGF-1 in high bone mineral density. IGF-q concentrations were higher in patients with fracture ( $p = 0.06$ ). Sedentarism and metabolic disease did not correlates with IGF-1 serum levels ( $p > 0.05$ ). We did not find correlation between bone mineral density and serum estradiol, but we found correlation with IGF-1 ( $\rho = 0.23$ ,  $p = 0.14$ ). In patients with fracture we found correlation between estradiol and IGF-1 ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ ). **Conclusions.** IGF-1 has a relation with age and bone mineral density. In patients with fractures when estradiol rises also IGF-1.

Key words: IGF-1, estradiol, sedentarism, bone mineral density

# CORRELACIÓN DE ESTRADIOL, IGF1, SEDENTARISMO Y DENSITOMETRÍA ÓSEA EN PACIENTES MEXICANAS

Dra. María del Pilar Diez García, Dra. Ana Claudia Ortiz Rosillo, Dr. Daniel D. Chávez Arias, Dr. Saúl Renán León

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se caracteriza por la pérdida de masa y/o fuerza ósea, que lleva a fracturas por fragilidad. Se ha vuelto un problema mayor conforme la expectativa de vida de la población aumenta.

El término de osteoporosis fue utilizado por primera vez en a principios del siglo XIX por Johann Lobstein. En 1940 el doctor Fuller Albright describe la osteoporosis posmenopáusica, proponiendo que se debía a la deficiente formación ósea por deficiencia de estrógenos.

La osteoporosis es causada por un conjunto de mecanismos patológicos que causan la pérdida de masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del esqueleto. (1)

La osteoporosis representa un problema de salud pública en incremento que afecta especialmente a mujeres posmenopáusicas, pero también se presenta en los hombres de edad avanzada. Es responsable de un gran número de fracturas especialmente de cadera, columna vertebral y muñecas. Con frecuencia produce discapacidad severa. (2)

La osteoporosis afecta de 4 a 6 millones de mujeres y 1 a 2 millones de hombres en los Estados Unidos de América (EU). En México 2 de cada 1000 mujeres mayores de

65 años la padecen; y 1 de cada 1000 hombres; de acuerdo a la Asociación Mexicana del Metabolismo óseo y mineral.

En el Instituto Nacional de Rehabilitación se han realizado 2400 densitometrías; de las cuales 20% tiene osteoporosis; es decir, 48 pacientes por ser un hospital de concentración, ya que se evalúan 100 pacientes por mes.

La consecuencia más importante de la osteoporosis son las fracturas, que en 1995 en EU provocó un gasto de 13.8 billones de dólares.(3)

En EU se reportan anualmente cerca de 300 000 casos de fracturas osteoporóticas de cadera y 200 000 de antebrazo. Más de 25% de las mujeres blancas mayores de 65 años tienen fracturas vertebrales. (4)

La mortalidad por fracturas es de 3 a 4 % a los 50 años de edad y de 28 a 30% a los 80 años de edad. (4)

En México los costos por fractura van de 250 a 1000 pesos, siendo una de las razones de importancia para realizar medicina preventiva en el campo de la osteoporosis. (4)

Para diagnosticar la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido los siguientes criterios: Normal: DMO no más de una desviación estándar (DE) abajo del promedio. Osteopenia: DMO de más de una DE abajo del promedio pero no inferior a 2.4 DE. Osteoporosis: DMO de más de 2.5 DE por debajo del promedio. Osteoporosis severa: DMO de más de 2.5 DE por debajo del promedio y presencia de una o más fracturas por fragilidad.(4)

La heterogeneidad de la osteoporosis se debe no solo a los diferentes sistemas de producción y regulación locales de hueso, a cambios en los receptores, en los

mecanismos de transducción de señales, los factores nucleares de transcripción, y las enzimas que producen o inactivan los reguladores locales. En la última década se han identificado múltiples mecanismos reguladores asociados a osteoporosis, derivados de los estudios genéticos. Se han reportado más de 30 genes candidatos que influyen en la masa ósea y la fragilidad.(5)

Es bien conocido que la pérdida ósea acelerada posterior a la menopausia (osteoporosis primaria tipo I), se debe a la deficiencia de estrógeno; esta fase dura de 5 a 7 años; y luego de esta fase rápida inicia una fase de pérdida ósea más lenta (osteoporosis primaria tipo II o del anciano), y la osteoporosis secundaria que se ha atribuido a un hiperparatiroidismo, deficiencia nutricional de vitamina D y deficiente formación de hueso a nivel celular en el anciano. (6,7,8)

Durante la transición de la menopausia los niveles séricos de estradiol caen un 10 a 15% del nivel en la premenopausia; y los niveles séricos de estrona caen un 35 a 35% comparados a los niveles en la etapa premenopáusica.

La resorción ósea evaluada por marcadores bioquímicos se incrementa en 90% posterior a la menopausia, mientras que los marcadores de formación ósea se incrementan solo en un 45%. Este desbalance entre la resorción y la producción ósea produce la pérdida ósea acelerada de la primera fase. (7)

Durante la fase de resorción rápida se produce un incremento en la salida de calcio del hueso a la matriz extracelular; y para prevenir hipercalcemia aumenta la excreción de calcio por orina, disminuye su absorción intestinal y se suprime parcialmente la secreción de paratohormona. (7)

La molécula esencial para el desarrollo de los osteoclastos es el activador del receptor del ligando NF- $\kappa$ B (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand o RANKL) que se expresa en la superficie de los precursores celulares de osteoblastos en la médula ósea, células T y B. Esta molécula es neutralizada naturalmente por el receptor de osteoprotegerina (OPG); que también se produce por los osteoblastos. (7)

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos suprimen la producción de RANKL por los osteoblastos, las células T y las células B y también incrementan la producción de OPG; además los estrógenos regulan la producción adicional de citocinas por los osteoblastos y las células mononucleares de la médula ósea; modulando de manera parácrina la actividad osteoclástica. (7)

También existe evidencia de un aumento de las citocinas promotoras de resorción ósea como las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) y prostaglandinas. Todo lo anterior posterior a la deficiencia de estrógenos posterior a la menopausia. (7,9)

En estudios recientes se utiliza detección de estradiol sérico con pruebas más sensibles, con lo que se ha demostrado que los niveles de estrógeno endógeno juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la masa ósea y en la reducción del riesgo de fracturas. (6)

Rapuri y colaboradores demostraron en su estudio en 2005 que pequeñas variaciones en estradiol sérico determina diferencias en la densidad mineral ósea y en la tasa de pérdida ósea en mujeres mayores; y que además se afecta la respuesta al tratamiento con estrógenos. Mujeres con un estradiol sérico menor de 9pg/ml son candidatas óptimas para terapia estrogénica para la prevención de osteoporosis. (6,10)



De acuerdo a estudios genéticos realizados recientemente por Ichikawa y colaboradores (2005) un determinante mayor en las fracturas osteoporóticas es el pico de densidad mineral ósea (DMO); que es de carácter hereditario. Se ha identificado una asociación entre la densidad mineral ósea de cadera en hermanas premenopáusicas en el cromosoma 14q, donde se encuentra el gen del receptor  $\beta$  de estrógeno (ESR2). (11)

Los estrógenos son esenciales en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. Los estrógenos actúan a través de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  que están codificados en los genes ESR1 y ESR2, respectivamente. Ambos receptores se expresan altamente en el hueso. ESR2 se ha asociado fuertemente como candidato que provoca variación en la densidad mineral ósea en sujetos sanos. (11,12)

La estrona (E1) es el principal estrógeno en los hombres y en las mujeres postmenopáusicas; se deriva de la aromatización de androstendiona en el tejido adiposo. Es transformado de forma reversible a estradiol (E2) por la enzima  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada.

La principal vía de transformación de la estrona es irreversible, a través de hidroxilación catalizada por el grupo de enzimas de la citocromo P450 en 2-hidroxiestrona y 2 medroxiestrona; que posiblemente tenga actividad antiestrogénica.

En contraste la C-16  $\alpha$  hidroxilación de la estrona produce 16  $\alpha$  hidroxiestrona y estriol (E3) que tienen una actividad proestrogénica. (13,14)

En 2005 Napoli y colaboradores encontraron que las mujeres con historia familiar de osteoporosis presentaban más activa la vía de la 2-hidroxiestrona, con lo que se muestra más riesgo de osteoporosis. Además encontraron que la ingesta de calcio puede modificar la vía de metabolismo de los estrógenos, pero para demostrar esto se requieren estudios futuros. (14)

Desde 1996 Lloyd y colaboradores mostraron una relación modesta entre la cantidad sérica de IGF-1 y la osteoartritis de rodilla.(15)

En 1999 Vestergaard y colaboradores demostraron en un estudio con 595 mujeres perimenopáusicas la relación entre la concentración baja de IGF-1 y la disminución en la densidad mineral ósea. (16)

La IGF-1 (Insulin-like growth factor) es un polipéptido que estimula la actividad de los osteoblastos, lo que lleva a formación de matriz e inhibición de la degradación ósea. Además estimula la formación y acción de osteoclastos. Los niveles de IGF-1 disminuyen con la edad y se han asociado a baja densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas. (16,17,18)

Yanovsky y colaboradores en el año 2000 realizaron un estudio comparando niñas de raza afroamericana contra niñas blancas; ya que en las primeras se encuentra una mayor densidad mineral ósea, se demostró que además tenían mayor concentración de IGF-1 que las niñas de raza blanca. (19)

Otro de los factores que influyen en la osteoporosis en mujeres mayores es la deficiencia de calcio y vitamina D, que pueden resultar en hiperparatiroidismo secundario. La 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol) es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo, y además ejerce un efecto inhibitorio en la síntesis de hormonas paratifoideas; lo que lleva a hiperparatiroidismo. La deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo contribuyen a la acelerada pérdida ósea, aumento de fragilidad ósea, debilidad muscular y aumento en el riesgo de fracturas. (1)

Está bien documentado que la ingesta de vitamina D y calcio revierte el hiperparatiroidismo secundario, disminuye la resorción ósea, incrementa la masa ósea, disminuye la tasa de fracturas y la frecuencia de caídas.

Otro de los factores que está demostrado que influye en la densidad mineral ósea es el ejercicio, que además es benéfico para la prevención de otras consecuencias negativas de la menopausia, tales como el riesgo aumentado de enfermedad coronaria o las enfermedades crónicas como la diabetes.

En 2004 Kemmler y colaboradores realizaron un estudio en el que participaron 50 mujeres en etapa posmenopáusica temprana, las cuales presentaban osteopenia, quienes fueron sometidas a un programa de ejercicios específico durante 2 años, y en el cual encontraron que presentaban disminución en la pérdida ósea al compararlas con el grupo control; además de disminución en la concentración de lípidos en plasma y de la frecuencia de lumbalgia. (20)

En relación al ejercicio y la densidad mineral ósea se han realizado múltiples estudios que muestran resultados variables, Wallace y Cumming publicaron recientemente los resultados de una revisión sistemática en la que se incluyeron 8 estudios con ejercicio de impacto en el que se encontró 1.5% menos pérdida de densidad mineral ósea por año en la columna lumbar en las pacientes posmenopáusicas que realizan ejercicio de impacto, pero no se han encontrado suficientes datos para analizar el efecto del ejercicio de no impacto en la densidad mineral ósea. (21,22)

Ante la situación en donde todas las mujeres desarrollan menopausia, y no todas tienen osteoporosis, el problema es saber cuánto influye el estradiol en los factores de

crecimiento (IGF-1) para la producción de osteoblastos y la relación que existe entre la densitometría ósea y el sedentarismo. Por lo que el objetivo del presente estudio es demostrar correlación que existe entre los factores mencionados en pacientes mexicanas mayores de 45 años.

Nuestra hipótesis es que existe una correlación entre estradiol, factores de crecimiento (IGF1), sedentarismo y densitometría en pacientes mexicanas mayores de 45 años.

En el servicio de clínica de osteoporosis del Instituto Nacional de Rehabilitación se evalúan aproximadamente 100 pacientes con diagnóstico de osteoporosis por mes, por lo que se incluyeron pacientes mexicanas mayores de 45 años con este diagnóstico en columna, cadera o ambos, que contaran con cuantificación de estradiol e IGF-1; además de contar con antecedentes de importancia como la edad de inicio de la menopausia y el sedentarismo. Se excluyó a las pacientes que no contaran con los niveles de estradiol e IGF-1 o no cumplieran con los criterios de inclusión.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante la situación en donde todas las mujeres desarrollan menopausia, y no todas tienen osteoporosis, el problema es saber cuánto influye el estradiol en los factores de crecimiento (IGF-1) para la producción de osteoblastos y la relación que existe entre la densitometría ósea y el sedentarismo. Por lo que el objetivo del presente estudio es demostrar correlación que existe entre los factores mencionados en pacientes mexicanas mayores de 45 años.

## ANTECEDENTES

Es bien conocido que la pérdida ósea acelerada posterior a la menopausia (osteoporosis primaria tipo I), se debe a la deficiencia de estrógeno; esta fase dura de 5 a 7 años; y luego de esta fase rápida inicia una fase de pérdida ósea más lenta (osteoporosis primaria tipo II o del anciano), y la osteoporosis secundaria que se ha atribuido a un hiperparatiroidismo, deficiencia nutricional de vitamina D y deficiente formación de hueso a nivel celular en el anciano. (6,7,8)

Durante la transición de la menopausia los niveles séricos de estradiol caen un 10 a 15% del nivel en la premenopausia; y los niveles séricos de estrona caen un 35 a 35% comparados a los niveles en la etapa premenopáusica.

La resorción ósea evaluada por marcadores bioquímicos se incrementa en 90% posterior a la menopausia, mientras que los marcadores de formación ósea se incrementan solo en un 45%. Este desbalance entre la resorción y la producción ósea produce la pérdida ósea acelerada de la primera fase. (7)

Durante la fase de resorción rápida se produce un incremento en la salida de calcio del hueso a la matriz extracelular; y para prevenir hipercalcemia aumenta la excreción de calcio por orina, disminuye su absorción intestinal y se suprime parcialmente la secreción de paratohormona. (7)

La molécula esencial para el desarrollo de los osteoclastos es el activador del receptor del ligando NF- $\kappa$ B (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand o RANKL) que se expresa en la superficie de los precursores celulares de osteoblastos en la médula ósea, células T y B. Esta molécula es neutralizada naturalmente por el receptor de osteoprotegerina (OPG); que también se produce por los osteoblastos. (7)

Estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos suprimen la producción de RANKL por los osteoblastos, las células T y las células B y también incrementan la producción de OPG; además los estrógenos regulan la producción adicional de citocinas por los osteoblastos y las células mononucleares de la médula ósea; modulando de manera parácrina la actividad osteoclástica. (7)

También existe evidencia de un aumento de las citocinas promotoras de resorción ósea como las interleucinas (IL) 1 y 6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF) y prostaglandinas. Todo lo anterior posterior a la deficiencia de estrógenos posterior a la menopausia. (7,9)

En estudios recientes se utiliza detección de estradiol sérico con pruebas más sensibles, con lo que se ha demostrado que los niveles de estrógeno endógeno juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la masa ósea y en la reducción del riesgo de fracturas. (6)

Rapuri y colaboradores demostraron en su estudio en 2005 que pequeñas variaciones en estradiol sérico determina diferencias en la densidad mineral ósea y en la tasa de pérdida ósea en mujeres mayores; y que además se afecta la respuesta al tratamiento con estrógenos. Mujeres con un estradiol sérico menor de 9pg/ml son candidatas óptimas para terapia estrogénica para la prevención de osteoporosis. (6,10)

De acuerdo a estudios genéticos realizados recientemente por Ichikawa y colaboradores (2005) un determinante mayor en las fracturas osteoporóticas es el pico de densidad mineral ósea (DMO); que es de carácter hereditario. Se ha identificado una asociación entre la densidad mineral ósea de cadera en hermanas premenopáusicas en el cromosoma 14q, donde se encuentra el gen del receptor  $\beta$  de estrógeno (ESR2). (11)

Los estrógenos son esenciales en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. Los estrógenos actúan a través de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  que están codificados en los genes ESR1 y ESR2, respectivamente. Ambos receptores se expresan altamente en el hueso. ESR2 se ha asociado fuertemente como candidato que provoca variación en la densidad mineral ósea en sujetos sanos. (11,12)

La estrona (E1) es el principal estrógeno en los hombres y en las mujeres postmenopáusicas; se deriva de la aromatización de androstendiona en el tejido adiposo. Es transformado de forma reversible a estradiol (E2) por la enzima  $17\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada.

La principal vía de transformación de la estrona es irreversible, a través de hidroxilación catalizada por el grupo de enzimas de la citocromo P450 en 2-hidroxiestrona y 2 medroxiestrona; que posiblemente tenga actividad antiestrogénica. En contraste la C-16  $\alpha$  hidroxilación de la estrona produce 16  $\alpha$  hidroxiestrona y estriol (E3) que tienen una actividad proestrogénica. (13,14)

En 2005 Napoli y colaboradores encontraron que las mujeres con historia familiar de osteoporosis presentaban más activa la vía de la 2-hidroxiestrona, con lo que se muestra más riesgo de osteoporosis. Además encontraron que la ingesta de calcio puede modificar la vía de metabolismo de los estrógenos, pero para demostrar esto se requieren estudios futuros. (14)

Desde 1996 Lloyd y colaboradores mostraron una relación modesta entre la cantidad sérica de IGF-1 y la osteoartritis de rodilla.(15)



En 1999 Vestergaard y colaboradores demostraron en un estudio con 595 mujeres perimenopáusicas la relación entre la concentración baja de IGF-1 y la disminución en la densidad mineral ósea. (16)

La IGF-1 (Insulin-like growth factor) es un polipéptido que estimula la actividad de los osteoblastos, lo que lleva a formación de matriz e inhibición de la degradación ósea. Además estimula la formación y acción de osteoclastos. Los niveles de IGF-1 disminuyen con la edad y se han asociado a baja densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas. (16,17,18)

Yanovsky y colaboradores en el año 2000 realizaron un estudio comparando niñas de raza afroamericana contra niñas blancas; ya que en las primeras se encuentra una mayor densidad mineral ósea, se demostró que además tenían mayor concentración de IGF-1 que las niñas de raza blanca. (19)

Otro de los factores que influyen en la osteoporosis en mujeres mayores es la deficiencia de calcio y vitamina D, que pueden resultar en hiperparatiroidismo secundario. La 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol) es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo, y además ejerce un efecto inhibitorio en la síntesis de hormonas paratifoideas; lo que lleva a hiperparatiroidismo. La deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo contribuyen a la acelerada pérdida ósea, aumento de fragilidad ósea, debilidad muscular y aumento en el riesgo de fracturas. (1)

Está bien documentado que la ingesta de vitamina D y calcio revierte el hiperparatiroidismo secundario, disminuye la resorción ósea, incrementa la masa ósea, disminuye la tasa de fracturas y la frecuencia de caídas.

Otro de los factores que está demostrado que influye en la densidad mineral ósea es el ejercicio, que además es benéfico para la prevención de otras consecuencias negativas de la menopausia, tales como el riesgo aumentado de enfermedad coronaria o las enfermedades crónicas como la diabetes.

En 2004 Kemmler y colaboradores realizaron un estudio en el que participaron 50 mujeres en etapa posmenopáusica temprana, las cuales presentaban osteopenia, quienes fueron sometidas a un programa de ejercicios específico durante 2 años, y en el cual encontraron que presentaban disminución en la pérdida ósea al compararlas con el grupo control; además de disminución en la concentración de lípidos en plasma y de la frecuencia de lumbalgia. (20)

En relación al ejercicio y la densidad mineral ósea se han realizado múltiples estudios que muestran resultados variables, Wallace y Cumming publicaron recientemente los resultados de una revisión sistemática en la que se incluyeron 8 estudios con ejercicio de impacto en el que se encontró 1.5% menos pérdida de densidad mineral ósea por año en la columna lumbar en las pacientes posmenopáusicas que realizan ejercicio de impacto, pero no se han encontrado suficientes datos para analizar el efecto del ejercicio de no impacto en la densidad mineral ósea. (21,22)

Ante la situación en donde todas las mujeres desarrollan menopausia, y no todas tienen osteoporosis, el problema es saber cuánto influye el estradiol en los factores de crecimiento (IGF-1) para la producción de osteoblastos y la relación que existe entre la densitometría ósea y el sedentarismo. Por lo que el objetivo del presente estudio es demostrar correlación que existe entre los factores mencionados en pacientes mexicanas mayores de 45 años.

Nuestra hipótesis es que existe una correlación entre estradiol, factores de crecimiento (IGF1), sedentarismo y densitometría en pacientes mexicanas mayores de 45 años.

En el servicio de clínica de osteoporosis del Instituto Nacional de Rehabilitación se evalúan aproximadamente 100 pacientes con diagnóstico de osteoporosis por mes, por lo que se incluyeron pacientes mexicanas mayores de 45 años con este diagnóstico en columna, cadera o ambos, que contaran con cuantificación de estradiol e IGF-1; además de contar con antecedentes de importancia como la edad de inicio de la menopausia y el sedentarismo. Se excluyó a las pacientes que no contaran con los niveles de estradiol e IGF-1 o no cumplieran con los criterios de inclusión

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal y observacional en el que se incluyeron 41 pacientes que cumplieron con los criterios mencionados, además de los antecedentes de sedentarismo y edad de menopausia, se interrogó la existencia de enfermedades metabólicas como diabetes, gota, hipercolesterolemia e hipertensión arterial.

A cada paciente se le realizó densitometría ósea de cadera y columna, así como determinación de niveles en sangre de estradiol e IGF-1

Para el análisis estadístico se utilizó la determinación del coeficiente de correlación de Pearson, la rho de Spearman para estradiol y el estadístico de Mann-Whitney.

Tomando la  $p < 0.05$  como significativa. Utilizando el programa estadístico SPSS versión 10 para Windows.

## RESULTADOS

La muestra estudiada de 41 mujeres tuvo un promedio de edad de 65.7 años  $\pm$  8.0 de desviación estándar (rango de 48-81 años); la edad de la menopausia varió desde 33 hasta los 58 con una media de 47  $\pm$  6.7 años. El 80 % de las pacientes tenía una o más enfermedades, la misma proporción eran sedentarias y el 29.2 % tenía el antecedente de al menos una fractura ósea.

Los niveles séricos de estradiol estuvieron desde - 9.78 hasta 140.49 con una media de 12.20  $\pm$  25.68 pg/ml. La IGF-1 mínima fue de 44 y la máxima de 213, media de 95.32  $\pm$  35.1 de desviación estándar.

La desviación promedio reportada por densitometría ósea a nivel lumbar fue de -3.07  $\pm$  1.1 en un rango de -5.5 hasta 2.5, el porcentaje de DMO estuvo comprendido entre 42-77% con promedio de 66.3 %; por otra parte, para cadera la desviación promedio fue de -1.56  $\pm$  1.35 en un rango de -4.17 hasta 2.51 y los porcentajes de DMO variaron desde 20 a 106 % con un promedio de 73.8 %.

Las concentraciones de IGF-1 correlacionaron significativamente con la edad ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ) indicándose menores concentraciones de IGF-1 conforme aumenta la edad (gráfico 1); con las desviaciones estándar de la densidad mineral y el porcentaje de DMO de columna ( $r = 0.588$ ,  $p = 0.0001$  y  $r = 0.374$ ,  $p = 0.016$ , respectivamente (gráficos 2 y 3). Es decir, a mayor IGF-1 mayor porcentaje en densidad mineral ósea.

Al dividir a las pacientes en fracturadas y no fracturadas, las concentraciones de IGF-1 tienden a ser significativamente más altas en las que tienen el antecedente de alguna fractura ya que su promedio de IGF-1 fue de 111.0  $\pm$  39.2 unidades, que las no fracturadas cuyo promedio fue de 88.8  $\pm$  31.7 unidades de IGF-1 ( $p = 0.06$ ). Cabe

señalar que la edad entre fracturadas y no fracturadas es la misma (66 y 65 años, respectivamente).

La presencia o no de alguna enfermedad, así como sedentarismo o no sedentarismo no establecen diferencias importantes en las concentraciones de IGF-1 ( $p > 0.05$ ).

Vistas por separado, como fracturadas y no fracturadas, en el primer subgrupo (fracturadas) la IGF-1 está fuertemente correlacionada con las desviaciones de la DMO de columna ( $r = 0.831$ ,  $p = 0.001$ ) y de manera moderada ( $r = 0.576$ ,  $p = 0.050$ ) con el porcentaje de DMO de cadera; en el primer caso la correlación establece que a mayor IGF-1 corresponde menor desviación de la DMO, y en el segundo caso establece que a mayor IGF-1 corresponde mayor porcentaje de DMO en cadera; en cambio, en el subgrupo de no fracturadas no existen tales correlaciones.

En el análisis del estradiol hay que subrayar que el estradiol se comporta de manera extraordinariamente alejado de la curva normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov,  $p = 0.009$ , ver gráfico 4)

No se encontró correlación alguna entre la densidad mineral ósea y la concentración sérica de estradiol, solamente se encontró una moderada correlación con la IGF-1 ( $\rho = 0.23$ ,  $p = 0.14$ ). Esto pudiera explicarse debido a que no todas las mujeres con osteoporosis son secundarias a la deficiencia de estrógenos, ya que existe osteoporosis secundaria a otras causas como desórdenes endócrinos. (1,8)

Vistas por separado en fracturadas y no fracturadas, a pesar de que el promedio de estradiol de las primeras es menor ( $8.14 \pm 17.0$  pg/ml) que el de las segundas ( $13.88 \pm 28.61$  pg/ml), nótese que las varianzas no son homogéneas y por ello  $p = 0.58$  con el estadístico de Mann-Whitney. De igual manera  $p > 0.05$  si se contrastan los promedios de estradiol entre sedentarias y no sedentarias o entre enfermedad no enfermedad.

Separando al grupo de las fracturadas, resulta que existe una correlación significativa entre estradiol e IGF-1 ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ ), ver gráfico 5

## DISCUSIÓN

Es bien sabido que la osteoporosis representa un problema de salud pública, que además puede desencadenar discapacidad; siendo uno de los padecimientos susceptibles de tratamiento, encaminado especialmente a la prevención de dichas complicaciones que generan discapacidad.

En 1997 Goodman y colaboradores (23) reportaron que los niveles de IGF-1 disminuyen con la edad; mismo resultado que obtuvimos en el presente estudio. Además en 1999 Vestergaard y colaboradores demostraron en su estudio con 595 mujeres perimenopáusicas la relación entre la concentración baja de IGF-1 y la disminución en la densidad mineral ósea. (16) Dichos hallazgos fueron reproducidos en nuestro estudio.

Garnero y colaboradores en 2000, encontraron que los niveles séricos por debajo del estándar en pacientes postmenopáusicas sanas, correlacionaba de forma positiva con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, independientemente de la densidad mineral ósea. (24).

Nosotros encontramos que las pacientes con antecedente de fractura presentaron niveles más elevados de IGF-1; esto pudiera ser porque en la paciente fracturada se presentaron mecanismos de remodelación ósea estimulación de producción de IGF-1. Además no hay que olvidar que la concentración de IGF-1 también puede ser modificada por la ingesta de proteínas de la dieta y otros factores. No siendo así con el estradiol, que si se encontró con niveles menores en las pacientes con antecedente de fractura.

Los niveles de IGF-1 disminuyen con la edad y se han asociado a baja densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas. (16,17,18)

En nuestro estudio si encontramos una correlación positiva entre densidad mineral ósea y la concentración de IGF1. Es bien sabido que el IGF-1, junto con otros factores de crecimiento como el factor- $\beta$  es un estimulador de la formación ósea, por lo que no es extraño encontrar esta relación. (25)

En estudios recientes se utiliza detección de estradiol sérico con pruebas más sensibles, con lo que se ha demostrado que los niveles de estrógeno endógeno juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la masa ósea y en la reducción del riesgo de fracturas. (6)

En su estudio epidemiológico, Cummings y colaboradores (26) reportaron el alto riesgo de fracturas de cadera o columna en pacientes con niveles de estradiol sérico indetectable (<5 pg/mL). En el presente estudio encontramos que las pacientes con antecedente de fractura presentaban niveles muy bajos de estradiol. Así mismo correlacionado con disminución de la densidad mineral ósea.

En 2004 Kemmler y colaboradores realizaron un estudio en el que participaron 50 mujeres en etapa posmenopáusica temprana, las cuales presentaban osteopenia, quienes fueron sometidas a un programa de ejercicios específico durante 2 años, y en el cual encontraron que presentaban disminución en la pérdida ósea al compararlas con el grupo control; además de disminución en la concentración de lípidos en plasma y de la frecuencia de lumbalgia. (20)

En relación al ejercicio y la densidad mineral ósea se han realizado múltiples estudios que muestran resultados variables, Wallace y Cumming publicaron recientemente los



resultados de una revisión sistemática en la que se incluyeron 8 estudios con ejercicio de impacto en el que se encontró 1.5% menos pérdida de densidad mineral ósea por año en la columna lumbar en las pacientes posmenopáusicas que realizan ejercicio de impacto, pero no se han encontrado suficientes datos para analizar el efecto del ejercicio de no impacto en la densidad mineral ósea. (21,22).

Así mismo en nuestro estudio no encontramos una correlación entre la concentración de IGF-1 y sedentarismo. En otros estudios se ha reportado que existe una disminución en la concentración de IGF-1 en pacientes sedentarias, y un aumento en la concentración del mismo con ejercicios de resistencia progresiva. (20)

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que el factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 correlaciona positiva y significativamente con la edad, con la DMO y el porcentaje de DMO de columna; en donde a mayor IGF-1 mayor porcentaje de densidad mineral ósea.

En las pacientes con antecedente de fractura, la correlación entre IGF-1 y la DMO de columna es más intensa y significativa y, además, IGF-1 correlaciona con el porcentaje de DMO de cadera.

El estradiol mostró un comportamiento atípico muy alejado de la distribución normal de Gauss; sin embargo, se demuestra que el estradiol correlaciona significativamente con IGF-1.

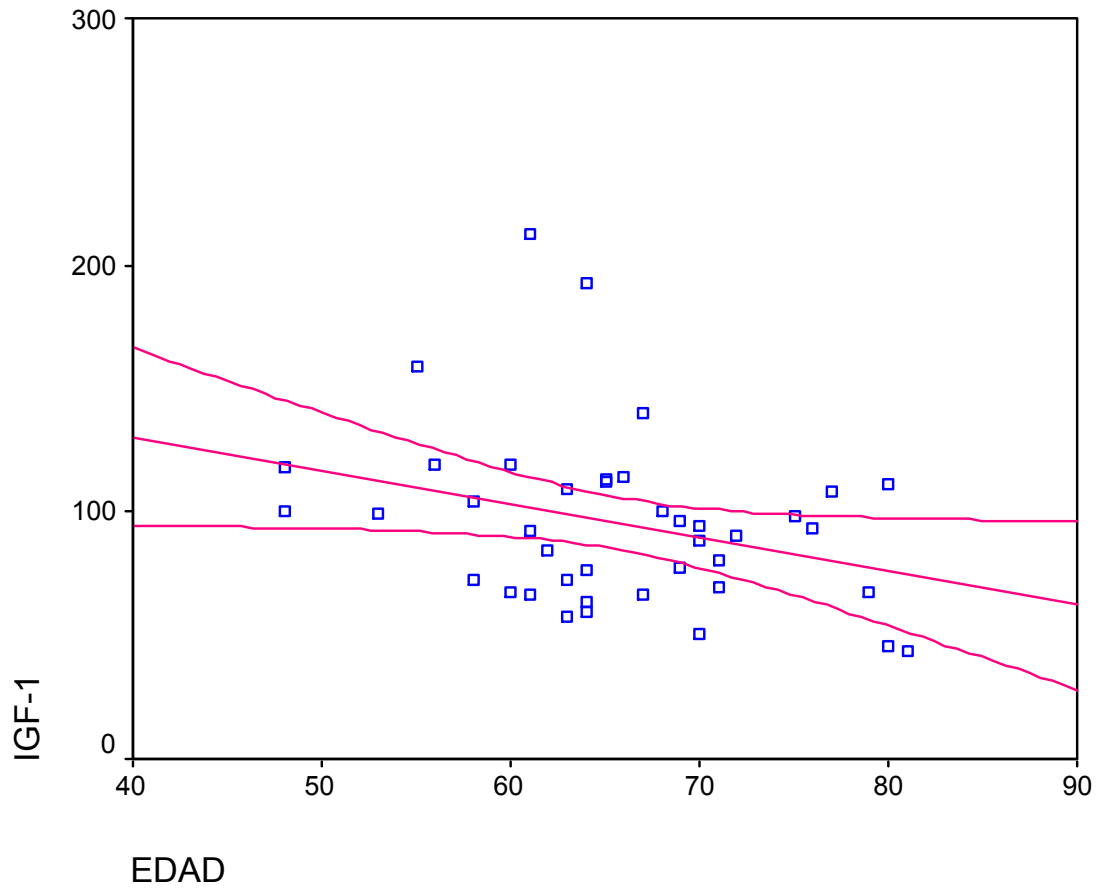
En las pacientes con antecedente de fractura el estradiol es más bajo que en las que niegan este antecedente, pero paradójicamente el IGF-1 es más alto en las fracturadas y más bajo en las no fracturadas.

En las fracturadas solas, a pesar de tener estradiol menor, el comportamiento de su relación con la IGF-1 es claro: mientras aumenta estradiol aumenta IGF-1.

ANEXO

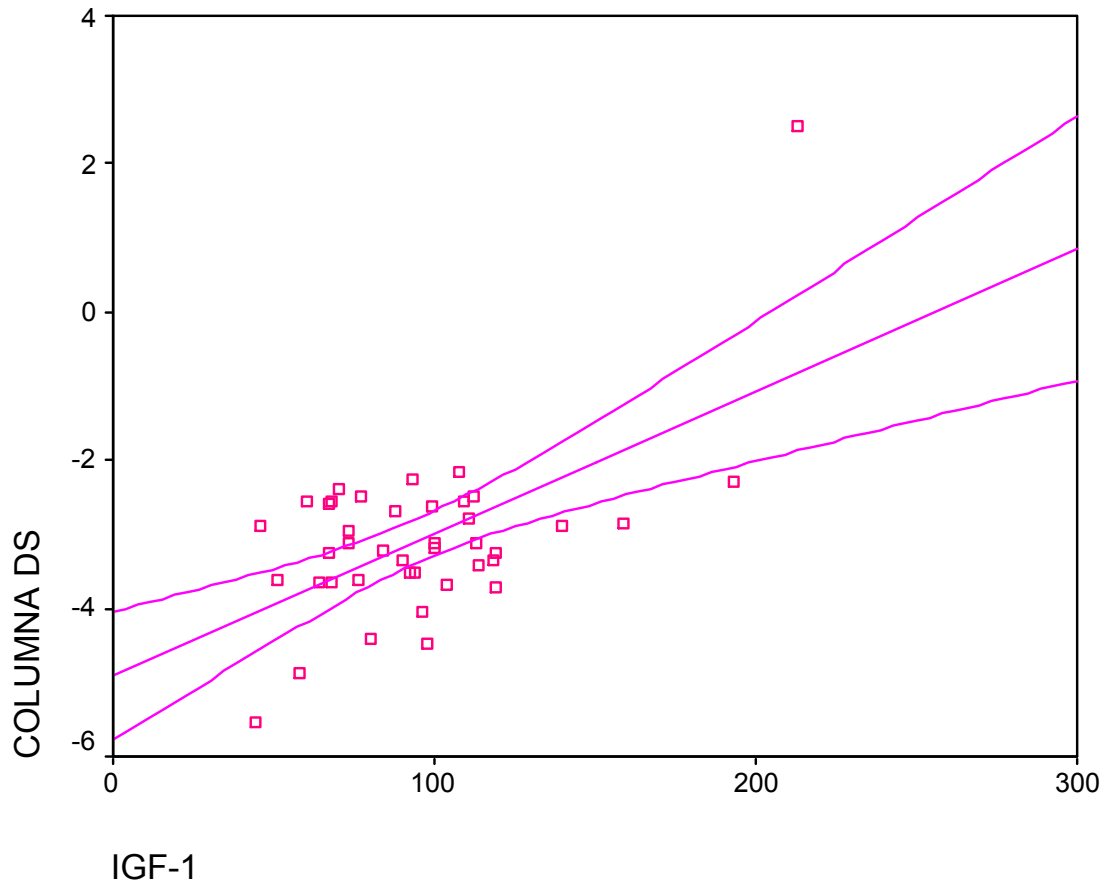
Gráficos

**Gráfico 1. Correlación entre Edad e IGF-1.**

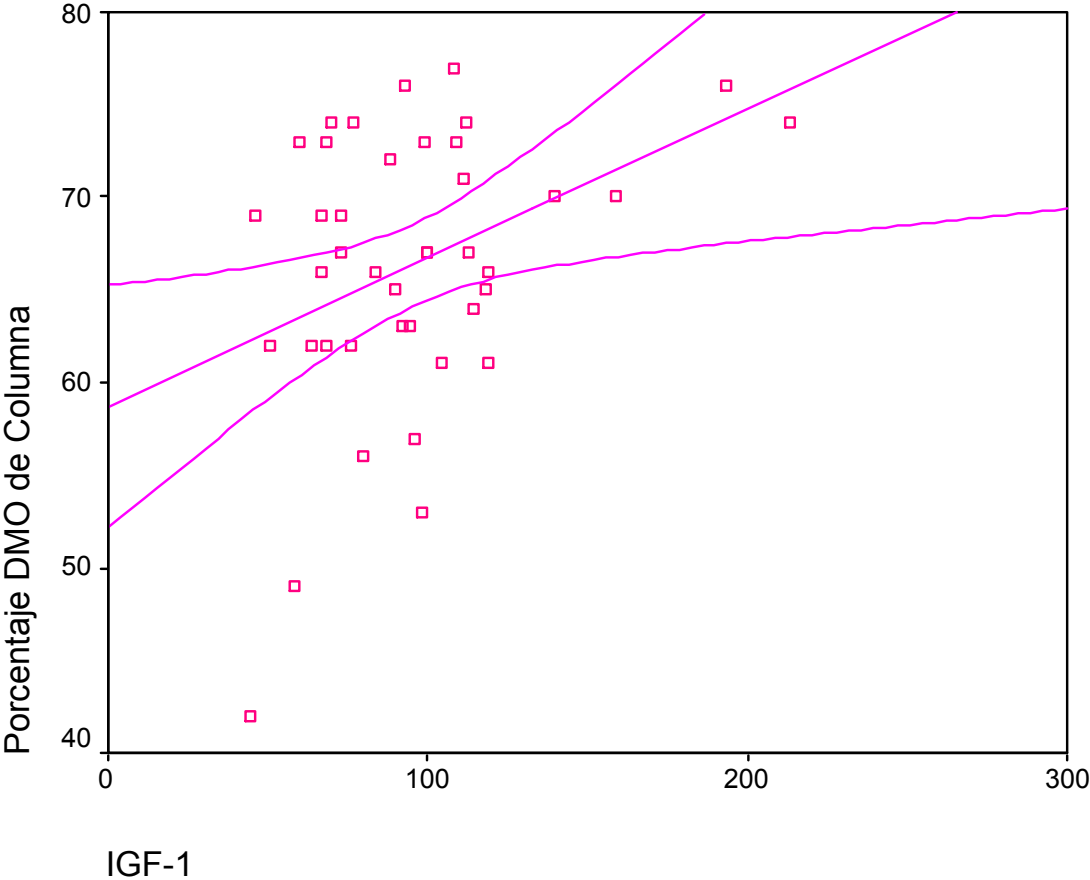


Las concentraciones de IGF-1 correlacionan significativamente con la edad ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ) indicándose menores concentraciones de IGF-1 conforme aumenta la edad

**Gráfico 2. Correlación entre IGF-1 y Columna DS de densidad mineral ósea.**

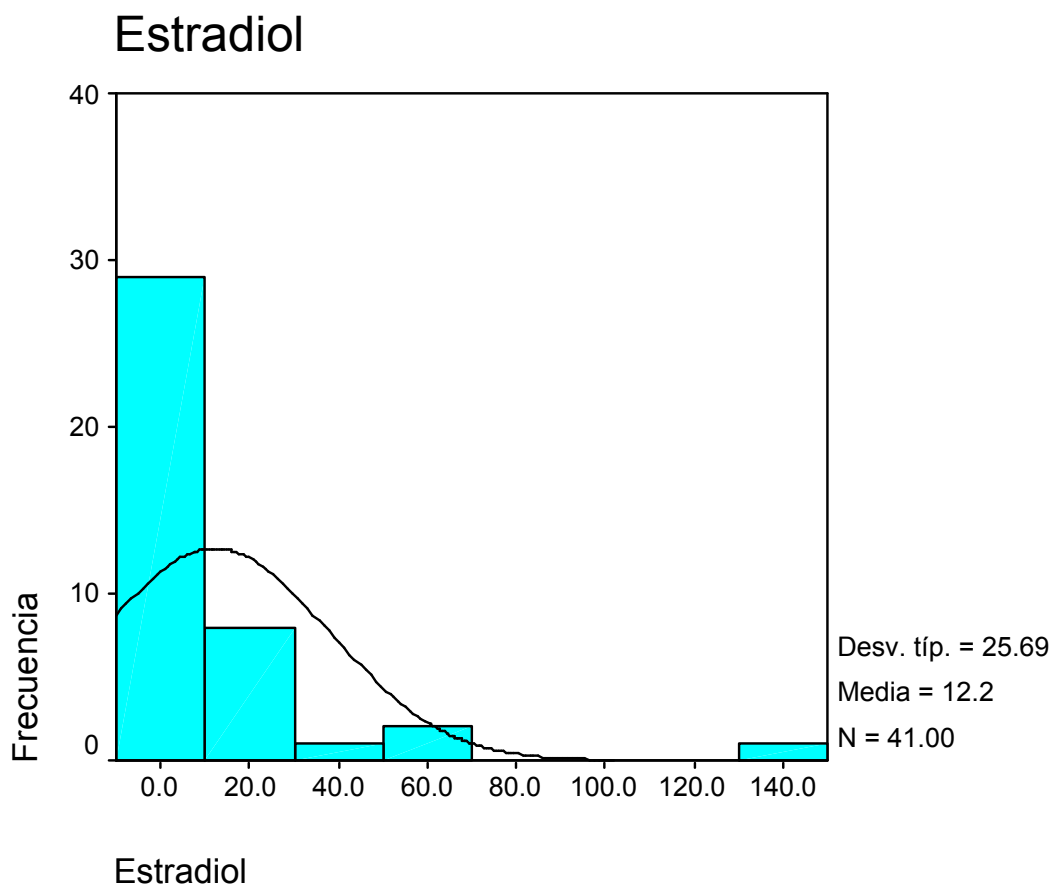


**Gráfico 3. Correlación entre IGF-1 y porcentaje de DMO de columna.**

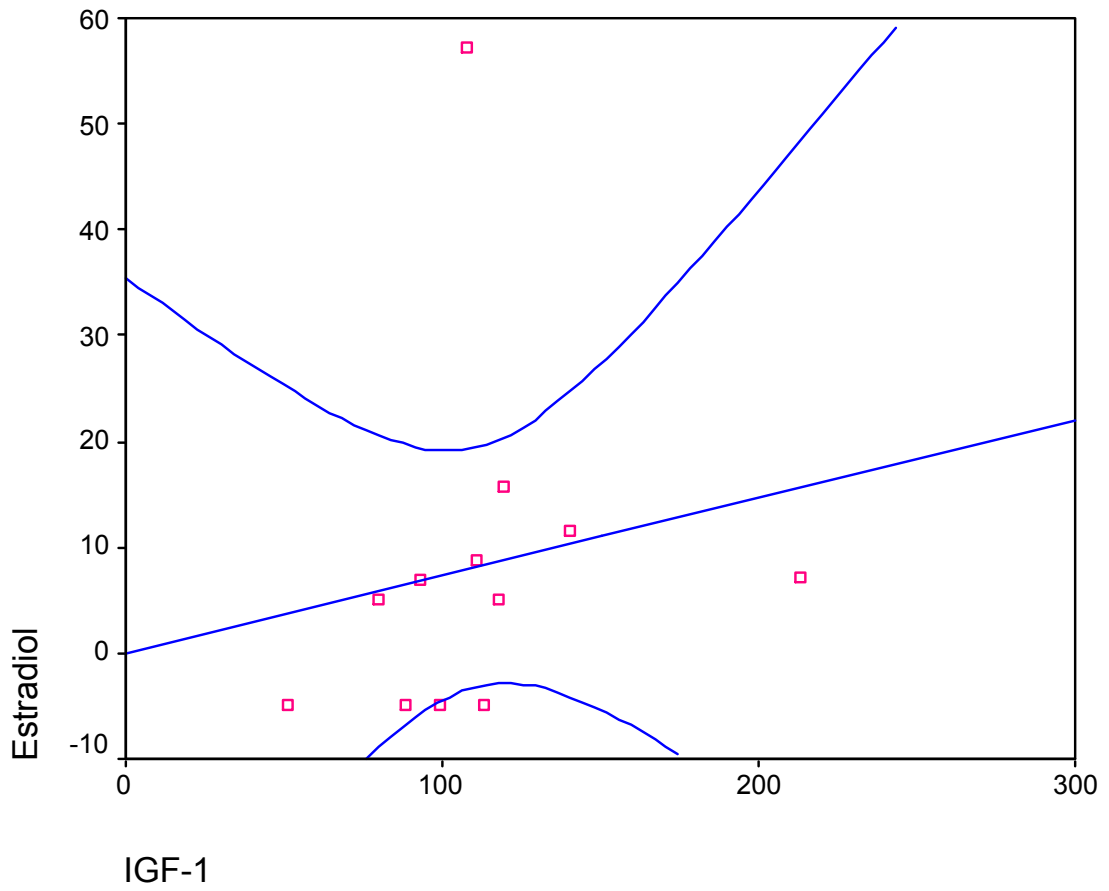


A mayor densidad mineral ósea mayor concentración de IGF-1

**Gráfico 4. Distribución de estradiol en la muestra estudiada.**



**Gráfico 5. Correlación estradiol e IGF-1 en pacientes fracturadas.**



Existe una correlación significativa entre estradiol e IGF-1 ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ )

## REFERENCIAS

1. Raisz L. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3318-325
2. Programa de Acción para la Prevención y Rehabilitación de Discapacidades Prever-Dis. Programa Nacional de Salud 2001-2006
3. Canalis E. Novel treatments for osteoporosis. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(2):177-179
4. Aguilera M, Guerrero A, Méndez T, *et al*. Effect of dietary calcium vs. calcium citrate on conventional biochemical markers in perimenopausal women. *Salud pública Méx*, 2005;47(4):259-267.
5. Grundberg E, Carling T, Brändström H, Huang S, Ribom E, Ljunggren Ö, Mallmin H, Kindmark A. A Deletion Polymorphism in the RIZ Gene, a Female Sex Steroid Hormone Receptor Coactivator, Exhibits Decreased Response to Estrogen in Vitro and Associates with Low Bone Mineral Density in Young Swedish Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6173–6178
6. Rapuri P, Gallagher J, Haynatzke G. Endogenous Levels of Serum Estradiol and Sex Hormone Binding Globulin Determine Bone Mineral Density, Bone Remodeling, the Rate of Bone Loss, and Response to Treatment with Estrogen in Elderly Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4954–4962
7. Khosla S, Riggs B. Pathophysiology of Age-Related Bone Loss and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:1015–1030



8. Fitzpatrick L. Secondary Causes of Osteoporosis. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2002;77(5):453-468.
9. G. Livshits, I Pantsulaia, S Trofimov, E Kobylansky. Genetic influences on the circulating cytokines involved in osteoclastogenesis. J. Med. Genet. 2004;41:76-80
10. Delmas P, Pornel B, Felsenberg P, Stakkestad J, Radowicki S, et al. Three-year follow-up of the use of transdermal 17 $\beta$ -estradiol matrix patches for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 2001;184:32-40
11. Ichikawa S, Koller D, Peacock M, Johnson M, Lai D, Hui S, Johnston C, Foroud T, Econs M. Polymorphisms in the Estrogen Receptor  $\beta$  (ESR2) Gene Are Associated with Bone Mineral Density in Caucasian Men and Women. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:5921–5927
12. Rogers A, Saleh G, Hannon R, Greenfield D, Eastell R. Circulating Estradiol and Osteoprotegerin as Determinants of Bone Turnover and Bone Density in Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 4470–4475.
13. Muir M, Romalo G, Wolf L, Elger W, Schweikert H. Estrone sulfate is a major source of local estrogen formation in human bone. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4685-4692
14. Napoli N, Donepudi S, Sheikh S, Batista G, Armamento-Villareal R. Increased 2-Hydroxylation of Estrogen in Women with a Family History of Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90: 2035–2041.

15. Lloyd M, Hart D, Nandra D, McAlindon T, Wheeler M, Doyle D, Spector T. Relation between insulin-like growth factor-I concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: the Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:870-874

16. Vestergaard P, Pernille A, Orskov H, Mosekilde L, Effect of Sex Hormone replacement on the Insulin-Like Growth Factor System and Bone Mineral: A Cross-Sectional and Longitudinal Study in 595 Perimenopausal Women Participating in the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab.*1999;84: 2286–2290.

17. Yakar S, Rosen C, Beamer W, Ackert-Bicknell C, Wu Y, Liu J, Ooi G, Setser J, Frystyk J, Boisclair Y, LeRoith D. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J. Clin. Invest.* 2002;110:771–781.

18. Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat J, Vaerren N, Vergeer Drop J, et al. Association between an Insulin-Like Growth Factor I Gene Promoter Polymorphism and Bone Mineral Density in the Elderly: The Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3878–3884, 2003

19. Yanovski J, Sovik K, Nguyen T, Sebring N. Insulin-like growth factors and bone mineral density in African American and white girls. *The Journal of pediatrics* 2000;137(6):826-832.

20. Kemmler W, Lauber D, Weineck J, Hensen J, Kalender W, Engelke K. Benefits of 2 Years of Intense Exercise on Bone Density, Physical Fitness, and Blood Lipids in Early Postmenopausal Osteopenic Women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1084-1091

21. Gourlay M, Brown S. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med.* 2004;164:603-614
  
22. Wallace B, Cumming R. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:10-1
  
23. Goodman D, Barret E. Epidemiology of insuline like growth factor 1 in elderly men a women. *Am J Epidem,* 1997;145(11):970-976
  
24. Garnero P, Sornay-Rendeu E, Delmar P. Low serum IGF-1 and ocurrente of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000,355(11):898-899
  
25. Dogan E, Posaci C. Monitoring hormone replacement therapy by biochemical markers of bone metabolism in menopausal women. *Postgrad Med J* 2002;78:727-731
  
26. Cummings S. R., Browner W. S., Bauer D., Stone K., Ensrud K., Jamal S., Ettinger B. Endogenous Hormones and the Risk of Hip and Vertebral Fractures among Older Women. *N Engl J Med* 1998; 339:733-738
  
27. RL Prince, M Smith, IM Dick, RI Price, PG Webb, NK Henderson, and MM Harris. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991;325:1189-1195