

# Correlación de estradiol, IGF-1, sedentarismo y densitometría ósea en pacientes mexicanas

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

## RESUMEN

**Objetivo:** Demostrar la relación entre densitometría ósea, 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 sobre antecedentes de enfermedades metabólicas, sedentarismo y edad de la menopausia. Se les realizó el estudio de la densidad mineral ósea de cadera y columna, así como determinación de niveles séricos de estradiol e IGF-1. **Resultados:** IGF-1 se correlaciona significativamente con la edad ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ). Se presentan menores concentraciones de IGF-1 conforme aumenta la edad, con las desviaciones estándar de densidad mineral ósea y el porcentaje de la densidad mineral ósea de columna ( $r = 0.588$ ,  $p = 0.0001$  y  $r = 0.374$ ,  $p = 0.016$ ), respectivamente. A mayor IGF-1 mayor porcentaje en densidad mineral ósea. 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 la enfermedad metabólica no correlacionaron significativamente con concentración de IGF-1 ( $p > 0.05$ ). No se encontró correlación entre densidad mineral ósea 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:** La IGF-1 se correlaciona significativamente con la edad; a mayor IGF-1 mayor porcentaje de densidad mineral ósea. 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 relationship between bone mineral density, estradiol-like growth factor (IGF-1) and physical inactivity in Mexican women over 45 with osteoporosis. **Material and methods:** We studied 41 patients with a mean age of 65.7 years (48-81 years). Were questioned metabolic disease history, physical inactivity and age at menopause. Underwent hip and spine bone mineral density and determination of serum estradiol and IGF-1. **Results:** IGF-1 significantly correlated with age ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ) lower concentrations of IGF-1 with increasing age; with standard deviations and percent bone mineral density in spine ( $r = 0.588$ ,  $p = 0.0001$ ;  $r = 0.374$ ,  $p = 0.016$ ), respectively. The higher IGF-1 greater percentage bone mineral density. Concentrations of IGF-1 were higher in patients with a history of fracture than non fractured ( $p = 0.06$ ). A sedentary lifestyle or metabolic disease not significantly correlated with IGF-1 ( $p > 0.05$ ). No correlation was found between bone mineral density and serum estradiol, found only moderate correlation with IGF-1 ( $\rho = 0.23$ ,  $p = 0.14$ ). In patients with a history of fracture a significant correlation between estradiol and IGF-1 was found ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ ). **Conclusions:** IGF-1 correlated significantly with age and BMD; with higher IGF-1 greater percentage of bone mineral density. In fractured alone, despite having lower estradiol in relation to the IGF-1; when estradiol rises, IGF-1 increases.

**Key words:** IGF-1, estradiol, sedentary, bone mineral density.

## INTRODUCCIÓN

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

El término de osteoporosis fue utilizado por primera vez a principios del siglo XIX por Johann Lobstein. En 1940 el doctor Fuller Albright describe la osteoporosis postmenopáusica; y propone que dicho padecimiento se debe a la deficiente formación ósea por falta de estrógenos.

\* Jefe de Servicio de Rehabilitación Osteoarticular.

\*\* Residente Medicina de Rehabilitación.

\*\*\* Jefe de la División de Rehabilitación Ortopédica.

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

Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F.

Recibido para publicación: julio, 2012.

Aceptado para publicación: agosto, 2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinafisica>

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<sup>1</sup>.

La osteoporosis representa un problema de salud pública en incremento, que afecta especialmente a mujeres posmenopáusicas. Sin olvidar que también afecta a los hombres de edad avanzada.

Este padecimiento es responsable de un gran número de fracturas especialmente de cadera, columna vertebral y muñecas. Con frecuencia produce discapacidad severa<sup>2</sup>.

La osteoporosis afecta de 4 a 6 millones de mujeres y de 1 a 2 millones de hombres en los Estados Unidos de América (EUA). En México, dos de cada 1,000 mujeres mayores de 65 años la padecen, al igual que uno de cada 1,000 hombres, de acuerdo a la Asociación Mexicana del Metabolismo Óseo y Mineral.

En el Instituto Nacional de Rehabilitación se realizan 2,400 densitometrías por año, de las cuales 20% tiene osteoporosis. Evalúan 120 pacientes por mes.

La consecuencia más importante de la osteoporosis son las fracturas. En 1995, en EUA, provocó un gasto de 13.8 billones de dólares<sup>3</sup>.

En EUA se reportan anualmente cerca de 300,000 casos de fracturas osteoporóticas de cadera, y 200,000 de antebrazo. Más del 25% de las mujeres blancas mayores de 65 años tienen fracturas vertebrales<sup>4</sup>.

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<sup>4</sup>.

En México, los costos por fractura oscilan en los 250 mil pesos; convirtiéndose en una de las razones de mayor importancia para la realización de medicina preventiva, en el campo de la osteoporosis<sup>4</sup>.

La heterogeneidad de la osteoporosis no sólo se debe a los diferentes sistemas de producción y de regulación locales de hueso, sino también a cambios en los receptores, en los mecanismos de transducción de señales, en los factores nucleares de transcripción y en 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<sup>5</sup>.

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. Posterior a esta fase rápida inicia una fase de pérdida ósea más lenta (osteoporosis primaria tipo II o del anciano), e inicia la osteoporosis secundaria; se ha atribuido a un hiperparatiroidismo. Deficiencia nutricional de vitamina D, y deficiente formación de hueso a nivel celular en el anciano<sup>6-8</sup>.

Los niveles séricos de estradiol caen un 10 a 15% del nivel en la premenopausia; y los niveles séricos de estrona caen un 35%, comparado 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 sólo en un 45%. Este desbalance entre la resorción y la producción ósea produce la pérdida ósea acelerada de la primera fase<sup>7</sup>.

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. Se disminuye su absorción intestinal y se suprime parcialmente la secreción de paratohormona<sup>7</sup>.

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

Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los estrógenos suprimen la producción de RANKL por los osteoblastos, las células T y B. De igual forma incrementan la producción de OPG; además, los estrógenos regulan la producción adicional de citocinas por los osteoblastos y por las células mononucleares de la médula ósea; modulando de manera parácrina la actividad osteoclástica<sup>7</sup>.

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 ocurre posterior a la deficiencia de estrógenos, posterior a la menopausia.<sup>7,8</sup>

En estudios recientes se utiliza detección de estradiol sérico con pruebas más sensibles. Con ello 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<sup>6</sup>.

Rapuri y colaboradores demostraron en el 2005, que pequeñas variaciones en el estradiol sérico determinan diferencias en la densidad mineral ósea, y en la tasa de pérdida ósea en mujeres mayores. Además logra afectar la respuesta al tratamiento con estrógenos. Mujeres con un estradiol sérico menor de 9 pg/mL son candidatas óptimas para la terapia estrogénica, que permitirá la prevención de osteoporosis<sup>6,10</sup>.

De acuerdo con 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)<sup>11</sup>.

Los estrógenos son esenciales en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. 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. El ESR2 se ha asociado fuertemente como candidato que provoca variación en la densidad mineral ósea en sujetos sanos<sup>11,12</sup>.

La estrona (E1) es el principal estrógeno en los hombres y en las mujeres postmenopáusicas; se deriva de la aromatización de androstenediona 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 en 2-medroxiestrona; 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<sup>13,14</sup>.

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. Aunque para demostrar esto y se requieren estudios futuros<sup>14</sup>.

Desde 1996, Lloyd y colaboradores mostraron una relación modesta entre la cantidad sérica de IGF-1 y la osteoartritis de rodilla<sup>15</sup>.

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<sup>16</sup>.

La IGF-1 (Insulin-like growth factor) es un polipéptido que estimula la actividad de los osteoblastos, lo que lleva a la formación de la matriz, y a la 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 una baja densidad mineral ósea, osteoporosis y fracturas<sup>16-18</sup>.

Yanovsky y colaboradores en el año 2000 realizaron un estudio comparando niñas de raza afroamericana *versus* niñas blancas, ya que en las primeras se encuentra una mayor densidad mineral ósea. Se demostró que además presentaban mayor concentración de IGF-1 que las niñas de raza blanca<sup>19</sup>.

Otro de los factores que influye en la osteoporosis, en mujeres mayores, es la deficiencia de calcio y vitamina D, que puede resultar en hiperparatiroidismo secundario. La 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol) es necesaria para la absorción intestinal de calcio y fósforo; 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<sup>1</sup>.

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 postmenopáusica temprana, las cuales presentaban osteopenia. Fueron sometidas a un programa específico de ejercicios durante dos años, en el cual se encontró cierta disminución en la pérdida ósea al compararlas con el grupo control; hubo también disminución en la concentración de lípidos en plasma, y de la frecuencia de lumbalgia<sup>20</sup>.

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 ocho estudios con ejercicio de impacto. En las pacientes posmenopáusicas que realizaron ejercicio de impacto, se encontró 1.5% menos pérdida de densidad mineral ósea por año en la columna lumbar.

Sin embargo no se han encontrado suficientes datos para analizar el efecto del ejercicio de no impacto en la densidad mineral ósea<sup>21,22</sup>.

Ante la situación en donde todas las mujeres desarrollan menopausia, pero no todas tienen osteoporosis, se genera la problemática de 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 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. Se buscó que también contaran 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.

## METODOLOGÍA

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 sobre 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. Se toma 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 tenían una o más enfermedades, en 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 densidad mineral ósea (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 se correlacionaron significativamente con la edad ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ), indicándose menores concentraciones de IGF-1 conforme aumenta la edad (Figura 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 (Figuras 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

Correlación entre edad e IGF-1

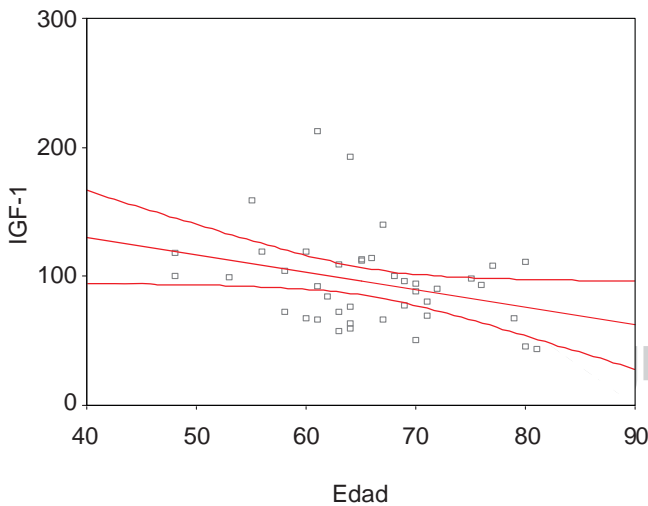


Figura 1. Las concentraciones de IGF-1 correlacionan significativamente con la edad ( $r = -0.351$ ,  $p = 0.045$ ) indicándose menores concentraciones de IGF-1 conforme aumenta la edad.

Correlación entre IGF-1 y columna DS de densidad mineral ósea

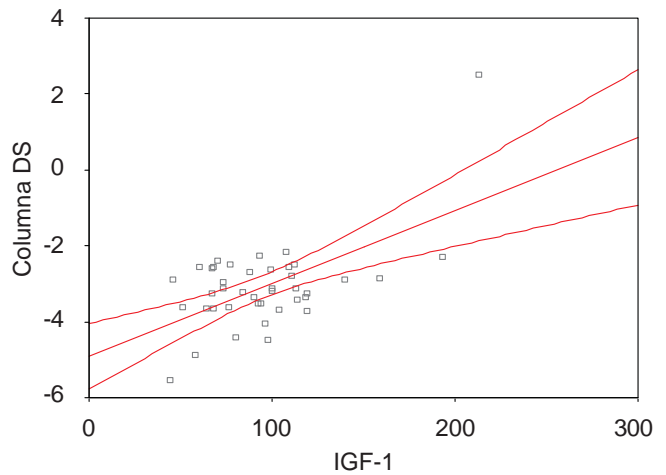


Figura 2. A mayor densidad mineral ósea mayor concentración de IGF-1.

Correlación entre IGF-1 y porcentaje de DMO de columna

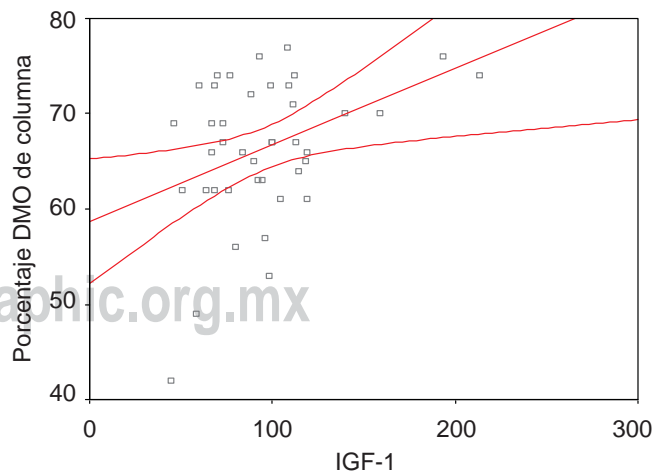


Figura 3. A mayor densidad mineral ósea mayor concentración de IGF-1.

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 de 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 con mucha lejanía de la curva normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov,  $p = 0.009$  (Figura 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<sup>1,8</sup>.

Vistas por separado en fracturadas y no fracturadas, a pesar de que el promedio de estradiol de las primeras es menor ( $8.14 + 17.0$  pg/mL) que el de las segundas ( $13.88 + 28.61$  pg/mL).

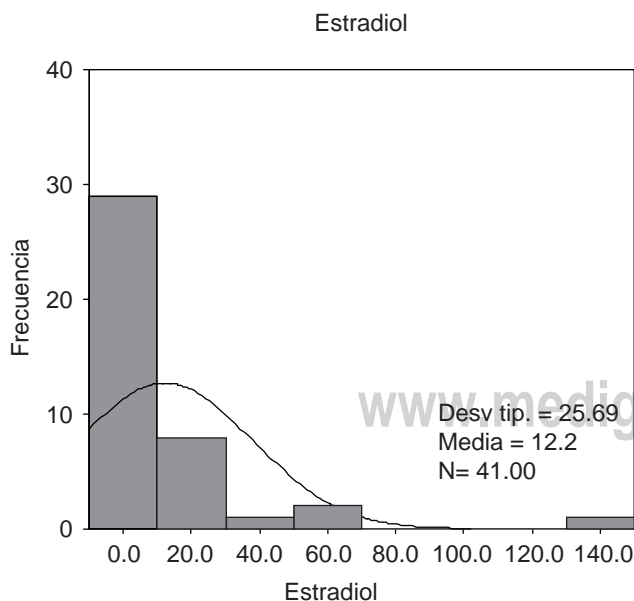


Figura 4. Distribución de estradiol en la muestra estudiada.

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 ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ ) (Figura 5).

## DISCUSIÓN

Es bien sabido que la osteoporosis representa un problema de salud pública, 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<sup>23</sup> 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<sup>16</sup>. 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 correlacionaban de forma positiva con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas; independientemente de la densidad mineral ósea<sup>24</sup>.

Nosotros encontramos que las pacientes con antecedente de fractura presentaron niveles más elevados de IGF-1; esto podría explicarse porque en la paciente fracturada se presentaron mecanismos de remodelación ósea y estimulación

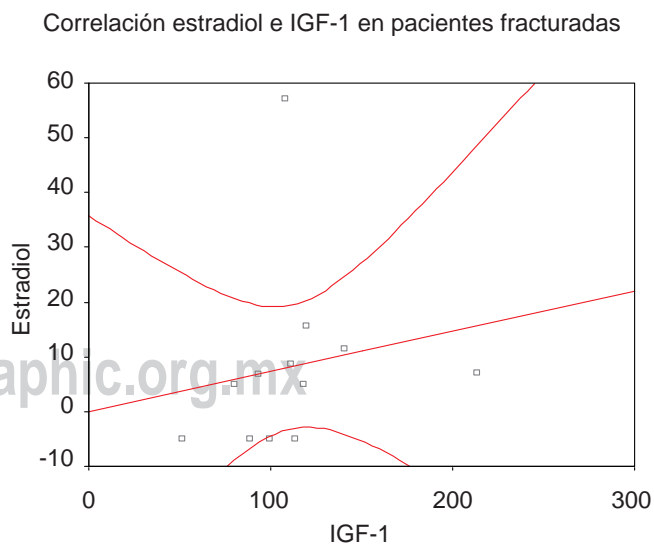


Figura 5. Existe una correlación significativa entre estradiol e IGF-1 ( $\rho = 0.559$ ,  $p = 0.05$ ).

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 en la dieta y otros factores. Sin ser así con el estradiol, que sí 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 y fracturas<sup>16-18</sup>.

En nuestro estudio sí 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<sup>25</sup>.

En estudios recientes se utiliza la detección de estradiol sérico con pruebas más sensibles, por 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<sup>6</sup>.

En su estudio epidemiológico, Cummings y colaboradores<sup>26</sup> 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 se encontró que las pacientes con antecedente de fractura presentaban niveles muy bajos de estradiol. Así mismo correlacionó con disminución de la densidad mineral ósea.

En 2004, Kemmler y colaboradores realizaron un estudio en el que participaron 50 mujeres en etapa postmenopáusica temprana, las cuales presentaban osteopenia. Fueron sometidas a un programa de ejercicios específico durante dos años; en él se encontró que presentaban disminución en la pérdida ósea al compararlas con el grupo control, y se presentó una disminución en la concentración de lípidos en plasma y una baja de la frecuencia de lumbalgia<sup>20</sup>.

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 ocho estudios con ejercicio de impacto. Se encontró 1.5% menos pérdida de densidad mineral ósea por año en la columna lumbar de las pacientes posmenopáusicas, las cuales realizaron ejercicio de impacto; sin embargo, no se han encontrado suficientes datos para analizar el efecto del ejercicio de no impacto en la densidad mineral ósea<sup>21,22</sup>.

Así mismo, en nuestro estudio no encontramos una correlación entre la concentración de IGF-1 y el 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<sup>20</sup>.

## CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, se puede concluir que el factor de crecimiento parecido a la

insulina tipo 1 se correlaciona positiva y significativamente con la edad, con la DMO y con 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, además IGF-1 se 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 el estradiol aumenta la IGF-1.

## REFERENCIAS

1. Raisz L. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of Clinical Investigation* 2005; 115: 3318-3325.
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: 177-179.
4. Aguilera M, Guerrero A, Méndez T et al. Effect of dietary calcium versus calcium citrate on conventional biochemical markers in perimenopausal women. *Salud Publica Mex* 2005; 47: 259-267.
5. Grundberg E, Carling T, Brändström H, Huang S, Ribom E, Ljunggren Ö et al. 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: 453-468.
9. Livshits G, Pantsulaia I, Trofimov S, Kobylansky E. Genetic influences on the circulating cytokines involved in osteoclastogenesis. *J Med Genet* 2004; 41: 76-80.
10. Delmas P, Pomey B, Felsenberg P, Stakkestad J, Radwicz 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 et al. 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 VR. 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 et al. 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 BC, Wu Y, Liu J et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002; 110: 771-781.
18. Rivadeneira F, Houwing DJ, Vaerren N, Vergeer DJ 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* 2003; 88: 3878-3884.
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: 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: 10-11.
23. Goodman D, Barret E. Epidemiology of insulin like growth factor 1 in elderly men a women. *Am J Epidem* 1997; 145: 970-976.
24. Garnero P, Sornay RE, Delmar P. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355: 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 SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-738.
27. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-1195.

Dirección para correspondencia:  
 Dra. Ma. del Pilar Diez García  
 E-mail: pdiez2002@yahoo.com.mx