

Baja masa ósea en el hombre y su relación con el eje gonadal

Ramez Constantino Chahin*

Resumen

Introducción: La osteoporosis origina fracturas que ejercen un impacto considerable en la morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Evaluar la baja masa ósea en hombres y su relación con el eje gonadal. **Métodos:** Se estudiaron sujetos masculinos que acudieron a la Unidad de Investigación UNILIME-UC Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” entre Marzo 2010 y Marzo 2015; la muestra quedó constituida por 70 sujetos con criterios de inclusión (> 35 años, baja masa ósea (osteopenia-osteoporosis) por ultrasonido de calcáneo e hipogonadismo subclínico por Test de Morley, posteriormente se realiza densitometría ósea (DEXA) y perfil hormonal. Los resultados se analizaron con programa SPSS. 18 para Windows, utilizando técnicas de análisis descriptivos y para la significancia estadística, el coeficiente correlación de Pearson, chi cuadrado, t student. **Resultados:** La edad promedio fue de $57,81 \pm 12,97$ años de edad, predominando el grupo 60-69 años. Se observó alta prevalencia de baja masa ósea en 70% de los pacientes, con osteopenia, especialmente el cuello de fémur (CF), y significancia estadística ($p < 0,05$) con la edad. Con respecto al perfil hormonal, hubo disminución de la testosterona total en 22,9% de los pacientes, con correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0,05$) con la densidad mineral ósea (DMO) de

cadera total (CT) y CF; aumento de la hormona luteinizante (LH) en 34,3% y disminución del estradiol total (E) en 12,9%, con correlación negativa estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre la LH y DMO de CF y del E con la DMO de CT, CF y columna lumbar (CL); aumento de GTHS (Globulina transportadora de las hormonas sexuales) en 34,3% con correlación negativa estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con DMO de CT, CF y CL. **Conclusiones:** En las variaciones de la DEXA en población masculina debemos considerar: edad > 60 años, niveles séricos de testosterona total con la finalidad de corroborar el hipogonadismo subclínico y niveles séricos de GTHS, considerando a éste como predictor de baja masa ósea en el hombre.

Palabras Clave: Osteopenia, Osteoporosis, Testosterona, Globulina Transportadora de las Hormonas sexuales (SHBG).

Abstract

Low Bone Mass in men and relationship with gonadal axis

Background: osteoporosis causes fractures that have a considerable impact in morbidity and mortality. **Objective:** to evaluate low bone mass in men and the relation with the gonadal axis. **Methods:** We examined men who attended the Unity of Investigation UNILIME-UC university Hospital “Dr Angel Larralde”, Valencia, Venezuela between March 2010 – March 2015; the sample was 70 subjects ; inclusion criteria were (> 35 years, low bone mass (osteopenia-osteoporosis) by ultrasound of calcaneum, Subclinic hypogonadism by Test of Morley and subsequently the

* Médico Internista. Doctor en Ciencias Médicas. Jefe del Departamento de Medicina Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”. Universidad de Carabobo.

realization of Bone Mineral Density (BMD) and Laboratory (hormonal profile). The results were analysed using descriptive analysis, Pearson, and chi square technique* **Results:** we studied 70 men age 57.81 ± 12.97 years. High prevalence of low bone mass was found 70% (osteopenia), being the most affected of femur; neck ($p < 0.05$). There was an evident decline in Testosterone (22.9%,) with a statistically significant positive correlation ($p < 0.05$) with bone mineral density (BMD) of total hip (TH) and neck of the femur (NF); increase in luteinizing hormone (LH) 34.3% and decrease in the total Estradiol (E) 12.9%, with statistically significant negative correlation ($p < 0.05$) between LH and BMD NF and E with BMD of TH, NF and L1-L4; increase of 34.3% with SHBG (sexual Hormone Binding Globulin) statistically significant negative correlation ($p < 0.001$) with BMD of TH, NF and L1-L4. **Conclusion:** In variations of BMD in men we must consider: age > 60 years, serum total testosterone in order to corroborate the subclinical hypogonadism and serum levels of SHBG, and consider this as a predictor of low bone mass in men.

Key Words: Osteopenia, Osteoporosis, Testosterone, Sex hormones of Binding Globulin (SHBG).

Introducción

La osteoporosis es un problema clínico importante tanto en hombres como en mujeres. La fractura es la consecuencia del incremento en la fragilidad ósea y se asocia a incrementos en los costos de salud, incapacidad física, disminución de calidad de vida y aumento de la morbi-mortalidad, por lo cual la osteoporosis ha comenzado a representar un problema importante de salud pública⁽¹⁻⁵⁾. La osteoporosis es una de las “enfermedades silenciosas” y por estar fuertemente asociada al sexo femenino, el diagnóstico en el hombre puede resultar aún más tardío^(1,6,7). Existen 2 tipos de osteoporosis que aparecen a lo largo de la vida en forma distinta; la osteoporosis tipo I por exceso de la acción de los osteoclastos, es la osteoporosis de la menopausia y, la tipo II, por defecto de la acción de los osteoblastos, corresponde clínicamente a la osteoporosis de la vejez y afecta por igual a mujeres y hom-

bres, es llamada osteoporosis senil o de la involución; el hombre padece también los dos tipos de osteoporosis^(6,7).

Existen más de 200 millones de personas en el mundo con osteoporosis. En América Latina el proceso de envejecimiento de la población indica que la tendencia es hacia mayor proporción de personas de edad avanzada. La esperanza de vida es actualmente de 70 años. En Venezuela, para 1970 la esperanza de vida era de 66 años, en 1990 fue de 72,8 años, alcanzó 73,7 años en el 2000 y será de 79,9 en el año 2050. De cada 10 casos de osteoporosis, 2 ocurren en hombres. Ese 20% fue ignorado por largo tiempo, ya que se consideraba a la osteoporosis una enfermedad exclusiva de la mujer^(8,9).

El 25 a 30% de las fracturas de cadera acontece en hombres. Afecta a casi la mitad de la población de mujeres y hombres mayores de 75 años. Antes de los 90 años de edad, 6% de todos los hombres se fracturarán la cadera por osteoporosis. Se calcula que una quinta a una tercera parte de todas las fracturas de cadera la padecen los hombres y, que las fracturas vertebrales sintomáticas del hombre ocurren con 50% de la frecuencia de las de la mujer. Algunos estudios demuestran que 40% de las personas con fractura de cadera no volverán a caminar de manera independiente y más del 80% no podrán realizar al menos una de las tareas que antes llevaban a cabo, como ir de compras^(8,9).

Los síntomas clínicos para determinar deficiencia androgénica en el hombre adulto son inespecíficos, por lo que para hacer diagnóstico debe adicionar estudios bioquímicos de laboratorio como la determinación de niveles de andrógenos, principalmente testosterona, la cual circula en su totalidad unida a proteínas, sólo del 1-2% circula libremente, 40-50% unida a la albúmina y 50-60% unida específicamente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (GTHS). La testosterona libre y la fracción unida a proteínas, representa la testosterona realmente con acción biológica⁽¹⁰⁻¹²⁾. Existe asociación directa entre ella con la edad por cuanto tiende a elevarse los niveles séricos de GTHS a razón de 1,2% por año, y disminuye de forma más

BAJA MASA ÓSEA EN EL HOMBRE Y SU RELACIÓN CON EL EJE GONADAL

marcada, los niveles de testosterona libre y biodisponible que los niveles séricos de testosterona total; sin embargo en el anciano esta variación circadiana entre la testosterona total, libre y biodisponible es irrelevante^(10,13-15).

Para reconocer con mayor objetividad la andropausa, se han diseñado múltiples cuestionarios para identificar la variedad de síntomas y signos del hombre adulto y anciano; la deficiencia parcial de andrógenos del hombre adulto (ADAM) puede detectarse a través de un cuestionario diseñado por Morley et al⁽¹⁶⁾, el cual consta de 10 preguntas que se responden de manera dicotómica “sí” o “no”, exponiendo la presencia o ausencia de la sintomatología. Las interrogantes son las siguientes: **1.-** ¿Ha disminuido su libido (apetito sexual)? **2.-** ¿Se siente con poca energía? **3.-** ¿Su fuerza o resistencia han disminuido? **4.-** ¿Ha perdido estatura? **5.-** ¿Siente que disfruta menos de la vida? **6.-** ¿Se siente triste o irritable? **7.-** ¿Sus erecciones son menos duras? **8.-** ¿Ha notado algún deterioro en su habilidad para actividad deportiva? **9.-** ¿Se duerme después de comer? **10.-** ¿Ha notado algún deterioro en su desempeño en el trabajo? En caso de respuesta positiva a las preguntas 1 ó 7, o a tres de cualquiera de las otras, se establece la posibilidad de hipogonadismo subclínico y se hace necesario efectuar la prueba para determinar los niveles de testosterona.

El presente estudio se realizó con el propósito de evaluar la incidencia de baja masa ósea (osteopenia u osteoporosis) en sujetos masculinos que acudieron a la consulta de osteoporosis en el Centro de Investigaciones UNILIME-UC del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” Universidad de Carabobo, evaluar su perfil hormonal [Testosterona total, libre y biodisponible, GTHS, estradiol total y hormona luteinizante] y relacionar la presencia de baja masa ósea con la edad y el eje gonadal expresada por alteraciones del perfil hormonal.

Métodos

Investigación de carácter descriptivo, prospectivo, no experimental, realizado a través de observaciones de tipo transversal, en el campo del metabolismo mineral y óseo. La población estuvo representada por sujetos masculinos mayores de 35 años

que acudieron a la consulta del Centro de Investigaciones UNILIME-UC del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” – Universidad de Carabobo, de la ciudad de Valencia, Estado Carabobo y la muestra quedó constituida por los primeros 70 sujetos que consultaron en el período comprendido Marzo 2010 – Marzo 2015, que cumplieron con los criterios de inclusión:

1. Masculinos mayores de 35 años de edad.
2. Baja masa ósea por ultrasonido de calcáneo: osteopenia con T-score entre -1 a -2,5 DS y osteoporosis con T-score > -2,5 DS.
3. Presencia de hipogonadismo subclínico por test de Morley, en ausencia de hiperparatiroidismo, osteomalacia u osteodistrofia.

La información se obtuvo mediante entrevista y se realizó densitometría ósea (DEXA), evaluada en base a la densidad mineral ósea (gramos divididos entre la longitud de la estructura ósea explorada (gr/cm²), usando densitómetro Hologic, Inc., Waltham, MA, USA; la precisión de error medida es de <1.5% para columna lumbar y <2% para cadera. El T-score se calculó usando los valores de referencia del equipo (Comparación en DE del valor obtenido en el paciente con el promedio de la densidad obtenida en adultos jóvenes normales) y se aplicó los criterios diagnósticos de baja masa ósea establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): Normal rango entre +1 a -1DS; Osteopenia entre -1 a -2.5 DS; Osteoporosis > -2,5 DS y Osteoporosis severa > -2,5 DS más la presencia de fractura.

Se determinó perfil hormonal (PH): testosterona total con valores de referencia normales para hombres (VRNH) de 2.8 – 8.0 ng/ml, testosterona libre con VRNH de 0.091 – 0.579 nmol/L; GTHS sérica con VRNH de 14.5 – 48.4 nmol/L; estradiol sérico con VRNH de 7.63 – 42.6 pg/ml; hormona luteinizante con VRNH de 1.7 – 8.6 mUI/ml; todos se procesaron mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia medido en Elecsys 1010.

Los resultados fueron analizados usando el software estadístico SPSS versión 18. Mediante el mismo, se procesó la información y se llevaron a cabo los siguientes procedimientos de análisis

estadístico: recuento de frecuencias absolutas y obtención de porcentajes de las categorías establecidas. Toda la información se presenta en cuadros de distribución de frecuencia y de asociación. Para los análisis de significación se utilizaron las pruebas de chi cuadrado, el test exacto de Fisher, diferencia de medias de grupos independientes (t student), correlación de Pearson. El nivel de significación fijado fue del 5% de error de azar ($P < 0,05$).

Resultados

Se estudiaron 70 sujetos masculinos observando que la mayoría se ubicó en el grupo mayor de 60 años con 40 pacientes (57,1%), seguido por el grupo menor de 60 años con 30 pacientes (42,9%). El promedio de edad fue $57,81 \pm 12,97$ años, explicado probablemente por las edades extremas ubicados en el grupo de menos de 60 años.

En cuanto a las variables en estudio la densitometría ósea (DMO) y el perfil hormonal (PH), se observó para la DMO un promedio de T-score - $0,874 \pm 1,12$ en cadera total (CT), $-1,3 \pm 1,04$ en cuello de fémur (CF) y $-0,747 \pm 1,54$ en columna lumbar (CL). En relación al PH, la testosterona total presentó promedio de $4,66 \pm 1,93$ ng/ml, testosterona libre $0,28 \pm 0,11$ nmol/L, testosterona biodisponible $6,84 \pm 2,60$ nmol/L, GTHS $44,19 \pm 22,3$ nmol/L, hormona luteinizante $6,22 \pm 4,1$ mUI/ml y estradiol $28,59 \pm 11,20$ pg/ml ver (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de promedios y desviación estandar de las variables en estudio.

Variable	Promedio	Desviación Estándar (DE)
T-Score Cadera total	- 0.874	1.12
T-Score Cuello de fémur	- 1.3	1.04
T-Score Columna lumbar L1-L4	- 0.747	1.54
Testosterona total (ng/ml)	4.66	1.93
Testosterona libre (nmol/L)	0.28	0.11
Testost. biodisponible (nmol/L)	6.84	2.60
GTHS (nmol/L)	44.19	22.3
Horm. luteinizante (mUI/ml)	6.22	4.1
Estradiol II (pg/ml)	28.59	11.20

Los pacientes estudiados presentaron baja masa ósea en 70% (49 pacientes), establecido básica-

mente por disminución leve de la DMO en rango de osteopenia predominantemente a nivel de CF, con 21 sujetos con masa ósea normal (30%). En cuanto a las mediciones obtenidas en la DMO por T-score, estaba disminuida (por debajo de menos una desviación estándar) en CT en 41,5% de los pacientes, en CF en 58,6% y en CL en 51,4%. La DMO por encima de menos una desviación estándar en CT estuvo en 58,5% de los pacientes, en CF en 41,4% y para CL en 48,6% de los pacientes (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución según resultados de la densitometría ósea (T-score) en cadera total, cuello de fémur y columna lumbar (L1-L4).

Resultados de la DMO (T-score)	F (%)
DMO Cadera Total	
NORMAL ($\geq -1DS$)	41 (58,5)
DISMINUIDA ($< -1DS$)	29 (41,5)
DMO Cuello de Fémur	
NORMAL ($\geq -1DS$)	29 (41,4)
DISMINUIDA ($< -1DS$)	41 (58,6)
DMO Columna Lumbar (L1-L4)	
NORMAL ($\geq -1DS$)	34 (48,6)
DISMINUIDA ($< -1DS$)	36 (51,4)

* porcentajes en base a 70 pacientes investigados

Los niveles hormonales estuvieron disminuidos para testosterona total en 16 de los pacientes (22,9%), testosterona libre en 3 pacientes (4,3%), testosterona biodisponible en 2 pacientes (2,9%) y estradiol en 9 (12,9%). Por el contrario, la hormona luteinizante estaba elevada en 20 pacientes (28,6%) y el nivel de GTHS en 24 pacientes (34,3%) (Tabla 3).

Al relacionar las variables en estudio (edad, perfil hormonal) con los valores de DMO se pudo observar que hubo una asociación significativa ($P < 0,02$) entre la edad y los resultados obtenidos de la densitometría ósea en CF, con prevalencia más alta de baja masa ósea en el grupo de 60 ó más años de edad. Se halló significación estadística entre los resultados en las densitometrías de CT ($P < 0,001$)

BAJA MASA ÓSEA EN EL HOMBRE Y SU RELACIÓN CON EL EJE GONADAL

Tabla 3. Distribución según niveles de perfil hormonal

Nivel de Perfil Hormonal	F (%)
Testosterona total (ng/ml)	
NORMAL (2,8 – 8,0)	54 (77,1)
DISMINUIDO	16 (22,9)
Testosterona libre (nmol/l)	
NORMAL (0,091 – 0,579)	67 (95,7)
DISMINUIDO	3 (4,3)
Testosterona biodisponible	
NORMAL (2,14 – 13,6)	68 (97,1)
DISMINUIDO	2 (2,9)
Nivel de GTHS (nmol/l)	
NORMAL (4,5 – 48,4)	46 (65,7)
AUMENTADO	24 (34,3)
Hormona luteinizante (nUI/ml)	
NORMAL (1,7 – 8,6)	50 (71,4)
AUMENTADO	20 (28,6)
Nivel de Estradiol (pg/ml)	
NORMAL (7,63 – 42,6)	61 (87,1)
DISMINUIDO	9 (12,9)

* porcentajes en base a 70 pacientes inve

y CF ($P < 0,005$) con los niveles de GTHS, siendo superiores los porcentajes de los resultados de las densitometrías en pacientes con niveles aumentados de GTHS. No hubo evidencia de asociación estadísticamente significativa ($P > 0,05$) con los niveles de testosterona total, libre y biodisponible. Se pudo observar la inexistencia de asociación estadísticamente significativa ($P > 0,05$) con los niveles de hormona luteinizante y de estradiol con los resultados de baja masa ósea en los tres tipos de densitometrías realizadas (Tabla 4).

Por otra parte, al realizar la evaluación por correlación de Pearson, se observó que existe significación estadística en la relación edad con valores de DMO de CT ($P < 0,05$) y CF ($P < 0,01$) de tipo negativo, a medida que aumenta la edad disminuye los valores del T-score de ambas mediciones. El nivel de testosterona total también estuvo correlacionada en forma negativa con la DMO en CT (P

Tabla 4. Distribución según categorías de edad y perfil hormonal y porcentaje de baja masa ósea (T-Score).

Características	Resultados	Densitometría	Ósea
	Cadera Total (n = 29) F (%)*	Cuello de Fémur (n = 41) F (%)*	Columna L1-L4 (n=36) F (%)*
Edad (años)			
< DE 60 (n = 30)	11 (36,7)	12 (40,0)	17 (56,7)
60 O MÁS (n= 40)	18 (45,0)	29 (72,5)	19 (47,5)
	$\chi^2 = 0,21$ gl = 1 ($P < 0,64$)	$\chi^2 = 6,18$ gl = 1 ($P < 0,02$)	$\chi^2 = 0,27$ gl = 1 ($P < 0,60$)
Testosterona total			
NORMAL (n = 54)	23 (42,6)	34 (63,0)	29 (53,7)
DISMINUIDO (n = 16)	6 (37,5)	7 (43,8)	7 (43,8)
	$\chi^2 = 0,006$ gl = 1 ($P < 0,94$)	$\chi^2 = 1,17$ gl = 1 ($P < 0,28$)	$\chi^2 = 0,17$ gl = 1 ($P < 0,68$)
Testosterona libre			
NORMAL (n = 67)	28 (41,8)	39 (56,2)	35 (52,2)
DISMINUIDO (n = 3)	1 (33,3)	2 (66,7)	1 (33,3)
	TEF = 1,00 ($P < 1,00$)	TEF = 1,00 ($P < 1,00$)	TEF = 1,00 ($P < 1,00$)
Test. biodisponible			
NORMAL (n = 68)	28 (41,2)	40 (58,0)	35 (51,5)
DISMINUIDO (n = 2)	1 (50,0)	1(50,0)	1 (50,0)
	TEF = 1,00 ($P < 1,00$)	TEF = 1,00 ($P < 1,00$)	TEF = 1,00 ($P < 1,00$)
GTHS			
NORMAL (n = 46)	12 (26,1)	21 (45,7)	21 (45,7)
AUMENTADO (n = 24)	17 (70,8)	20 (83,3)	15 (62,5)
	$\chi^2 = 11,24$ gl = 1 ($P < 0,001$)	$\chi^2 = 7,74$ gl = 1 ($P < 0,005$)	$\chi^2 = 1,18$ gl = 1 ($P < 0,28$)
Horm. luteinizante			
NORMAL (n = 50)	21 (42,0)	27 (54,0)	28 (58,0)
AUMENTADO (n = 20)	8 (40,0)	14 (70,0)	8 (40,0)
	$\chi^2 = 0,00$ gl = 1 ($P < 1,00$)	$\chi^2 = 0,92$ gl = 1 ($P < 034$)	$\chi^2 = 0,89$ gl = 1 ($P < 0,35$)
Estradiol			
NORMAL (n = 61)	27 (44,3)	37 (60,7)	33 (54,1)
DISMINUIDO (n = 9)	2 (22,2)	4 (44,4)	3 (33,3)
	$\chi^2 = 0,78$ gl = 1 ($P < 0,37$)	$\chi^2 = 0,31$ gl = 1 ($P < 0,58$)	$\chi^2 = 0,85$ gl = 1 ($P < 0,42$)

* porcentajes con base a pacientes según características de edad y perfil hormonal.

< 0,02) y CL, con significación menor al 1%. Los valores de GTHS se correla negativa y significativamente con la medición de masa ósea en CT (P < 0,01), CF (P < 0,01) y CL, con significación menor al 1%. Con respecto a la hormona luteinizante hubo correlación significativa (P < 0,05) con la DMO en CF de manera negativa. El nivel de estradiol se correlacionó negativa y significativamente con las tres mediciones (Tabla 5).

Tabla 5. Coeficiente de Correlación de Pearson (r) entre edad, perfil hormonal con densitometría ósea, (T-Score) en cadera total, cuello de fémur y columna lumbar.

Variables	Resultados Densitometría Ósea		
	Cadera Total	Cuello de Fémur	Columna L1-L4
Edad (r)	-0,25 (P < 0,05)	-0,42 (P<0,01)	-0,08 (P< 0,50)
Testost. total (r)	-0,28 (P < 0,02)	-0,21 (P<0,08)	-0,31 (P< 0,01)
Testost. libre (r)	0,02 (P < 0,90)	0,12 (P<0,33)	-0,11 (P< 0,37)
Testost. biodisponible (r)	0,01 (P < 0,92)	0,11 (P<0,36)	-0,1 (P< 0,38)
SHBG (r)	-0,46 (P < 0,01)	-0,45 (P<0,01)	-0,35 (P< 0,01)
Horm. luteinizante (r)	-0,2 (P < 0,13)	-0,26 (P<0,05)	-0,08 (P< 0,50)
Estradiol (r)	-0,27 (P < 0,03)	-0,33 (P<0,01)	-0,29 (P< 0,02)

Discusión

En el presente estudio los sujetos tenían un promedio de 57,81±12,97 años de edad; probablemente por la presencia de hombres con edades inferiores a cuarenta años incluidos en la muestra. Sin embargo, hubo un predominio notorio del grupo de edad entre 60 a 69 años con un 57,1%, lo que demuestra que dicha población está constituida por individuos que presentan la edad como factor de riesgo para alteraciones del metabolismo óseo (baja masa ósea). Múltiples estudios reportados en la literatura nacional e internacional han demostrado que la disminución de la masa ósea comienza a partir de los cuarenta años a razón de 0,4 a 1,3% por año hasta los ochenta años, por lo que a partir

de los 60 años se observa, con mayor frecuencia, las alteraciones del metabolismo óseo en el hombre. Este proceso es explicado por dos aspectos fundamentales: por una parte, por exceso en la actividad de los osteoclastos al disminuir los andrógenos relacionado con la edad y, por otra parte, por defecto en la actividad de los osteoblastos dada por el propio envejecimiento^(1-4,17,18).

Al relacionar edad con DMO se observó una asociación estadísticamente significativa a nivel de CT (p<0.05) y CF (p<0.01), lo cual coincide parcialmente con los hallazgos reportados en la literatura revisada, donde se evidencia relación directa entre DMO y progresión de la edad en el adulto masculino^(1-4,17,18).

En cuanto a los resultados de DMO, se obtuvo baja masa ósea en 70% de los sujetos dado principalmente por osteopenia, con mayor prevalencia a nivel de hueso cortical (CF) 58,6%, seguido en hueso trabecular (CL) 51,4%, con T-score promedio normal a nivel de CT (-0.87) y CL (-0.74) y en rango de osteopenia a nivel de CF (-1.3). El predominio de osteopenia sobre osteoporosis en nuestra muestra pudiera estar explicado por la presencia de sujetos jóvenes, en edades inferiores a 40 años, donde la prevalencia de osteoporosis es muy baja. Estos datos están acordes con lo reportado en la literatura revisada donde se describe ésta baja prevalencia: 7% en hombres > 50 años en el estudio de Locker et al^(19,20), un estudio europeo reportó osteoporosis en CF en hombres > 50 años en sólo 6%^(10,21-23), la OMS y el estudio nacional de salud y evaluación nutricional (NHANES III 1988-1994) describen prevalencia de 3 a 6%. La menor prevalencia de baja masa ósea en el hombre comparado con la mujer es debido a que el hombre tiene mayor peso corporal, hueso de mayor tamaño, mayor ganancia ósea durante el desarrollo y ausencia de un punto determinante de disminución de las hormonas sexuales equivalente a la menopausia; y por otra parte, a la existencia de subregistros a nivel mundial, debido a la poca importancia que se da a la incorporación del hombre a este tipo enfermedad⁽²⁴⁾.

En relación al perfil hormonal se observó disminución de los niveles séricos de testosterona total (< 2,8ng/ml) en 22,9% de los pacientes, con

BAJA MASA ÓSEA EN EL HOMBRE Y SU RELACIÓN CON EL EJE GONADAL

poca modificación de los niveles séricos de testosterona libre y biodisponible. Hubo además aumento de los niveles séricos de GTHS ($>48,4\text{nmol/L}$) en 34,3% de los pacientes, aumento de los niveles séricos de hormona luteinizante ($>8,6\text{ nUI/ml}$) en 28,6% y niveles séricos de estradiol disminuidos ($<7,63\text{ pg/ml}$) en 12,9% de los pacientes, lo cual corresponde parcialmente con lo reportado en la literatura revisada donde se plantea que existe asociación entre los niveles séricos de las hormonas androgénicas y la edad, ya que se observa disminución de los niveles séricos de testosterona total a partir de la 4ta o 5ta década de la vida, especialmente testosterona libre y biodisponible^(23,25,26), no correspondiendo esto último con nuestros hallazgos, probablemente debido al tamaño de la muestra y la presencia de individuos menores de 40 años con perfil hormonal normal; sin embargo en el anciano la variación circadiana entre testosterona total, libre y biodisponible es reducida^(27,28). Igualmente se observa incremento de los niveles séricos de GTHS a razón de 1,2% anual, en ausencia de enfermedades que pudieran interferir en su metabolismo y así aumentar sus niveles como malnutrición, cirrosis hepática, hipogonadismo severo, alcoholismo. En Baltimore Longitudinal Study of Aging⁽²⁹⁾ el 19%, 28% y 49% de los hombres con 60, 70 y 81 años respectivamente, tenían niveles de testosterona total por debajo del rango normal del adulto joven y presentaron a su vez 34%, 68% y 91% respectivamente, niveles subnormales de índice de testosterona libre, sin embargo este índice no es válido para medir testosterona libre en hombres y los valores de referencia del adulto joven no pueden ser aplicados al adulto mayor. Los niveles plasmáticos de estradiol en el hombre mayor pueden o no variar significativamente con la edad, a pesar que disminuyan sus precursores (testosterona y androstenediona), ya que este descenso es compensado por incremento del tejido graso y la actividad de la aromatasa^(14,23,30,31), por lo cual los niveles séricos de estradiol libre y biodisponible pudieran estar moderadamente disminuidos, junto a un pequeño aumento de los niveles de hormona luteinizante^(14,23,30). Estas alteraciones en los niveles séricos de las hormonas androgénicas en el hombre adulto pudieran explicarse por tres aspectos básicos: primero, hay cambios primarios a nivel testi-

cular con disminución de la capacidad secretora testicular; segundo, existe alteración de la regulación neuroendocrina de las células de Leydig con falla del mecanismo de feedback; y tercero, el incremento independiente de la capacidad transportadora de la GTHS^(19,21,22,32-34).

Al relacionar niveles de testosterona total, libre, biodisponible, estradiol y hormona luteinizante con DMO, se observó únicamente asociación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de testosterona total y la DMO a nivel de CT ($p<0.011$) y CL ($p<0.015$), y una correlación negativa entre hormona luteinizante y CF ($-0.26\text{ }p<0.05$) y el estradiol con CT ($-0.27\text{ }p<0.03$), CF ($-0.33\text{ }p<0.01$) y CL ($-0.29\text{ }p<0.02$) (**Tablas 4 y 5**), coincidiendo parcialmente con lo reportado en la literatura revisada donde se describe que la presencia de hipogonadismo en el adulto mayor induce a alto remodelado y acelerada pérdida de tejido óseo, es decir que la testosterona (total, libre y biodisponible) juegan un papel importante en la regulación del metabolismo óseo (hueso cortical y trabecular), tanto en la adquisición del pico de masa ósea como en el mantenimiento de la integridad del esqueleto. En nuestro estudio predominó la osteopenia como manifestación de baja masa ósea que pudiera estar explicada por esta pequeña modificación de los niveles hormonales.

El rol del estrógeno en la fisiopatología de la baja masa ósea en el sujeto masculino se encuentra actualmente en discusión, pudiendo presentar una asociación negativa con la pérdida de masa ósea⁽¹⁰⁾. Algunos estudios no confirman la hipótesis en la cual el estrógeno juega un papel en el remodelado óseo en el hombre, observándose que no hay diferencias significativas de los niveles de estrógeno entre los pacientes y el control; sin embargo existen 2 estudios longitudinales donde hubo correlación significativa entre los niveles estrogénicos y la masa ósea. Un estudio con 315 personas sanas, Khosla et al⁽¹¹⁾ encontró correlación entre la densidad mineral ósea y los niveles de estradiol biodisponible en sujetos mayores de 60 años; el segundo estudio⁽³⁵⁾ realizado en sujetos ancianos sanos, observó la misma correlación. Controversialmente otros autores no han encontrado relaciones estadísticamente significativas entre esas variables⁽³⁶⁾,

existiendo una limitante en nuestro estudio en cuanto al número de pacientes estudiados y que la determinación del estradiol sérico fue el total y no el libre.

Uno de los puntos importantes de este estudio es la elevación marcada de GTHS y su correlación negativa estadísticamente significativa con DMO a nivel de CT ($p < 0,0001$), CF ($p < 0,0001$) y CL ($p < 0,0007$); coincidiendo con lo reportado en las últimas décadas en la literatura revisada donde se propone que esta proteína transportadora juega un papel importante en la fisiopatología de la osteoporosis en el hombre y se convierte en el marcador hormonal fundamental para el diagnóstico de baja masa ósea en el sexo masculino⁽¹³⁾. Legrand et al⁽³⁶⁾ observó niveles elevados de GTHS en dos terceras partes de los 80 pacientes osteoporóticos estudiados, con correlación negativa con la densidad mineral ósea a nivel de CF para osteoporosis idiopática y secundaria ($r = -0.34$ $p < 0.01$). Cada incremento de una desviación estándar en los niveles de GTHS, incrementa al doble el riesgo de fractura vertebral. Evans⁽¹³⁾ y Pietschman et al⁽³⁸⁾ encontraron incremento significativo en los niveles de GTHS en 81 hombres con osteoporosis idiopática y fracturas y, en 31 hombres con osteoporosis idiopática respectivamente. Finalmente muchos estudios longitudinales confirman la relación entre GTHS y tejido óseo, Center et al⁽³⁷⁾ observó relación importante entre riesgo de fractura y concentración plasmática de GTHS y no con testosterona total y estradiol, proponiendo a la GTHS como un factor predictivo independiente de riesgo de fractura.

Conclusiones

1. Se observó alta frecuencia, de baja masa ósea por DEXA en 70% de los sujetos masculinos, fundamentalmente por la presencia de osteopenia, existiendo relación estadísticamente significativa con la edad.

2. Se evidenció disminución de los niveles séricos de testosterona total, con poca modificación de testosterona libre y biodisponible; aumento de los niveles de hormona luteinizante y poca disminución del estradiol total; con aumento importante de GTHS.

3. Las variables predictoras de la densidad

mineral a considerar al momento de estudiar la baja masa ósea en la población masculina incluyen: edad mayor de 60 años, por ser el punto de mayor riesgo de aparición de la enfermedad; presencia de hipogonadismo subclínico por test de alta sensibilidad, para seleccionar a los paciente con probable disminución de los niveles de hormonas androgénica; niveles séricos de testosterona total, con la finalidad de corroborar el hipogonadismo subclínico y; niveles séricos de GTHS, considerando el aumento de este último, como un marcador predictor de baja masa ósea en el hombre.

Recomendaciones

- 1.- Empezar acciones de atención integral y autocuidado dirigidos a la población masculina, orientados a la enseñanza de las alteraciones del metabolismo óseo.
- 2.- Familiarizar al médico desde el nivel de atención primaria, en la atención apropiada y cuidadosa del hombre con baja masa ósea.
- 3.- El Ministerio de Salud y Desarrollo Social a través de talleres, debe promover y facilitar la difusión de normas y pautas educativas para establecer un sistema de vigilancia efectivo a toda la población en riesgo.

Referencias

1. Cedeño Jorge. Osteoporosis en hombre. Osteoporosis una visión integral. Copyright Aventis Pharma 2001: 121-8.
2. Velasquez G, Riera G. Magnitud del problema. Osteoporosis Una visión integral. Copyright Aventis Pharma 2001: 5-16.
3. Seeman E: Osteoporosis in men: Epidemiology, pathophysiology and treatment possibilities. Am J Med, 1993;95(suppl 5A):22S-28S.
4. Hannan MT, Felson DT, Anderson JL. Bone mineral density in elderly men and women: results from the Framingham osteoporosis study. J Bone Miner Res, 1992;7:547-552.
5. Kanis J: Osteoporosis, Editorial Blackwell Science Ltda., 1996;1-26.
6. Seeman E. Osteoporosis in men. Clin Rheum 1997; 11(5):613-629.
7. Melton J. The prevalence of osteoporosis: gender and racial comparison. Calcif Tissue Int 2002; 69:179-181.
8. Conde RN.; Aronson W. Risk factor for male Osteoporosis. Urologic Oncology: Seminars and original Invest 2003;23:380-383.
9. National Osteoporosis Foundation. America's Bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. Washington DC: National Osteoporosis Foundation 2002.
10. Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B. Sex hormone-binding globulin, estradiol and bone turnover markers in male osteoporosis. Bone 2004;34:933-939.
11. Pádrigge WM. Serum bioavailability of sex steroid hormones.

BAJA MASA ÓSEA EN EL HOMBRE Y SU RELACIÓN CON EL EJE GONADAL

- Clin Endocrinol Metab 1999;15:259-278.
12. Giorgi EP, Stein WD. The transport of steroids into animal cells in culture. *Endocrinology* 1981;108:688-697.
 13. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, JohannesCB, Araujo AB, Coviello AD, Bremmer WJ, McKinlay JB. 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;87:589-598.
 14. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 1998;147:750-754.
 15. Diver Mj, Imtiaz KE, Ahmad AM, VoraJP, Fraser WD. Diurnal Rhythms of serum total, free and bioavailable testosterone and of SHBG in middle-aged men compared with those in young men. *Clin Endocrinol* 2003;58:710-717.
 16. Morley JE, Charlton E, Patrick P, Kaiser FE, Cadeau P, McCreadyD, Perry III HM. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. *Metabolism* 2000;49:1239-1242.
 17. Weisinger J. Avances en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. 2002.
 18. Bakhireva L, et al. Modifiable predictors of bone loss in older men. A Prospective Study. *Am J Prev Med* 2004; 26(5): 436-443.
 19. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest*, 1981;67:328-335.
 20. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761- 8.
 21. Sarli M, Plotkin H., Zanchetta JR. Osteoporosis en el hombre. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 1995;3(4):208-213
 22. Evans S, Davie M. Low body size and elevated sex-hormone binding globulin distinguish men with idiopathic vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 2002; 70:9-15
 23. Kaufman J, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, 2005,26(6):833-876.
 24. Olszynski W, et al. Osteoporosis in men: Epidemiology, Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clinical therapeutics* 2004;26(1):15-28.
 25. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremmer WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and the other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 59:955-962.
 26. Simon D, Preziosi P, Barrettconnor E, Roger M, Saintpaul M, Nahoul K, Papoz L. The influence of aging on plasma sex hormones in men. The Telecom-study. *Am J Epidemiol* 1992; 135:783-791.
 27. Deslypere JP, Vermeulen A. Leydig-Cell function in normal men. Effect of age, life-style, residence, diet and activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:955-962.
 28. Bremmer WJ, Vittiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:1278-1281.
 29. 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; 84:3666-3672.
 30. Hemsell DI, Grodin JM, Bremmer P, Siiteri PK, McDonald PC. Plasma precursors of estrogens. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 34:476-479.
 31. Van den Beld AW, de Jong FH, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male* 2003; 5:98-102.
 32. Lormeau C, Soudan B, d'Herbomez M, Pigny P, Duquesnoy B, Cortet B. Sex hormone-binding globulin, Estradiol, and turnover markers in male osteoporosis. *Bone* 2004;34:933-939
 33. Melton L J et al. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. *Osteoporos Int* 2000;11:977-983.
 34. Bilezikian JP, Kurland ES. Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormones. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:248-251.
 35. Goemare SJ, Zmierzak H, Van Pttelbergh I, Toye K, Daems M, Kaufman JM. Free of bioavailable estradiol is a determinant of bone loss in community-dwelling elderly men: a longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2001;10:S355.
 36. Pietschman P, Kudlacek S, Grisar J, Spitzauer S, Woloszczuk W, Willvonseder R et al. Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Clin Invest* 2001;31:444-51.
 37. Legrand E, Hedde C, Gallois Y, Degasne I, Boux de Casson F, Mathieu E, et al. Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin. *Bone* 2000;29:90