

**Acta Médica**  
Grupo Ángeles

Volumen **1**  
Volume

Número **1**  
Number




Enero-Marzo **2003**  
January-March

*Artículo:*

Efecto de la terapia de reemplazo  
hormonal sobre los marcadores  
bioquímicos de remodelación ósea y el  
eje somatotrópico en la postmenopausia

Derechos reservados, Copyright © 2003:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de  
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in  
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



# Efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre los marcadores bioquímicos de remodelación ósea y el eje somatotrópico en la postmenopausia

Leobardo Ángeles,\* Marcelino Hernández-Valencia,\*\* Raquel Ochoa,\*  
Renata Saucedo,\* Arturo Zárate\*\*

## Resumen

El eje somatotrópico en la menopausia sufre variaciones que pueden influir en los cambios del metabolismo óseo, por lo que se realizó este estudio en mujeres postmenopáusicas de 50 a 62 años de edad, para conocer las variaciones de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea y la correlación con el eje somatotrópico. Se midieron los niveles de osteocalcina, deoxipiridinolina, fosfatasa alcalina específica de hueso, hormona de crecimiento (GH), factor de crecimiento insulinoide-I (IGF-I), 17-β estradiol (E<sub>2</sub>) y hormona folículo estimulante (FSH) mediante métodos de quimioluminiscencia y radioinmunoanálisis. Se encontró una correlación significativa entre osteocalcina  $r = -0.64$  ( $p < 0.001$ ) y fosfatasa alcalina específica de hueso  $r = -0.33$  ( $p < 0.05$ ) con E<sub>2</sub> respectivamente, observándose que la disminución de E<sub>2</sub> aumenta la concentración de estos dos marcadores bioquímicos de remodelación ósea. Además se encontró correlación ( $p < 0.05$ ) entre GH con osteocalcina, fosfatasa alcalina específica de hueso y deoxipiridinolina. Sin embargo, la correlación con IGF-I, a pesar de existir aumento en la concentración, no tuvo una diferencia significativa. Estos resultados muestran que la osteocalcina es el mejor indicador de la formación ósea comparado con la fosfatasa alcalina específica de hueso y que la GH y el IGF-I, al tener concentraciones bajas en las mujeres menopáusicas, contribuyen con los cambios negativos en el metabolismo del hueso. Por lo tanto, el eje somatotrópico se puede utilizar como un índice de riesgo en las mujeres con predisposición a osteoporosis.

**Palabras clave:** Osteoporosis, postmenopausia, marcadores bioquímicos de remodelación ósea, eje somatotrópico.

## Summary

Somatotropic axis in menopausal women experiences variations that can influence changes in bone metabolism. Therefore, we carried out this study in postmenopausal women from 50-62 years of age to know variations of biochemical bone remodeling markers and correlation with somatotrophic axis. Osteocalcin levels were measured, as well as deoxypyridinoline, bone-specific alkaline phosphatase, GH, and IGF-I, in addition to 17-β estradiol (E<sub>2</sub>) and FSH by chemoluminescent methods and radioimmunoassays. There were correlations between osteocalcin ( $r = -0.64$ ,  $p < 0.01$ ) and bone-specific alkaline phosphatase ( $r = < 0.05$ ) with E<sub>2</sub>, respectively; we observed that when E<sub>2</sub> decreased, concentration of these two bone modeling markers increased. There also was correlation ( $p < 0.05$ ) between GH and osteocalcin, which could be best indicator in bone formation compared with bone-specific alkaline phosphatase. In addition, it was demonstrated that GH and IGF-I with low concentration in postmenopausal women contribute with negative changes in bone metabolism; therefore, somatotrophic axis can be used as risk index in patients with bias for osteoporosis.

**Key words:** Osteoporosis, postmenopausal, biochemical markers of bone turnover, somatotrophic axis.

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

\*\* Hospital de México. Agrarismo 208-6º piso, Col. Escandón, México 11800, DF.

Correspondencia:

Dr. Arturo Zárate.

Correo electrónico: zarate@att.net.mx

Aceptado: 03-12-2002.

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad más frecuente del hueso y se caracteriza por la pérdida de masa ósea y un deterioro en la arquitectura del esqueleto, lo cual puede estar determinado por factores genéticos, mecánicos, hormonales y nutricionales.<sup>1-3</sup> Con la edad se produce un desequilibrio en la remodelación del hueso predominando la resorción ósea, pero en la mujer menopáusica que cursa con una deficiencia de estrógenos, el trastorno es más acentuado y con ello ocurre mayor frecuencia de fracturas.<sup>4-6</sup> El tejido óseo está en constante remodelación, proceso por el cual el hueso viejo es reemplazado por hueso nuevo, lo que permite mantener la integridad estructural del esqueleto.

En este proceso participan los osteoblastos que se encargan de la formación del hueso y los osteoclastos que tienen el efecto contrario. Esta remodelación está dirigida por un sistema de señales hormonales y factores intracelulares, de tal manera que un desequilibrio del sistema origina la pérdida de masa ósea y, en consecuencia, aparece la osteoporosis.<sup>7,8</sup> Por lo tanto, además de los estrógenos, las hormonas del eje somatotrópico disminuyen con la edad y se ha demostrado que la GH tiene un efecto directo en la remodelación del hueso, incrementando la síntesis de proteínas y factores de crecimiento, en especial de IGF-I, que estimulan la proliferación de los osteoblastos y la síntesis de proteínas óseas.<sup>9,10</sup>

El número impresionante de investigaciones que últimamente se han realizado con respecto a la menopausia ha resaltado la trascendencia de la osteoporosis y la necesidad de prevenirla y así evitar que se presenten fracturas. La cantidad de masa ósea puede conocerse mediante la técnica de densitometría, utilizando métodos electrónicos y de ultrasonido, siendo el más aceptado el de rayos X con doble ener-

gía, pero con el inconveniente del costo elevado y equipo especializado. Estos métodos tienen un gran valor para el diagnóstico inicial pero grandes limitaciones para determinar cambios a corto plazo y por ello se ha tratado de complementarlos con determinaciones bioquímicas que puedan señalar los cambios en la dinámica metabólica del hueso. Las técnicas bioquímicas se realizan tanto en sangre como en orina y con toda precisión cuantifican la remodelación ósea que en esencia refleja la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos; se pueden obtener los resultados el mismo día de la prueba, a un menor costo y permiten evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico.<sup>11,12</sup>

El objetivo del presente trabajo fue realizar la correlación de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea con el eje somatotrópico para hacer una evaluación de la utilidad de estos marcadores en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia hormonal de reemplazo (TRH).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Participantes

Se incluyeron para este estudio 53 mujeres postmenopáusicas, con edades entre 50 y 62 años. Se les hicieron determinaciones basales de las variables de estudio para confirmar niveles elevados de FSH (> de 50 mUI/mL) y estradiol bajo (< a 30 pg/mL). Posteriormente se inició con TRH durante 6 meses, consistente en estrógenos conjugados 0.625 mg por vía oral. Se excluyeron pacientes con enfermedades de origen renal y hepático, diabetes mellitus, con riesgo de cáncer mamario, trastornos endocrinos y aquellas con alguna contraindicación para recibir estrógenos.

Se tomó una muestra de sangre venosa, de la cual se separó el suero, se fraccionó y congeló a -35°C hasta el

**Cuadro I.** Valores de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea y de las hormonas del eje somatotrópico antes y después de la terapia de reemplazo hormonal (TRH).

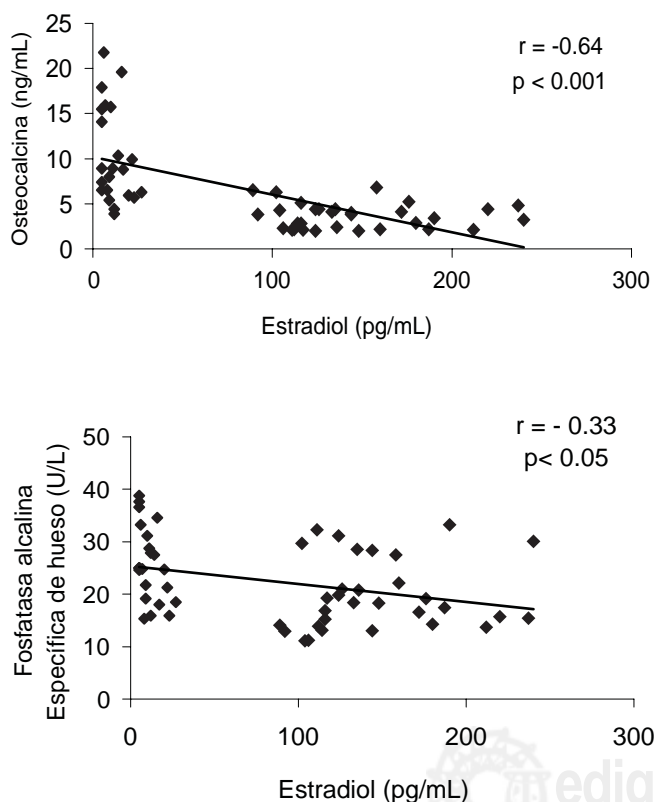
	Mujeres menopáusicas		P	Edad reproductiva (referencia)
	Basales	TRH		
Osteocalcina (ng/mL)	10.3 ± 5.3	4.6 ± 1.4	0.001	3.1 ± 1.1
Fosfatasa alcalina específica de hueso (U/L)	25.7 ± 7.3	20.3 ± 7.6	0.05	19.5 ± 6.6
Desoxipiridinolina (nM/mM)	7.0 ± 1.6	4.8 ± 1.5	0.001	7.1 ± 1.0
17-β estradiol (pg/mL)	11.5 ± 6.7	154.6 ± 79.7	0.001	147.0 ± 35.4
GH (pg/mL)	0.5 ± 0.2	2.9 ± 1.1	0.001	1.7 ± 2.4
IGF-I (pg/mL)	119.0 ± 46.0	158.6 ± 41.6	N.S.	202.7 ± 15.3
N.S.: No significativos				

momento de realizar las determinaciones hormonales y de los marcadores bioquímicos de remodelación ósea. En el caso de la osteocalcina, se requiere una muestra de plasma, para lo cual parte de la sangre se colectó en un tubo con heparina que se agitó y sumergió en hielo. El plasma obtenido se congeló a  $-35^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de su determinación. Para el inmunoensayo de la deoxipiridinolina se utilizó una muestra de la primera orina de la mañana que también se congeló a  $-35^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la medición.

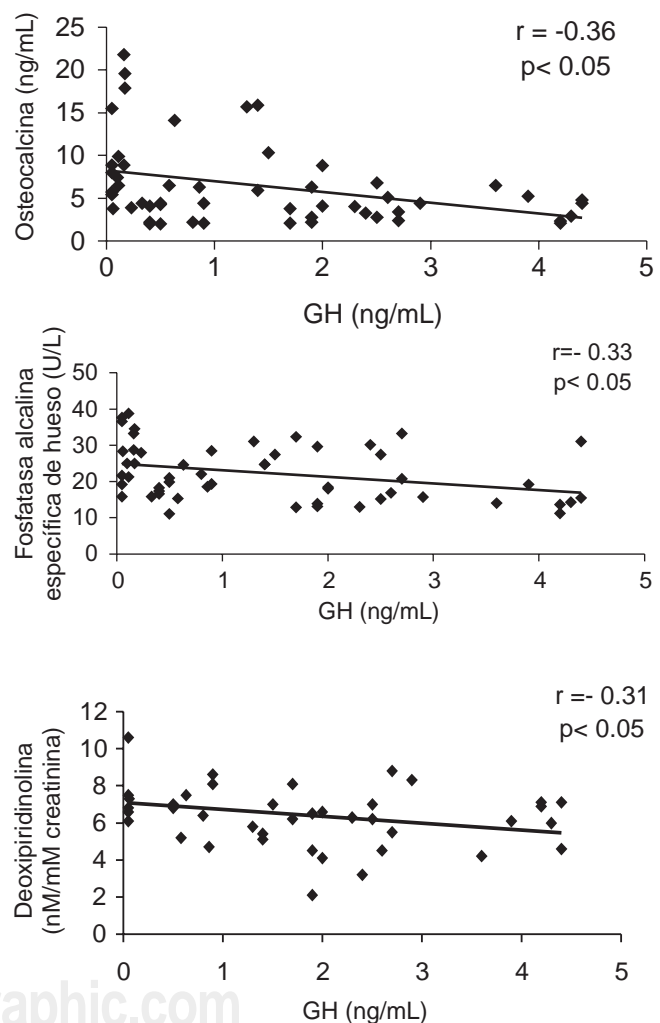
### Determinaciones bioquímicas

Las determinaciones de deoxipiridinolina, osteocalcina y GH se llevaron a cabo por quimioluminiscencia (QLA) en un inmunoanalyzer automatizado Immulite de Diagnostics Products Corporation (Los Angeles, CA, USA), empleando estuches comerciales de la misma marca, con una sensibilidad de 4.4 nM/mM creatinina 0.1 ng/mL y

0.03 ng/mL respectivamente, con coeficientes de variación (CV) intra- e interensayo de 9.7% y 9.4%, 3.2% y 4.7%, y 5.9%, 5.8% respectivamente. La cuantificación de fosfatasa alcalina específica de hueso se realizó por análisis enzimático inmunoabsorbente (ELISA) con estuches comerciales de Metra Biosystems (Mountain View, CA, USA), con una sensibilidad de 0.7 U/L, y CV intra- e interensayo de 5.0% y 5.9%. El IGF-I se cuantificó por análisis inmunométrico (IRMA) empleando estuches de Diagnostics Systems (Texas, USA) con una sensibilidad de 0.8 ng/mL y CV intra- e interensayo de 2.6% y 4.4%.



**Figura 1.** Correlaciones entre los niveles de osteocalcina y estradiol, así como entre fosfatasa alcalina específica de hueso y estradiol. Ambos marcadores bioquímicos de remodelación ósea aumentan al disminuir el  $17\text{-}\beta$  estradiol.



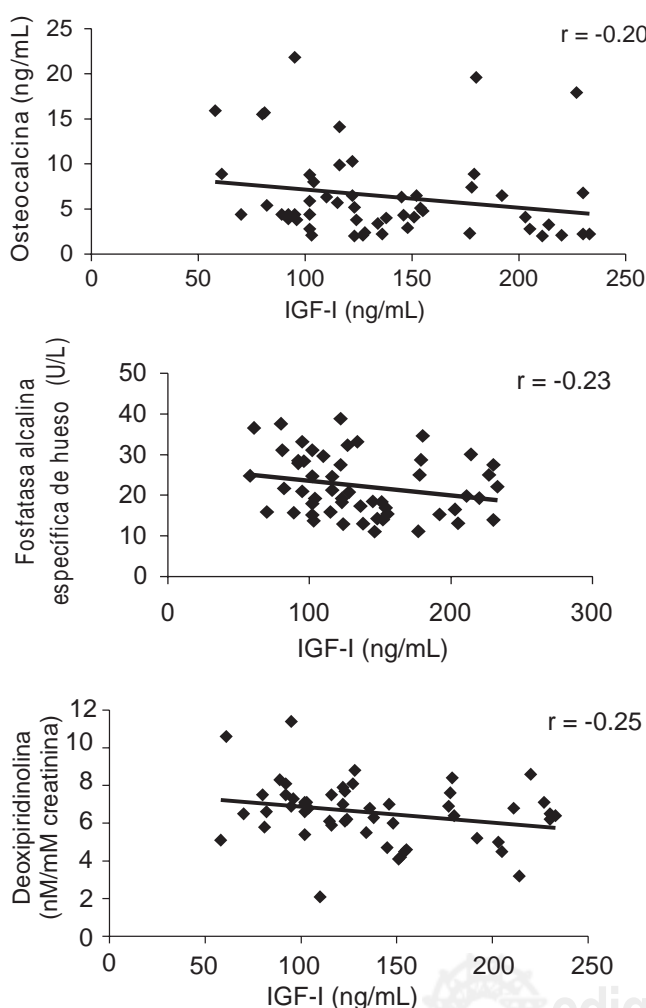
**Figura 2.** Correlaciones negativas entre GH y osteocalcina, GH y fosfatasa alcalina específica de hueso, y GH y deoxipiridinolina. Se observa que los marcadores de remodelación ósea disminuyen al aumentar los niveles de GH.

### Análisis estadístico

Mediante el programa SPSS versión 10 se realizó el análisis de varianza simple (ANOVA), y las diferencias entre los grupos de estudio se determinaron mediante la prueba pos-hoc de Tukey, considerándose un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

El nivel basal de osteocalcina ( $10.3 \pm 5.3$ ;  $\bar{X} \pm DE$ ), disminuyó a  $4.6 \pm 1.4$  ng/mL después de la TRH. la fosfatasa



**Figura 3.** Correlación entre IGF-I con osteocalcina, fosfatasa alcalina específica de hueso y la deoxipiridinolina. No hay diferencias significativas a pesar de que el incremento de IGF-I al parecer disminuye los niveles de estos marcadores bioquímicos de remodelación ósea.

alcalina específica de hueso de  $25.7 \pm 7.3$  disminuyó a  $20.3 \pm 7.6$  U/L. La deoxipiridinolina disminuyó con la TRH de  $7.0 \pm 1.6$  a  $4.8 \pm 1.5$  nM/mM (*Cuadro 1*). Se encontró una relación entre osteocalcina y estradiol ( $r = -0.64$ ,  $p < 0.001$ ) y entre fosfatasa alcalina específica de hueso y estradiol ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ ) (*Figura 1*).

Por otra parte, la GH basal ( $0.5 \pm 0.2$ ;  $\bar{X} \pm DE$ ), se elevó a  $2.9 \pm 1.1$  ng/mL después de la TRH. Asimismo, se encontró relación entre la GH y osteocalcina ( $r = -0.36$ ,  $p < 0.05$ ), entre GH y fosfatasa alcalina específica de hueso ( $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ ), y entre GH y deoxipiridinolina ( $r = -0.31$ ,  $p < 0.05$ ) (*Figura 2*). Por otro lado, IGF-I ( $119.0 \pm 46.0$ ;  $\bar{X} \pm DE$ ), se incrementó a  $158.6 \pm 41.6$  ng/mL después de TRH. Aunque hubo correlación entre IGF-I con osteocalcina, fosfatasa alcalina específica de hueso y deoxipiridinolina, no presentaron diferencias significativas (*Figura 3*).

### DISCUSIÓN

Los marcadores bioquímicos de remodelación ósea son útiles para medir la actividad metabólica del hueso. La osteocalcina y la fosfatasa alcalina específica de hueso tienen una sensibilidad y especificidad capaz de reflejar los cambios que se presentan en la menopausia como resultado del hipoestrogenismo, principal causa del metabolismo negativo del hueso. Los resultados de este estudio muestran que la osteocalcina es mejor indicador de la formación ósea que la fosfatasa alcalina específica de hueso.<sup>12,15</sup> Los valores obtenidos de fosfatasa alcalina específica de hueso mostraron un aumento de 25 a 30% de sus niveles basales, regresando a valores premenopáusicos con la TRH. Respecto a las concentraciones de deoxipiridinolina en orina, que es un marcador de resorción ósea, hubo concentraciones elevadas en las mujeres del grupo testigo, al igual que en las mujeres menopáusicas antes de la terapia estrogénica. Estas concentraciones disminuyeron a niveles de mujeres premenopáusicas después de administrar la TRH. Se ha demostrado que al cesar el crecimiento del esqueleto, la excreción de deoxipiridinolina es relativamente constante, pero en las mujeres aumenta después de la menopausia,<sup>12-14</sup> lo cual concuerda con el presente estudio.

La GH y el IGF-I tuvieron concentraciones bajas en las mujeres menopáusicas, lo que contribuye a los cambios negativos que se presentan en el metabolismo del hueso, ya que se ha demostrado que la GH tiene un efecto directo en la remodelación ósea y estimula la síntesis de IGF-I así como la proliferación de los osteoblastos, importantes para mantener la densidad ósea.<sup>10</sup> En conclusión, los marcadores bioquímicos y las hormonas del eje somatotrópico pueden ser útiles en la evaluación de la actividad metabólica

lica del hueso ya que sufren cambios después de la TRH. Por lo tanto, el seguimiento de mujeres postmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal se puede realizar utilizando estas hormonas, sobre todo en mujeres con mayor riesgo de osteoporosis.

### AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la importante labor del personal técnico de la unidad de investigación. Tres de los autores (LA, MH, AZ) pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores. Se agradece el financiamiento para la investigación dado por el Fondo de Fomento a la Investigación, IMSS.

### REFERENCIAS

1. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
2. Cosman F, Nieves J, Wilkinson C, Schnering D, Shen V, Lindsay R. Bone density changes and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 236-243.
3. Peterlik M. Aging, neuroendocrine function, and osteoporosis. *Exp Gerontol* 1997; 32: 577-586.
4. Peienl P, Griesmacher A, Pointinger P, Marteau R, Hartl W, Gruber W, Bröll H. Association between female sex hormone and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 388-394.
5. Akesson K, Vergnaud P, Gineyts E. Impairment of bone in elderly women with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 162-169.
6. Mundy RG. Cellular and molecular regulation of bone turnover. *Bone* 1999; 24: 35-38.
7. Raisz GL. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45: 1353-1358.
8. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis-second decade. *Endocrinology* 1998; 139: 2659-2661.
9. Fonseca ME, Ochoa R, Galván RE, Hernández M, Mercado M, Zárate A. Increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 associated with simultaneous decreased circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 6: 56-60.
10. Canalis E, Agnus D. Insulin-like factors and their role in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 133-134.
11. Stepan JJ. Prediction of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; Suppl 6: S45-S54.
12. Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* 1999; 45: 1359-1368.
13. Robins SP. Crosslinking of collagen: isolation structural characterization and glycosylation of pyridinoline. *Biochem J* 1983; 215: 167-173.
14. Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ. Direct, enzymelinked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res* 1994; 10: 1643-1649.
15. Heaney RP, Abrams SA, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11: 985-1009.

