

Revista Mexicana de
Medicina Física y Rehabilitación

Volumen
Volume **16**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2004**

Artículo:

Correlación del IGF-1 y la densidad
ósea en pacientes mayores de 50 años
del sexo femenino

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Sociedad Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación, AC

**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*



Medigraphic.com

Correlación del IGF-1 y la densidad ósea en pacientes mayores de 50 años del sexo femenino

Dr. José T Tovar, * Dra. Pilar Díez, ** Dr. Daniel D Chávez, *** Dr. Saúl R León****

RESUMEN

Introducción: El IGF-1 actúa como mediador de la acción hormonal del crecimiento en la vida postnatal, juega un papel en la patofisiología de la osteoporosis y sus niveles de circulación están influenciados por la hormona de crecimiento, la insulina y las hormonas endógenas. **Objetivo:** Determinar y correlacionar los valores del IGF-1 en sangre y la densidad mineral ósea.

Material y métodos: Se estudiaron 125 pacientes con una edad mínima de 50 años y máxima de 95 años con diagnóstico de osteoporosis en el Centro Nacional de Rehabilitación. A cada paciente se le hicieron estudios de determinación del IGF-1 en sangre y la densitometría DXA de cadera y columna lumbar. **Ánalisis estadístico:** Se empleó la determinación del coeficiente de correlación de Pearson y el análisis de regresión lineal simple y múltiple. **Resultados:** El IGF-1 correlacionó significativamente con la edad y la densidad mineral ósea de cadera, ya que se encontró un valor de p de 0.001 con respecto a la edad y un coeficiente de Pearson de -0.373 y un valor de p de 0.008 para la densidad mineral de cadera con un coeficiente de Pearson de 0.238. El análisis de regresión lineal entre el IGF-1 y la densidad mineral dio un coeficiente b de 0.0006692 para cada valor de IGF-1 (p = 0.008) y una constante a partir de la densidad mineral de cadera. En la regresión lineal múltiple la edad es una variable confusa, que al ser controlada modifica la correlación entre el IGF-1 y la densidad mineral de cadera. **Conclusión:** No existe una relación importante entre el IGF-1 y la densidad mineral ósea en las pacientes valoradas.

Palabras clave: IGF-1, densidad mineral ósea, osteoporosis, densitometría DXA.

ABSTRACT

Introduction: The IGF-1 acts as mediator of the hormonal action of growth in the postnatal life, it plays a role in the patophysiology of osteoporosis and its circulation's levels are influenced by the growth hormone, insulin and endogenous hormones.

Objective: To determine and to correlate IGF-1 values in blood and bone mineral density. **Material and methods:** One hundred and twenty five patients were studied with minimum age of 50 years and maximum of 95 years with osteoporosis diagnosis in the Centro Nacional de Rehabilitación. Each patient had tests of IGF-1 determination in blood and DXA densitometry on hip and lumbar spine. **Statistic analysis:** Was used the determination of Pearson's correlation coefficient and simple and multiple lineal regression's analysis. **Results:** The IGF-1 had important correlation between age and bone mineral density of hip because we found a value of p of 0.001 due to the age and a Pearson's coefficient of -0.373 and a value of p 0.008 for the bone mineral density of hip with a Pearson's coefficient of 0.238. The lineal regression analysis between IGF-1 and mineral density gave a b coefficient of 0.0006692 to each value of IGF-1 (p = 0.008) and a constant initiated on hip's mineral density. In the multiple lineal regression the age is a confuse variable, when is controlled modify the correlation between IGF-1 and hip's mineral density.

Conclusion: It doesn't exist an important relation between IGF-1 and bone mineral density in valued patients.

Key words: IGF-1, bone mineral density, osteoporosis, DXA densitometry.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se define como la reducción en la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que provoca un incremento en la fragilidad ósea, por consiguiente un incremento de la susceptibilidad a fracturas. La pérdida

de masa ósea se presenta como parte normal del proceso de la edad, sin embargo en el individuo con osteoporosis, la pérdida puede ser tan extensa y profunda que se incrementa hasta tres veces más la probabilidad de sufrir una fractura en cadera, vértebras o antebrazo¹. Esta reducción en la masa puede ser el resultado de un excesivo índice de pérdida ósea después de la menopausia o de un índice normal de pérdida que se presenta en un esqueleto con insuficiente masa ósea pico. Las mujeres alcanzan su masa ósea pico entre los 30 a 35 años de edad^{1,2}.

Se han desarrollado diversas técnicas para evaluar la masa ósea, el contenido óseo y otros aspectos relacionados de masa esquelética o estructural. A la que más atención se le ha pue-

* Médico residente, Centro Nacional de Rehabilitación.

** Jefe de Servicio de Rehabilitación Osteoarticular.

*** Jefe de División, Rehabilitación Ortopédica.

**** Jefe de División de Enseñanza de Ortopedia.

to en términos de desarrollo técnico y validación biológica es la densitometría de energía de rayos X dual (DXA o DEXA)². Considerando la distribución de Gausse, los valores de la densidad ósea en un individuo pueden expresarse con relación a una población de referencia en unidades de desviación estándar (SD). De esta manera se reducen las dificultades asociadas con las diferencias de calibración entre los instrumentos. Cuando se emplean desviaciones estándar con relación a la población sana joven, esta medición es referida como índice T³.

Se ha reportado en la literatura internacional que el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) está relacionado con la densidad mineral ósea⁴⁻⁶ y en algunos estudios la mencionan como pronóstico alternativo de fractura^{7,8}.

Las somatomedinas o factores de crecimiento similar a la insulina (IGFs), son una familia de péptidos que circulan en la sangre y juegan un papel importante en el desarrollo y crecimiento de los mamíferos. El IGF-1 es una proteína básica de 70 residuos de aminoácidos, el cual es un mediador de la acción hormonal de crecimiento en la vida postnatal. La hormona de crecimiento (GH) puede estimular la biosíntesis del IGF-1 en hígado y posiblemente otros tejidos⁹⁻¹¹. El IGF-1 juega un papel en la patofisiología del cáncer, diabetes mellitus, isquemia cerebral, osteoporosis y enfermedad renal. Los niveles de circulación del IGF-1 están influenciados por la hormona del crecimiento, insulina y las hormonas sexuales endógenas⁴.

Durante la resorción ósea activa, el IGF-1 es liberado de la matriz ósea para reparar nuevos osteoblastos. Es probable que el IGF-1 sea uno de los factores de acoplamiento en el proceso de la remodelación ósea¹²⁻¹⁴.

Los receptores del IGF-1 son abundantes en el hueso y en el cartílago. En trabajos *in vitro*, se ha indicado un efecto anabólico del IGF-1 en los condrocitos y los osteoblastos^{5,7,15}.

Holloway y colaboradores estudiaron un grupo de mujeres postmenopáusicas y les restauraron las concentraciones del IGF-1 al nivel de las concentraciones de los adultos jóvenes, incrementando la densidad mineral ósea (BMD) en la columna lumbar y áreas selectas del cuello femoral¹⁶.

En el estudio de Garnero y colaboradores se corroboró que las concentraciones bajas de IGF-1 estaban fuertemente asociadas con un incremento en el riesgo de fractura osteoporótica independientemente de la densidad mineral ósea⁸.

A causa de sus propiedades mitógenas potentes en los osteoblastos, el IGF-1 tiene potencial como droga estimulante de formación ósea en el tratamiento de la osteoporosis¹⁷.

Otros ensayos clínicos han proporcionado evidencia que el IGF-1 actúa al incrementar el índice de nacimiento de los osteones de remodelación, por lo tanto promueve el cambio óseo⁶.

El objetivo del presente estudio fue determinar y correlacionar los valores del IGF-1 en sangre y la densidad mineral ósea por densitometría DXA en pacientes femeninas mayores de 50 años en el Centro Nacional de Rehabilitación (CNR).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal y observacional. El cálculo del tamaño de la muestra de acuerdo con las tablas de Browner et al.²¹, el tamaño mínimo de la muestra es de 113 pacientes. Si $r = -0.28$ en literatura, para alfa 5% o nivel de confianza del 95% y potencia estadística del 90% $n = 113$.

Se reclutaron 125 pacientes femeninas mayores de 50 años de la consulta externa de rehabilitación del Centro Nacional de Rehabilitación con diagnóstico de osteoporosis de junio del 2002 a septiembre del 2003.

A cada paciente se le pidió consentimiento por escrito para participar dentro de este estudio, se les tomó densitometría DXA de cadera y columna lumbar y la determinación de los valores del IGF-1 en sangre (plasma) se realizó en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) en colaboración con Specialty Laboratories en Santa Mónica, California, USA.

ESTADÍSTICA

Para el análisis estadístico se utilizó la determinación del coeficiente de correlación de Pearson, la regresión lineal simple y múltiple; se empleó el programa estadístico SPSS versión 10 para Windows.

RESULTADOS

La descripción de las características de la muestra ($n = 125$) se puede observar a continuación.

El IGF-1 correlacionó significativamente con edad y BMD de cadera, no así con los valores de la BMD de columna, como se aprecia en el *cuadro 1*.

Obsérvese en el *cuadro 2* que el coeficiente de correlación entre edad e IGF-1 es negativo (-0.373), lo cual implica que al aumentar la edad disminuye la IGF-1 tal como se aprecia en la *figura 1* de dispersión:

Por otra parte, la IGF-1 correlacionó positivamente con la BDM de cadera ($r = 0.238$) como se ve en la *figura 2* de dispersión.

El análisis de regresión lineal simple entre IGF-1 y BMD de cadera arrojó un coeficiente b de 0.0006692 para cada valor de IGF-1 ($p = 0.008$) y una constante a partir de 0.549 de la BDM de cadera.

Sin embargo, la regresión lineal múltiple destaca claramente que la edad es una variable confusa que, al ser controlada, modifica la correlación entre IGF-1 y BMD de cadera.

La p de la constante es significativa (0.0001) al igual que la de la edad (0.002) y la correspondiente a la IGF-1 varía a 0.157, la cual no es significativa.

Cuadro 1.

Edad	Años	IGF-1	ng/mL
Mínima	50	Mínima	21
Máxima	95	Máxima	190
Media	65.33	Media	84.78
Desviación estándar	9.11	Desviación estándar	32.77
BMD cadera	g/cm ²	T cadera	d.s.
Mínima	.412	Mínima	-.05
Máxima	.886	Máxima	-4.27
Media	.60573	Media	-2.3653
Desviación estándar	0.092283	Desviación estándar	.7828
BMD columna	g/cm ²	T columna L1-L4	d.s.
Mínima	.451	Mínima	-3.18
Máxima	1.023	Máxima	-5.42
Media	.69720	Media	-3.0679
Desviación estándar	.10324	Desviación estándar	1.0327

Cuadro 2. Coeficientes de correlación de Pearson entre IGF-1 y las variables medidas.

Variables medidas	Coeficiente r de Pearson	Valor de p
Edad	-0.373	0.0001*
BMD cadera	0.238	0.008 *
T de cadera	0.154	0.087
BMD de columna	0.155	0.085
T de L1-L4	0.123	0.171

* Significativas p < 0.05

DISCUSIÓN

El envejecimiento normal está asociado con cambios característicos en la composición corporal, incluyendo decrementos en la masa ósea el cual progresa rápidamente después de la menopausia^{4,5,7,8,12,13,18,19,22,23}. En el presente estudio el IGF-1 se correlaciona significativamente con la edad, no así con la densidad mineral ósea, lo cual está de acuerdo con la literatura internacional previamente citada.

En el estudio de Goodman y colaboradores de 419 mujeres y 420 hombres en un periodo de 2 años con una edad promedio de 77 y 74 años respectivamente reportaron que los niveles de IGF-1 decrementan con la edad y fueron más

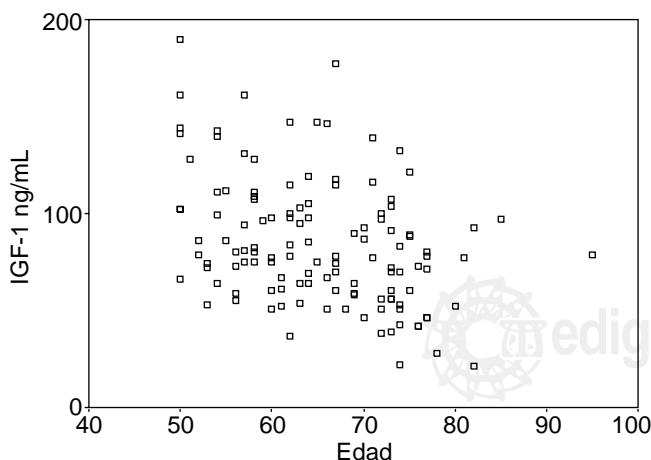


Figura 1. Gráfico de dispersión edad e IGF-1.

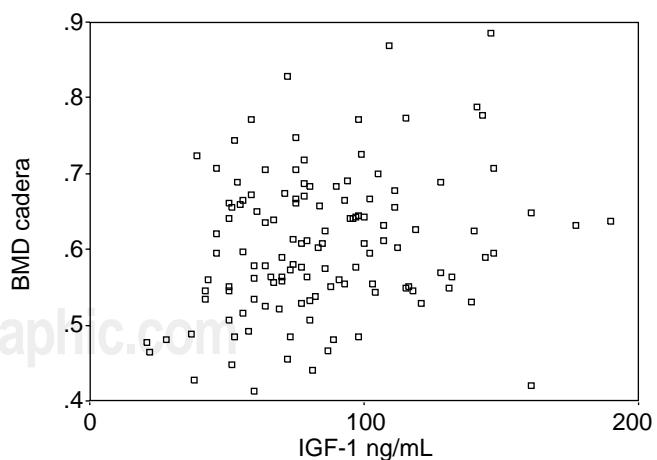


Figura 2. Gráfico de dispersión IGF-1 y BMD cadera.

bajos en la mujer que en el hombre, también mencionan que el decremento del IGF-1 con la edad es el resultado del estilo de vida sedentaria⁴. Además el IGF-1 es una hormona dependiente que en individuos con deficiencia en la hormona de crecimiento pueden tener bajos niveles de IGF-1 y sus concentraciones se incrementan con esta hormona^{5,8,16,20}. Boonen estudió una población de pacientes mayores de 70 años y concluyó que hay un efecto independiente en las concentraciones del IGF-1 en suero de la densidad mineral ósea, e indica que la deficiencia en el eje somatotrópico puede contribuir a la pérdida mineral ósea y por lo tanto hay mayor incidencia de fractura osteoporótica⁷.

Garnero y colaboradores estudiaron 435 mujeres con un rango de edad de 50 a 89 años con promedio de 69 años, cada paciente fue revisada una vez al año por un periodo de seis años y registraron la incidencia de fracturas osteoporóticas encontrando 21 fracturas vertebrales y 37 fracturas periféricas en 55 mujeres y reportaron que el decremento del IGF-1 estuvo asociado con un incremento del riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas independiente de la densidad mineral ósea⁸.

En el presente estudio, sólo dos pacientes tenían antecedentes de fractura de compresión, una de ellas en el nivel de columna T 11 y la otra en el nivel de columna T12 L1.

En los Estados Unidos actualmente se aprueban drogas para la osteoporosis, que sólo contienen agentes que actúan principalmente para inhibir la producción o acciones de los osteoclastos. El efecto principal de estas drogas es reducir la magnitud de un déficit en hueso llamado el espacio de remodelación. Para ganancias mayores en la masa ósea es necesario desarrollar medicamentos que sean anabólicos reales y que estos agentes muestren estimulación directa en los osteoblastos¹⁶.

Este estudio concuerda con la literatura internacional de que no hay relación entre la densidad mineral ósea y las concentraciones de IGF-1.

Jansen incluyó en su estudio 218 pacientes (103 hombres y 115 mujeres) de 55 a 80 años y no encontraron relación entre el IGF-1 y la densidad mineral ósea en la mujer pero sí una relación entre los hombres¹². En nuestro estudio no se incluyeron hombres debido a que la mayor afluencia de pacientes con osteoporosis son mujeres.

Loyd en el estudio que hizo a 761 mujeres de 44 a 64 años de edad no encontró asociación entre la IGF-1 en suero y la densidad mineral ósea, ni encontró una relación con las fracturas¹⁵.

Kassem estudió 15 pacientes con osteoporosis en columna y un grupo control de mujeres normales con rangos de edad de 61 a 74 y 59 a 76 años respectivamente y no encontraron diferencias en los pacientes osteoporóticos y los controles²⁰. Rosen no difiere entre los resultados de las mujeres sanas y el grupo de mujeres con fracturas de cadera o co-

lumna²¹. Sólo dos pacientes de las 125 que incluyó nuestro estudio, presentaron fracturas a nivel de columna vertebral.

Bennett fue incapaz de demostrar una correlación entre las concentraciones del IGF-1 y la densidad mineral entre las 57 mujeres de control y las 29 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 66 años²².

Hay diferencias en el rango de edad de los estudios donde incluso había grupos con una media mayor que la del presente estudio, así como variaciones en el número de pacientes incluidos.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados de este estudio se concluye que no existe una relación importante entre el IGF-1 y la densidad mineral ósea en nuestras pacientes valoradas.

REFERENCIAS

1. Assembrey JA. Exercise and Prevention and management of Osteoporosis. *Physical Therapy* 1987; 67(7): 1100-1104.
2. Cumming SR et al. Clinical Use of Bone Densitometry. *JAMA* 2002; 288(15): 1889-1897.
3. Kanis JA. Diagnosis of Osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet* 2002; 359: 1929-1936.
4. Goodman GD, Barret CE. Epidemiology of Insuline like growth factor 1 in elderly men and women. *American Journal of Epidemiology* 1997; 145(11): 970-976.
5. Sugimoto T, Nakaoka D, Nasu M, Kanzakawa M, Sugishita T, Shihara K. Age-dependent changes in body composition in postmenopausal Japanese women: relationship to growth hormone secretion as well as serum of insuline-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 633-639.
6. Rosen J, Bilezikian J. Clinical review 123: Hot topic, Anabolic therapy for osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(3): 957-964.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E, Delmas P. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Lancet* 2000; 355(11): 898-899.
8. Boonen et al. Deficiency of the growth hormone-insuline-like growth factor-1 axis potentially involved in age-related alterations in body composition. *Gerontology* 1996; 42: 330-338.
9. Rotwein P, Pollock K, Didier D, Krivic G. Organization and sequence of the human insuline-like growth factor 1 gene. *The Journal of Biological Chemistry* 1986; 261(11): 4828-4832.
10. Sabharwal P, Varma S. Growth hormone synthesized and secreted by human thymocytes acts via insulin-like growth factor 1 as an autocrine and paracrine growth factor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81(7): 2663-2669.
11. Centrella M, McCarthy T, Canalis E. Receptors for insulin-like growth factors-I and II in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1990; 126(1): 39-44.
12. Janssen J, Burger H, Stolk RP, Grobbee DE. Gender-specific relationship between serum free and total IGF-1 and bone mineral density in elderly men and women. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 627-632.
13. Rosen CJ, Kurlan ES, Vereault D et al. Association between serum insuline growth factor 1 (IGF-1) and a simple sequence repeat in IGF-1 gene: Implications for genetic studies of bone mineral density. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(3): 957-964.

- nal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83(7): 2286-2290.
14. Kveiborg M, Fly Vbjer A, Rattan SIS, Kassem M. Changes in the insulin-like growth factor- system may contribute to *in vitro* age related impaired osteoblast functions. *Experimental Gerontology* 2000; 35: 1061-1074.
 15. Lloyd M, Hart D et al. Relation between insulin-like growth factor - I concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: Chingford study. *Annals of Reumatology Disease* 1996; 55: 870-874.
 16. Holloway L, Kohlmeier L, Kent, Marcus R. Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1111-1117.
 17. Ebelyn PR, Jones JD, Ofallon WM, Janes CH, Riggs BL. Short - term effects of recombinant human Insuline-Like growth factor I on bone turnover in normal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 77(5): 1384-1387.
 18. Martini et al. Influence of Insuline Like Growth Factor 1 and Leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone* 2001; 28(1): 113-117.
 19. Collins et al. Insuline - Like Growth Factor 1 and bone mineral density. *Bone* 1998; 23: 13-16.
 20. Kassem et al. No evidence for reduce spontaneous or growth - hormone - stimulated serum level of Insuline - Like Growth Factor (IGF)
 - 1, IGF-II or IGF binding protein 3 in women with spinal osteoporosis. *European Journal of Endocrinology* 1994; 131: 150-5.
 21. Rosen et al. The 24/25-kDa Serum insulin-Like Growth factor- Binding protein is increased in elderly women with hip and spine fractures. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 74(1): 24-27.
 22. Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL, Hintz RL. Insuline-Like Growth factors I and II: Aging and bone density in women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1984; 59(4): 701-704.
 23. Holloway L, Butterfield G, Hintz R, Gesundheit N, Marcus R. Effects of Recombinant Human Growth Hormone on Metabolic Indices, Body Composition, and Bone Turnover in Healthy elderly Women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79(2): 470-479.
 24. Hulley SB. *Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico*. Edic. DOYMA, 1993: 234.

Domicilio para correspondencia:

Dr. José T Tovar
Av. México-Xochimilco 298, Arenal de Guadalupe,
Tlalpan, México D.F. 14389 www.cnr.gob.mx
Correo electrónico drtrinity2000@yahoo.com.

Forma de Consentimiento Informado

México D.F. a _____ de _____ de 200____

Yo _____ estoy informada y doy autorización para participar en el estudio “La correlación del IGF-1 y la densidad ósea en pacientes mayores de 50 años del sexo femenino” que se realiza en el Centro Nacional de Rehabilitación, la cual he aceptado en forma libre y voluntaria. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta a los médicos encargados de este proyecto acerca de la participación y que es posible abandonar el estudio clínico en cualquier momento y que si eso sucede esta suspensión es en interés de mi bienestar. Entiendo que la participación inicial y continua en el estudio clínico es voluntaria, y que mi rechazo a participar no involucrará una pena o pérdida de beneficios a los cuales yo tengo derecho.

Nombre del investigador

Firma

Nombre del paciente

Firma

Nombre del testigo

Firma

Relación con el paciente _____

Dirección _____