

Esteroides sexuales y metabolismo mineral óseo

María Fernanda Río de la Loza Cava*, Luis Fernández de Córdova Río de la Loza*

RESUMEN

La disminución en la producción de las hormonas sexuales, tanto en el hombre como en la mujer, ocasiona un decremento de la masa ósea. Se ha demostrado que los estrógenos inhiben la resorción ósea y estimulan la acción de los osteoblastos, por lo que en la mujer, la deprivación brusca de éstos durante la menopausia hace que la pérdida sea rápida en los primeros cinco años. En cambio en el hombre, el decremento hormonal, también progresivo pero lento, hace que la pérdida ósea sea lineal y menos abrupta. Por tal motivo, la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis, además de incluir cualquier agente inhibidor de la resorción, debe considerar este aspecto en ambos sexos.

Palabras clave: Deficiencia de estrógenos, menopausia, masa ósea.

SUMMARY

Deficiency sex hormones in men and women cause a decrease in bone mass. It has been demonstrated that estrogens inhibit bone resorption and stimulate the osteoblasts actions. So in the sudden deprivation of these women during menopause, generate this loss faster in the first five years. Instead, this hormone decrement, also progressive but slow in male, make this bone loss linear and less abrupt than in women. For this reason, the prevention and/or treatment of osteoporosis, further the inclusion of any inhibiting agent of the resorption, should consider this aspect in both sexes.

Key words: Estrogen deficiency, menopause, bone mass.

INTRODUCCIÓN

El remodelado óseo, proceso básico para mantener la masa ósea, reparar el microdaño del esqueleto, prevenir la acumulación de demasiado hueso viejo y la homeostasis mineral, está controlado por diversos factores bioquímicos, celulares y hormonales en estrecha relación con el tejido óseo durante toda la vida. Los cambios que puede presentar la masa ósea son secundarios al desbalance entre

* Médica Especializada en Ginecoobstetricia.

** Médico adscrito.

Institución de Ginecoobstetricia y Perinatología Río de la Loza.

Dirección para correspondencia:

Dra. María Fernanda Río de la Loza Cava

Paseo Alexander von Humboldt 88-203, Col. Lomas Verdes III Sección. 53120 Naucalpan, Estado de México.

Correo electrónico: tatita@avantel.com

la resorción y formación ósea, procesos que están habitualmente acoplados a lo largo de la vida. Así pues, durante la infancia y adolescencia existe una elevada resorción, pero con una formación aún mayor, que da como resultado un aumento de la masa esquelética. Este entorno anabólico llega al pico máximo de masa ósea cerca de la tercera década, tras la cual, casi siempre la resorción supera a la formación con una pérdida ósea progresiva, sin olvidar que los mecanismos patogénicos, implicados en la baja de la masa ósea, incluyen: falla en la ganancia de un pico óptimo de masa ósea condicionado genéticamente, sobre el que influyen factores ambientales, actividad física, estilo de vida, dieta, etcétera.

Los cambios involutivos de la pérdida progresiva de la masa ósea afectan el esqueleto apendicular (cortical) o el axial (trabecular) y se inician en ambos sexos a partir de la cuarta década. Si bien la mujer presenta una pérdida rápida en los primeros cinco años de la menopausia por la deficiencia estrogénica; el declive de los esteroides sexuales en el hombre también existe, pero es progresivo, por lo que la pérdida ósea es lineal y más lenta.

Además de que la pérdida ósea es más rápida en la postmenopausia, la mujer alcanza menor masa ósea que el hombre durante el crecimiento, lo que da como resultado huesos más delgados y de diámetro menor, por lo que la incidencia de fracturas óseas es más alta.^{1,2}

La osteoporosis, enfermedad sistémica caracterizada por una masa ósea baja, deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fracturas, se clasifica en primaria y secundaria. La primaria es resultado de la pérdida ósea que sucede en la mujer postmenopáusica (tipo I) o del envejecimiento (tipo II), mientras que la secundaria es debida a una condición crónica, como una enfermedad o una terapia. De éstas, la más frecuente es la osteoporosis postmenopáusica.

La pérdida de masa ósea en la mujer, asociada al envejecimiento, tiene dos fases: una debida a la menopausia, y otra claramente atribuible al envejecimiento, condición que afecta también al hombre. En la mujer, estas dos fases se sobreponen, lo que hace difícil distinguir el efecto de la deficiencia estrogénica del efecto causado por el envejecimiento. Normalmente, el hueso se renueva por sí mismo para mantener la fuerza ósea y la homeostasis mineral, debido a la actividad celular coordinada de la reabsorción continua de los osteoclastos (OC) envejecidos o por el daño óseo y por los osteoblastos (OB) que reforman nuevo tejido óseo en ese lugar; sin embargo, con la falta de estrógenos, los OC remueven el exceso de hueso sin la formación adecuada por los OB. La pérdida ósea sucede cuando las unidades óseas trabeculares básicas (BMU) se vuelven muy delgadas y se reabsorben totalmente o se fracturan y finalmente ocurren las fracturas óseas bajo un trauma mínimo de los huesos en la cadera, muñeca o columna.^{1,7}

Es un hecho que los esteroides sexuales durante toda la vida son decisivos en el desarrollo y el mantenimiento de la salud ósea. La falta de estrógenos o de testosterona produce una disminución de la masa ósea, lo que aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas. Con el envejecimiento sobreviene una pérdida significativa de estrógenos y de testosterona en la mujer y en el hombre,

respectivamente. Mientras que en la primera existe una pérdida precipitada y continua durante la menopausia, en el hombre la pérdida es durante toda la vida. La hormonoterapia y los antirresortivos, como bifosfonatos o calcitonina, con diferentes mecanismos de acción, tienen como objetivo primario reducir la incidencia de la fractura por inhibición de la resorción osteoclástica, manteniendo así la masa ósea. Sin embargo, a pesar de que estas terapias reducen la propensión de fractura, la calidad del hueso está comprometida. El desarrollo de nuevas terapias como el *Ranelato de estroncio* o la *hormona paratiroidea (PTH)*, con efecto anabólico en el hueso, promueven la formación de hueso nuevo, que reduce el riesgo de fractura y aumenta la calidad de vida por incremento de la independencia antes de la fractura.^{4,8,9}

Para entender los diferentes efectos de los esteroides sexuales en el metabolismo óseo y su participación en el desarrollo de la osteoporosis en ambos sexos, es elemental revisar unos aspectos de la función, estructura, composición y remodelado del hueso.

FUNCIÓN, ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN ÓSEA

El hueso es un tejido dinámico y complejo, cuyas funciones básicas incluyen locomoción, sostén del peso corporal, soporte para los músculos y tejidos blandos, protección de órganos vitales de traumatismos, homeostasis mineral y almacenaje activo de la médula ósea. Este tejido también interacciona con las células precursoras de la hematopoyesis y de almacén de grasa de reserva.^{1,5,7,10}

Si bien los huesos tienen diferentes formas y tamaños, poseen una estructura común: una corteza de hueso compacto o cortical (80% del volumen total de hueso) de aspecto macizo y que por su superficie interna está en contacto con el hueso esponjoso o trabecular (20% del volumen total de hueso), caracterizado por espacios abiertos parcialmente rellenos ubicados en la cavidad medular recubierta por el endostio. Por su superficie externa, el hueso compacto está recubierto por el periostio, de esta forma, en el esqueleto apendicular, entre estas dos capas, predomina el hueso compacto propicio para resistir la flexión, la torsión y el cizallamiento. En su interior existe una red de finos canales longitudinales (canales de Havers) y transversales (canales de Volkmann) que transportan los vasos que posibilitan su nutrición y los nervios que transmiten sensibilidad.

El remodelado óseo varía según la edad; durante la primera infancia se produce un aumento del hueso nuevo perióstico sobrepasando la destrucción que ocurre a nivel del endostio; durante la pubertad existe un aumento global del hueso cortical y de la masa ósea total, mientras que durante la vida adulta y el envejecimiento ocurre una pérdida paulatina de la masa ósea por un aumento de pérdida del endostio, el cual no es sustituido por el hueso perióstico que en su lugar produce un adelgazamiento progresivo de la cortical y ensanchamiento de la cavidad medular.

El hueso esponjoso, constituido por un entramado de tabiques que se orientan de forma paralela a las líneas de fuerza, predomina en el esqueleto axial (vértebras, pelvis y otros huesos planos); metabólicamente es más activo que

el hueso cortical, se nutre desde su superficie, no tiene irrigación propia y es adecuado para resistir las fuerzas de compresión y tensión que se generan sobre la zona. En la pérdida de masa ósea sus tabiques se adelgazan, microfracturan y pierden la conectividad entre sí, lo que lleva a la pérdida de la resistencia mecánica e incremento del riesgo de fractura.^{1,2,5,9,11}

El hueso es tejido conectivo especializado, compuesto por una matriz extracelular mineralizada en la que se hallan varios tipos de células dispersas con una estructura y propiedades diversas en los diferentes tipos de hueso. El componente orgánico de la matriz ósea está integrado en un 90% por colágeno, sobre todo del tipo I, con pequeñas cantidades del tipo V, VI, VIII y XII, y en un 10% por proteínas no estructurales de menor tamaño como los proteoglicanos (biglicano, decorina), proteínas implicadas en la adhesión celular (trombospondina, osteonectina, osteopontina), osteocalcina (proteína Gla) y factores de crecimiento. En el hueso embrionario o inmaduro las fibras colágenas se disponen de manera desordenada (hueso plexiforme), mientras que en el hueso maduro en láminas paralelas (hueso laminar). El otro componente, inorgánico, contiene abundantes sales minerales en forma cristalizada, específicamente hidroxapatita o fosfato tricálcico, algo de carbonato cálcico y pequeñas cantidades de sulfatos, fluoruros e hidróxido de magnesio, depositadas en una red formada por las fibras de colágeno. El hueso laminar está más densamente mineralizado que el plexiforme. La matriz ósea es la responsable de las propiedades biomecánicas del hueso; las fibras colágenas le proporcionan flexibilidad y resistencia a la tensión, mientras que las sales minerales le confieren dureza, rigidez y resistencia a la compresión.^{1,2,4,5,9,11,12}

Dentro de las células óseas, tenemos a las progenitoras, los osteoblastos (OB), células de revestimiento (CRS), los osteocitos y los osteoclastos (OC). Las células progenitoras son células no especializadas que derivan del mesénquima y por mitosis se transforman en OB; se localizan en la parte interna del periostio, el endostio y los canales perforantes y de Havers. Los preosteoblastos, de aspecto fibroblástico e inmediatas a las superficies óseas pero separadas de ellas por células del endostio y osteoblastos, derivan de una célula madre del estroma medular (CFU-F: Unidad Formadora de Colonias de Fibroblastos, constituyendo el compartimiento proliferativo del linaje osteoblástico.^{1,2,4,5,7,9,11-15}

Los OB, responsables de la formación, organización y mineralización de la matriz ósea extracelular, y la liberación de algunos factores mediadores de la resorción ósea, son células cúbicas derivadas de los preosteoblastos en contacto directo con las superficies óseas, en donde forman grupos compactos de una sola capa de espesor con citoplasma basófilo y ricos en una isoenzima específica de la fosfatasa alcalina con un núcleo situado en el extremo más alejado de la superficie ósea sobre la que asientan. Entre éste y la superficie de contacto con el hueso se ubican sucesivamente el aparato de Golgi y abundantes cisternas de retículo endoplásmico rugoso distintivo de células secretoras de grandes cantidades de proteínas que sintetizan el componente orgánico de la matriz ósea (factores de crecimiento, osteocalcina, colágeno tipo I y proteoglicanos, proteínas implicadas en la adhesión celular) y regulan

los niveles locales de calcio y fosfato, controlando así el depósito de las sales minerales. Sucesivamente pasan por tres estadios funcionales: proliferación celular y síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, cambios en la composición y organización de la matriz que la hacen competente para ser mineralizada (maduración de matriz ósea), y depósito de mineral. *In vitro*, estos estadios coinciden con la activación sucesiva de una serie de genes: c-fos, c-jun, histona H4, colágeno tipo I, factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) fibronectina (proliferación y síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea), fosfatasa alcalina (maduración de la matriz), osteopontina, sialoproteína ósea y osteocalcina (depósito de mineral). Las membranas de los OB tienen receptores para estrógenos (RE), TGF- β , factor de crecimiento insulínico (IGF) y prostaglandinas (PGs) y expresan el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa- β (RANK-L). Aquellos OB que quedan en la superficie ósea, finalizando la síntesis de matriz y se aplanan, se denominan CRS, que a través de la producción local de interleucinas (IL) 6 y 11, tienen un papel fundamental en el control del remodelado óseo; son células elongadas que segregan colagenasa que elimina la matriz o la capa de colágeno no mineralizada que recubre la superficie ósea normal antes de que actúen los OC y limpien las lagunas de Howship al digerir las fibrillas de colágeno dejadas por los OC e inician la formación de hueso depositando una capa fina de matriz colágena. Su papel más significativo es separar el fluido intersticial de los fluidos del hueso y contribuir a mantener las concentraciones de calcio.

Los OB que quedan atrapados en las lagunas de la matriz que sintetizan se denominan osteocitos, células estrelladas con un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi menos desarrollados que en los OB, agrupándose en el cuerpo celular y próximos al núcleo, interconectados entre sí y con las células de la superficie por un sistema de canalículos que ya no excreta materiales de la matriz. En los puntos de contacto existen uniones tipo «gap» en donde los canalículos permiten el paso directo de iones inorgánicos y moléculas hidrosolubles pequeñas (aminoácidos, azúcares, nucleótidos y vitaminas) de una célula a otra, lo que facilita su comunicación química y eléctrica. Los osteocitos se saltan varias fases de maduración hasta quedar totalmente rodeados por la matriz y se mantienen en un estado de aparente reposo, pasando por varias fases: fase formativa, en la que incluso mantienen una actividad osteoblástica quedando atrapados en un tejido en parte osteoide; fase de resorción, en la que es capaz de reabsorber la matriz ósea del borde de su laguna (fase osteolítica) y fase degenerativa, que, aunque se desconoce su causa, se caracteriza por picnosis, fragmentación nuclear y quizá muerte de los osteocitos (*Figura 1*). Estas células, básicamente controlan los niveles de calcio y fosfato extracelular, regulan el remodelado óseo en respuesta a los cambios del microambiente local, detectan las necesidades de formación ósea para lograr la adaptación esquelética y reparar las microlesiones. Y como son células mecanosensibles, emiten señales a los OB y OC.

La pérdida de osteocitos altera la red celular y las señales bioquímicas, causando una acumulación de microlesiones en la matriz celular. Son sensibles tanto a los cambios hormonales como a la acción de los glucocorticoides y los

estrógenos; por ejemplo, la deficiencia de los últimos aumenta la muerte por apoptosis. La PTH, sistémicamente, es el factor más potente que induce la diferenciación y proliferación osteoblástica, mediante los receptores de PTH, pero ciertos efectos de la misma son mediados por factores locales. Actúa estimulando la producción local de factor de crecimiento relacionado con la insulina tipo I (IGF-I), la que estimula la proliferación de los OC y sus precursores por un mecanismo autocrino.^{1,2,4,5,7,9-15}

Los preosteoclastos son células mononucleares que se adhieren a las superficies óseas, se fusionan entre sí dando lugar a los OC y expresan en su membrana moléculas de adhesión (familia de las caderinas) que intervienen en esta fusión. Los preosteoclastos de la médula ósea pueden dar lugar por fusión a los OC que remodelan el hueso esponjoso o pasan a la circulación. Para que estas células circulantes retornen por diapédesis al microambiente óseo deben adherirse a células endoteliales, lo que es posible porque los OC y sus precursores expresan en su membrana la proteína anexina II. Debido a que en el hueso cortical no hay médula ósea, tal vez los OC que intervienen en su remodelación proceden de precursores circulantes emigrados del interior de los capilares sanguíneos en los conductos de Havers. La adhesión de los precursores de los OC a la matriz ósea se lleva a cabo en los puntos donde ésta queda expuesta, ya que las CRS se separan entre sí al modificarse la conformación de su citoesqueleto.^{1,2,4,5,7,9-15}

Los OC, encargados de la resorción ósea, son células multinucleadas con núcleos situados en el extremo más alejado de la superficie ósea sobre la que se asientan con cuantiosas mitocondrias, lisosomas y ribosomas, con un citoplasma acidófilo, rico en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida, resistente al tartrato (TRAP) y colagenasas, dispuestos aisladamente o en grupos poco numerosos sobre las superficies óseas. Son derivados de la célula madre hematopoyética a través de células formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM), cuya proliferación es activada por el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).

El reclutamiento de los preosteoclastos a partir de las CFU-MG es iniciado por IL1, 6 y 11 (Figura 2). La adhesión de las células osteoclásticas a la matriz se debe a que tienen en su membrana moléculas de adhesión de la familia

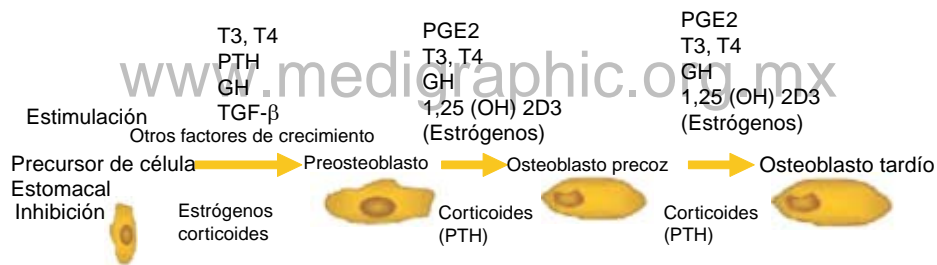


Figura 1. Diferenciación osteoblástica.

de las integrinas que interaccionan con el colágeno, la vitronectina, osteopontina y sialoproteína ósea. Estas células poseen un sistema de proyecciones digitiformes que liberan hidrogeniones al medio, las que, con las enzimas líticas lisosomales, disuelven la matriz orgánica e inorgánica del hueso, así como el cartílago calcificado, produciendo las lagunas de Howship, efecto realizado también por algunas proteinasas. Esta estructura está rodeada de una zona especializada llamada «zona clara», de aspecto homogéneo y con filamentos ricos en actina forman un borde en cepillo que delimita el área de fijación a la superficie ósea por donde irá la resorción. La matriz degradada es incorporada al OC por endocitosis y trasladada al extremo celular contrario donde se libera a través de la membrana. A medida que reabsorben el hueso, realizan un movimiento de vaivén sobre un área varias veces superior al de la superficie de la célula (dominio osteoclástico) y para facilitar estos movimientos la TRAP desfosforila la osteopontina y la sialoproteína de la matriz ósea, con lo que separa la célula de estas proteínas.

Los OC reabsorben el hueso, primero solubilizando el mineral y luego digiriendo la matriz orgánica. El mineral se solubiliza acidificando el microambiente creado entre la matriz ósea y la membrana fruncida, lo que se logra bombeando iones de H^+ hacia el hueso. En el citoplasma, la anhidrasa carbónica cataliza la reacción entre el CO_2 y el H_2O dando lugar a CO_3H_2 que se disocia en CO_3H^- y H^+ . Este H^+ es bombeado activamente hacia la matriz ósea a través de la membrana plegada por una bomba de protones por una ATPasa específica. El CO_3H^- es expulsado fuera de la célula a través de la superficie opuesta donde es intercambiado activamente por Cl^- . El Cl^- es vehiculado hacia la matriz ósea por canales específicos situados en la membrana plegada. Una vez eliminado el mineral, la matriz orgánica es digerida por colagenasas ácidas y otras enzimas proteolíticas lisosómicas.

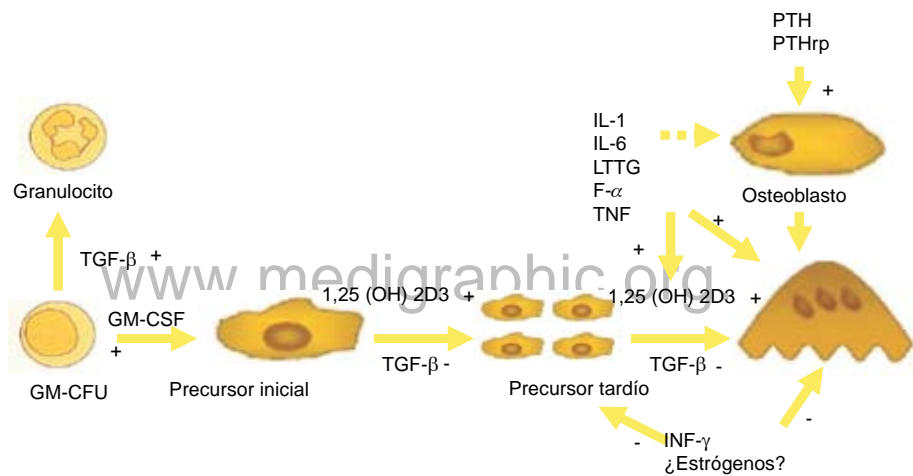


Figura 2. Diferenciación osteoclástica.

Cuando termina la reabsorción, los OC mueren por apoptosis, sus núcleos se hacen más hipercromáticos y pequeños, fragmentándose hasta desaparecer; el citoplasma se hace más acidófilo y se retrae. Sus restos celulares son fagocitados por células macrofágicas.

In vitro, la apoptosis de los OC es promovida por el TGF- β , mientras que su activación y la osteoclastogénesis es activada por la IL-6 y 11 producidas por células de estirpe osteoblástica, cuya producción es estimulada por la PTH, 1-25 dihidroxivitamina D₃, IL-1 y factor de necrosis tumoral (TNF).^{1,2,4,5,7,9-15}

REMODELADO ÓSEO (RO)

La actividad de los OC y OB se combina en la BMU, que de manera ordenada actúa en una superficie ósea durante un ciclo de RO, activándose asincrónicamente, es decir, unos ciclos están en reabsorción y otros en reposo o formación. En el adulto se inician unas 3-4 millones de BMU al año, aunque sólo funcionan sincrónicamente cerca de 1 millón, con un intervalo de remodelados sucesivos en la misma localización de 2 a 5 años y un recambio óseo anual del 10%, cifra que es superior en el joven e inferior en el anciano. Cada ciclo de RO consta de tres fases: *reabsorción*, en la que un grupo de OC se diferencia a partir de sus precursores y erosiona una superficie ósea dando lugar a las lagunas de Howship. Al finalizar esta fase, los OC son eliminados por apoptosis y se inicia la *fase de reposo o inversión*, etapa de aparente inactividad, y posteriormente, la *fase de formación*, en la que un grupo de OB se diferencia a partir de sus precursores y rellena con hueso nuevo la zona que fue excavada por los OC. Los OB depositan primero matriz ósea no mineralizada que forma una capa (osteoide). Entre el depósito de osteoide y su mineralización existe un tiempo de unos 10 a 20 días, en el cual la matriz ósea sufre cambios en su composición y estructura que la hacen apta para el depósito de mineral (*maduración de la matriz*). La mineralización se inicia en la interfase entre el osteoide y el preexistente hueso mineralizado y avanza hacia la superficie a lo largo de un plano de barrido, integrado en parte por mineral amorfo (*frente de mineralización*), que a medida que se desplaza va dejando matriz ósea mineralizada. Una vez completado el depósito de hueso, los OB que no se incorporaron a la matriz se aplanan y forman parte del endocito. No está claro si la activación de los OB se produce en serie, cuando ha concluido el papel de los OC o en paralelo, controlado posteriormente por factores locales y hormonales.^{1-5,7,9,10,12,14,16}

El RO está sometido a un control hormonal que regula el ritmo de activación de las BMU y la actividad funcional de las células que las integran; para tal efecto, son primordiales la PTH, la vitamina D, las hormonas tiroideas, la insulina, los glucocorticoides, la hormona de crecimiento (GH) y los esteroides sexuales. Algunas de ellas tienen una acción directa en las células óseas, otras indirecta, modulando la síntesis o la actividad de factores locales. Además, existe un control local, mediado por factores de crecimiento (insulínicos, transformantes- β , fibroblásticos, derivados-plaquetarios) y citoquinas (IL-1, IL-6, IL-11, TNF, factores estimuladores de colonias) de acción autocrina o paracrina, derivados de

células óseas y hematopoyéticas, macrófagos y linfocitos, que son clave en el acoplamiento entre OC y OB, así como en el control de la actividad funcional de las BMU. En su membrana expresan un efecto paracrino para su activación, el RANKL, que al unirse a su receptor RANK en los proosteoclastos, estimula la actividad del OC (aumento de la diferenciación y la actividad, decremento de apoptosis). A la interacción RANKL-RANK se opone el señuelo del receptor de la osteoprotegerina (OPG), evitando la activación del OC por el RANKL y frenando su unión al receptor. Para la osteoclastogénesis también es preciso el M-CSF, sintetizado por los OB, que se liga al receptor c-fms, lo que aumenta la replicación de los OC. En cuanto a las citoquinas, la IL-1 y IL-6, el TNF α y la PGE2 incrementan la activación del OC, mientras que el TGF β aumenta su apoptosis, reduciendo la pérdida ósea.^{1,2,4,5,7,10,12,14,15}

Las hormonas tiroideas, la PTH, 1,25 dihidroxivitamina D, estimulan la resorción ósea, ya que actúan directamente sobre las células del estroma-osteoblástico incrementando la expresión de RANKL, en otros casos inhibiendo la síntesis de OPG, con lo que aumentan la resorción ósea.

El efecto de los estrógenos es indirecto y regulado por varios mediadores, pues su papel en el control del sistema RANKL-RANK se lleva a cabo sólo al aumentar los niveles de OPG, efecto potenciado por la supresión de la síntesis de IL-1, IL-6, PGE2, GM-CSF y TNF, que inhibe la diferenciación y activación del pro-osteoclasto. Los estrógenos, además, actúan en los OC activados, al aumentar directamente su apoptosis y potenciar la síntesis de TGF.

La calcitonina inhibe en forma directa, pero sólo transitoriamente, la actividad del OC por un fenómeno rápido de regulación de sus receptores expresado en los OC. Otros factores locales que determinan la resorción ósea incluyen un nivel elevado de calcio en el borde en cepillo de los OC que induce su apoptosis.

Entre las hormonas que regulan la actividad de los OB y tienen un papel más importante están los esteroides sexuales, la GH y sus mediadores. La IGF-1 tiene un papel central en el desarrollo de osteoporosis, ya que sus niveles disminuyen progresivamente con la edad, Las células de la línea osteoblástica segregan diversos factores de crecimiento que actúan como modificadores funcionales o mitógenos. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP), miembros de la familia TGF, inducen la diferenciación de los OB, aumentando el pool de células maduras reguladas por factores locales. En esta regulación, igualmente se han implicado otros factores de crecimiento como: factor derivado-plaque-tario (PDGF), factor de fibroblastos (FGF), péptidos (activina, inhibina, amilina, etcétera), factores de transcripción de una familia de factores de transcripción hematopoyética y factores de señalización.^{1,2,4,5,7,10,12,14,16}

La deficiencia estrogénica afecta de diferentes formas el RO, ya que aumenta la frecuencia de activación de las BMU, lo que conlleva un mayor recambio óseo que induce un desequilibrio del remodelado por prolongación de la fase de resorción ósea (disminución de apoptosis osteoclástica) y acortamiento de la fase de formación (aumento de apoptosis osteoblástica), al tiempo que el reclutamiento osteoclástico amplía la progresión de la BMU. Como resultado de estos cambios, el volumen de la cavidad aumenta más allá de la capacidad del

OB para rellenarla. En el hueso esponjoso, el aumento de la vida media del OC incrementa la profundidad de resorción, lo que conduce a una perforación de la placa trabecular y pérdida de la conectividad entre las trabéculas, mientras que en el hueso cortical la fase rápida se asocia con una cavitación subendocortical y casualmente la corteza interna puede asumir características similares al hueso esponjoso.^{2-5,10,12,14}

METABOLISMO DE LOS ESTEROIDES SEXUALES

En la premenopausia, cerca del 95% del estradiol (E2) deriva de la síntesis ovárica, cuya producción varía cíclicamente, siendo máxima en la fase preovulatoria y mínima en el periodo premenstrual. La estrona (E1) y el estriol (E3), en general, son producidos a partir de los andrógenos en tejidos periféricos. En la postmenopausia, bajan los niveles séricos de E2 por el decremento de la producción ovárica de los estrógenos, y casi el total de los mismos proviene de la síntesis extragonadal, como en el tejido adiposo, que expresan la enzima CYP19-aromatasa que convierte a la androstenediona o a la testosterona (T) en estrógenos. Estos precursores androgénicos son producidos primariamente en las suprarrenales y en menor cantidad en el ovario. La aromatización de la androstenediona da lugar a la formación de E1, estrógeno más abundante en la postmenopausia y en cantidades menores a E2 y E3. Durante el periodo fértil, el 25% de la T se produce en ovario, 25% en suprarrenales y el 50% en tejidos periféricos, a partir de otros precursores liberados por las suprarrenales. La producción ovárica de andrógenos desciende en la postmenopausia, por lo que la mayoría de los andrógenos provienen de las suprarrenales, bien directamente o por la metabolización periférica de sus precursores.^{3,8,9,13,17}

La T es el andrógeno circulante más potente en el hombre, 95% proviene de la síntesis testicular y 5% en los tejidos periféricos derivada de la androstenediona suprarrenal. En muchos tejidos blancos, la T es metabolizada a dihidrotestosterona (DHT), cuya conversión depende de la 5- α reductasa, abundante en la próstata o la piel. En el hombre, la aromatización de precursores androgénicos en los tejidos periféricos produce estrógenos; de hecho, 20% del 17 β estradiol es directamente secretado por los testículos y el 80% de la aromatización en tejidos periféricos, primariamente el adiposo.^{3,8,9,15,17}

En contraste con la mujer, en el hombre no se aprecia un cese brusco de la síntesis testicular de esteroides sexuales, pero con la edad existe un decremento progresivo de la actividad androgénica, que depende de una cierta disminución de la síntesis testicular y del aumento de los niveles de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que reduce la fracción de T libre. Así, entre los 25 a 75 años la concentración sérica de T libre se reduce en un 50%. En el hombre, el E2 circulante es 10 veces más bajo que en la mujer premenopáusica, el cual, con la edad, disminuye junto con la baja progresiva de la T, pero es dos veces más alta en el hombre que en la mujer postmenopáusica. Así pues, con el envejecimiento, en el hombre existe una deficiencia de estrógenos menos severa que en la mujer, por lo menos hasta que el testículo

continúe produciendo suficiente cantidad de andrógenos por la conversión periférica y local de estrógenos. En la mujer, en cambio, la cantidad de andrógenos circulantes provenientes de la secreción adrenal es muy pequeña. La deficiencia estrogénica severa en el hombre ocurre con la edad cuando hay un grado severo de hipogonadismo, en cuyo caso la cantidad de estrógenos circulantes es similar o menor a la mujer postmenopáusica, mientras que los precursores de andrógenos circulantes permanecen más altos en la mujer que en el hombre, como consecuencia de la secreción adrenal y ovárica residual.^{3,8,9,13,15,17}

En el plasma, las hormonas esteroideas están unidas con mayor afinidad a la SHBG que a la albúmina, la cual es sintetizada por el hígado y regula el acceso de los esteroides sexuales de la circulación a los órganos blancos. La unión de SHBG permite la difusión adecuada de la hormona en circulación previniendo la unión intracelular a RA y RE. Las hormonas no unidas a SHBG o albúmina representan la fracción biológicamente disponible. En hombres y mujeres, del 40 al 65% de T y entre 20 a 40% de estradiol están unidos a SHBG. Las células de muchos tejidos, incluido el hueso, expresan diferentes enzimas necesarias para la síntesis de los esteroides sexuales; por tanto, estos esteroides pueden tener, además de un efecto hormonal, un efecto paracrino.^{3,9,10,12,15}

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ESTEROIDES SEXUALES EN EL HUESO

Varias células óseas tienen receptores para los esteroides sexuales: los condrocitos, las células del estroma, OB y los OC, si bien en número menor que los tejidos reproductivos, son destacables y expresan receptores estrogénicos (RE) y androgénicos (RA). Los RE α actúan en la mayoría de las acciones de los estrógenos en las células óseas, mientras que los RE β , en ciertos casos, intervienen como antagonistas negativos de los RE α . Las células óseas contienen ambos receptores, pero su distribución varía. En general, los RE α predominan en el hueso cortical y los RE β en el hueso esponjoso. Los condrocitos en la placa del cartílago de crecimiento contienen RE α . Los OB, los osteocitos y OC tienen gran afinidad a RA, mayormente expresados en el OB, cuya afinidad parece ser similar para la T, DHT y DHEA.^{2,3,6,8,15,18}

EFFECTOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES EN LA ESTRUCTURA ESQUELÉTICA

Como se citó, los esteroides sexuales tienen un papel crítico en el esqueleto durante el crecimiento y maduración. La disminución de éstos con la edad ocasiona pérdida de masa ósea en ambos sexos. El hombre gana más hueso durante el crecimiento que la mujer y pierde menos en el envejecimiento, pues no presentan un evento similar a la menopausia; por ello, las diferencias esqueléticas que se atribuyen a la acción estimulante de los andrógenos en el hombre contra la inhibitoria de los estrógenos en la mujer. Los estrógenos desempeñan un papel esencial durante el crecimiento en ambos sexos, parecen ser responsables del cierre de las epífisis al final del periodo de crecimiento.^{3,7,8,15}

En la vida adulta, los esteroides sexuales, por su efecto anabólico, favorecen la formación e inhiben la resorción ósea; prueba de esto es el incremento de la resorción y la posterior pérdida de masa ósea que se producen tras el cese de la función ovárica o el bloqueo de la producción de andrógenos. Estudios con inhibidores de la síntesis de andrógenos y de su aromatización periférica sugieren que en el hombre el efecto inhibitor de la resorción depende en un 70% de los estrógenos y en un 30% de una acción directa de los andrógenos. Respecto a los efectos en la formación ósea, ambas hormonas parecen tener una participación similar. Un efecto importante de los andrógenos es el incremento de la aposición ósea a nivel subperióstico, lo que explica que los huesos del hombre sean más anchos y tengan corticales más gruesas, consecuencia de la formación ósea periosteal mediada por andrógenos, en contraste con la mayor aposición endocortical relacionada con los estrógenos.^{3,7,8,15}

El concepto habitual de que la masa ósea es regulada por andrógenos en el hombre y por estrógenos en la mujer ha sido debatida en los últimos años, sugiriéndose que los segundos tienen un efecto mayor en el esqueleto masculino, lo que indica que la aromatización de andrógenos a estrógenos es primordial en el mantenimiento del esqueleto. La explicación de esto es que la aromatización de T a estrógenos, seguida de la unión de éstos a RE es la vía de acción preferida de los andrógenos, pero cuando se bloquea o se administran altas dosis de andrógenos, la vía mediada por RA es la utilizada para modular la función de células óseas. Así pues, hoy en día se considera que los andrógenos son básicos en el mantenimiento de la masa ósea, pues sirven de sustrato en la producción periférica de estrógenos con un efecto positivo directo en el esqueleto, así que, si bien la T es el andrógeno circulante más importante, existe evidencia de que los efectos esqueléticos son mediados en parte por los metabolitos producidos por enzimas presentes en el hueso, tales como la aromatasas que convierte a la T en E2 y la androstenediona y DHEA en E1, y la 5 α -reductasa, que reduce la T a DHT y androstenediona y ésta, localmente a T por la 17 β -hidroxi-esteroide-deshidrogenasa (17 β -HSD).^{3,7-9,15}

Estudios observacionales refieren que los estrógenos, más que la T, son predictores de la DMO en casi todos los sitios, excepto en algunos de hueso cortical en el esqueleto apendicular. Así que, debido a que la preservación de la DMO en el hombre de edad es la suma algebraica de la cantidad de hueso ganado durante el crecimiento y maduración y la cantidad de pérdida con la edad, dicha correlación puede reflejar uno o ambos procesos.^{7,8}

Una de las mayores diferencias esqueléticas observadas entre ambos sexos es que el hombre tiene huesos largos apendiculares y paredes corticales delgadas en comparación con el menor tamaño de los huesos en la mujer, lo cual se atribuye a las grandes concentraciones de estrógenos que actúan a través de RE- α en la mujer. También se ha considerado que los esteroides sexuales tienen otras acciones que indirectamente influyen en el remodelado óseo y el balance esquelético, sugiriendo algunos estudios que los estrógenos pueden promover un balance positivo de calcio al incrementar la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal, lo que reduciría las pérdidas urinarias, además de

inhibir la respuesta de liberación de PTH frente a la hipocalcemia. Asimismo, los andrógenos aumentan la absorción intestinal de calcio, aunque está poco claro la manera en cómo mejoran la homeostasis de calcio renal como lo hacen los estrógenos.^{3,7,8,15}

EFFECTOS DE LOS ESTEROIDES SEXUALES EN LAS CÉLULAS ÓSEAS

Tanto los andrógenos como los estrógenos aumentan la vida media de los OB y OC, ya que inhiben la apoptosis de los mismos, lo que contribuye a aumentar la formación ósea. A diferencia de los estrógenos, los andrógenos actúan en diferentes estadios de la diferenciación osteoblástica (líneas celulares osteoblásticas primarias o transformadoras) y ambos esteroides pueden afectar diferentemente en varias localizaciones esqueléticas.^{3,7,9,10,13-15,17}

Los andrógenos favorecen la proliferación de los precursores osteoblásticos y la producción de factores de crecimiento (aumento de la expresión de TGF- β mRNA y de la respuesta a FGF y IGF-I), inhiben la respuesta del AMPc a la PTH, disminuyen la producción de prostaglandinas (PGS) por inhibición de la producción de la IL-6 por las células del estroma y aumento de la producción de colágeno tipo I. La 5 α -DHT aumenta la IGF-I mRNA por arriba de seis veces en el OB, así como el número de receptores de IGF-II que potencian el efecto mitogénico de la IGF-II en los OB. Los efectos de los andrógenos en la inhibición de la resorción ósea pueden estar mediados, en parte, por la disminución de la IL-6, ya que la 5 α -DHT disminuye la producción en el OB. El hecho de que los andrógenos disminuyan la producción de OPG por el OB, mientras que los estrógenos la aumentan, explica en parte por qué la acción antiresortiva de la testosterona es más débil que los estrógenos.^{2,4}

Los estrógenos conservan la masa ósea al suprimir tónicamente el remodelado, manteniendo el balance entre la tasa de formación y resorción ósea, por lo que éstos, y la tensión biomecánica del hueso, son los mecanismos fisiológicos más importantes para conservar la masa ósea. De hecho, sólo excepciones como el exceso de corticoesteroides o la falla de alguno de estos mecanismos homeostáticos pueden disminuir la masa ósea.^{1-5,7,9,10,15}

El efecto más claro de los esteroides sexuales sobre el metabolismo óseo es la inhibición de la resorción, ya que gran parte de la acción de los andrógenos es indirecta por aromatización de T a estrógenos, lo que disminuye la frecuencia de activación de las BMU, favorece la apoptosis de los OC e inhibe la de los OB. También inhiben las células del estroma de citoquinas que estimulan la resorción (IL-1, 6, 7, 11 y TNF) y la síntesis de OPG que inhibe la actividad osteoclástica. Varios estudios han señalado el papel de la deficiencia estrogénica en la producción de citoquinas inflamatorias IL-1, IL-6, TNF α , M-CSF y PGE $_2$, encargadas de aumentar la resorción ósea principalmente por aumento de los preosteoclastos en la médula ósea.^{2,3}

Los estrógenos regulan positivamente el TGF- β , inhibidor potente de la resorción ósea que actúa directamente en el OC disminuyendo su actividad y aumentando su tasa de apoptosis; también aumentan la OPG y disminuyen

RANK indirectamente por intermediarios estimulados por los estrógenos. Mientras que la IL-1 y el TNF α , incrementan RANKL, OPG y M-CSF, la PGE2 aumenta RANKL y disminuye la OPG (*Figura 3*). Hasta la fecha, no se ha demostrado que los estrógenos regulen RANK o RANKL directamente, lo que señala que inhiben la resorción ósea por pequeños cambios acumulativos en factores estrógeno-dependientes.^{2-5,7,10,13-15}

Finalmente, se ha reportado que los efectos antiapoptóticos de los estrógenos y de la testosterona sobre los OB y osteocitos puede ser mediado por una señal rápida, no genómica y no sexo-específica, a través de la unión del ligando dominante de ER α , ER β , ó AR. Acción distinta de la clásica de los receptores, que es sexo-específica, genómica y transcripcional.^{3,7,13,14,18}

PÉRDIDA ÓSEA Y ENVEJECIMIENTO

El tejido óseo tiene un proceso dinámico de crecimiento y desarrollo, desde la vida intrauterina hasta la edad adulta, en el que están implicados el control del crecimiento y morfología del hueso (modelado) y el equilibrio entre resorción y formación ósea (remodelado). El momento vital del desarrollo, en el que se llega al máximo de mineralización ósea, se alcanza en la 3ª década de la vida, a partir de la cual se inicia una pérdida progresiva, variable y dependiente de múltiples factores; por ello, es fundamental alcanzar la mayor masa ósea posible en el periodo crítico de crecimiento y desarrollo y lograr que la pendiente de pérdida de densidad ósea sea lo menos pronunciada. La edad exacta en la que se alcanza el pico de masa ósea difiere entre el esqueleto axial y el apendicular o entre hombres y mujeres. El esqueleto axial, en la mujer, parece lograr el pico de masa ósea en la segunda década de la vida, poco después de la madurez sexual, pero existe la controversia de si aumentan las dimensiones transversales en las vértebras del hombre tras haber finalizado el crecimiento longitudinal en la edad adulta. En el esqueleto apendicular se aprecian grandes diferencias con edades de pico de masa ósea que varían de los 18 a los 35 años.^{3,5,7,10,16}

El tamaño del esqueleto y la densidad mineral (DMO) son similares en ambos sexos en edad prepuberal; no obstante, entre el inicio de la adolescencia y la edad adulta la masa esquelética se duplica. La tasa de incremento de la altura y el RO son más intensas al comienzo de la pubertad, con una ganancia de masa ósea del 25% en los 2 años de mayor velocidad de crecimiento para disminuir después gradualmente. El patrón de crecimiento en ambos sexos difiere; el hombre sigue manteniendo un crecimiento prepuberal por unos dos años más que la mujer y el pico de crecimiento puberal dura cuatro, por lo que el hombre termina esta etapa con un 10% más de altura y un 25% más de masa ósea. Tras el pico de velocidad de crecimiento en ambos sexos, se llega al 90% de la estatura adulta con sólo el 57% de la densidad mineral ósea, llegando al 90% alrededor de los 18 años. No se debe olvidar que el hueso esponjoso es el más dependiente de los cambios hormonales del periodo puberal, con la participación de esteroides sexuales, la GH y su mediador, el IGF-I.^{3,5,7,16}

Como se refirió, debido al exceso de la formación y resorción ósea mínima, el esqueleto crece a una velocidad significativa durante la niñez y la adolescencia hasta alcanzar el pico de masa ósea, considerándose que para los 20 y 30 años de edad en ambos sexos la mayoría del pico de masa ósea se ha alcanzado, lo que depende de factores genéticos y ambientales. Más tarde viene un periodo de meseta, donde existe un equilibrio entre la formación y la resorción ósea; es decir, el balance óseo es igual a cero y la masa ósea permanece estable. Alrededor de la 4ª y 5ª décadas de la vida, en ambos sexos comienza una etapa de disminución continua y progresiva de la masa ósea, que dura hasta al final de la vida, en la que hay un exceso de resorción sobre la formación ósea; por ende, el balance óseo final es negativo. La velocidad de la pérdida ósea y el resultado final es distinto según el sexo. Después de ganar el pico de masa ósea cortical, hombres y mujeres tienen una pérdida progresiva debido al desequilibrio en el RO. La tasa de pérdida es lineal en ambos sexos, de 1.2% por año en el hombre y de 1 a 4% en la mujer; la gran diferencia se marca después de la menopausia cuando la velocidad aumenta con rapidez hasta 10% en los primeros 5 años. Así pues, en la mujer existe una tasa de aceleración de pérdida ósea con la menopausia, que dura cerca de 5 años, mientras que, en el hombre, la pérdida se realiza a una velocidad constante e inicia en la 5ª década de la vida; es decir, la suficiencia y deficiencia de esteroides sexuales ejercen diferentes efectos en la densidad mineral ósea y el tamaño óseo, iniciándose

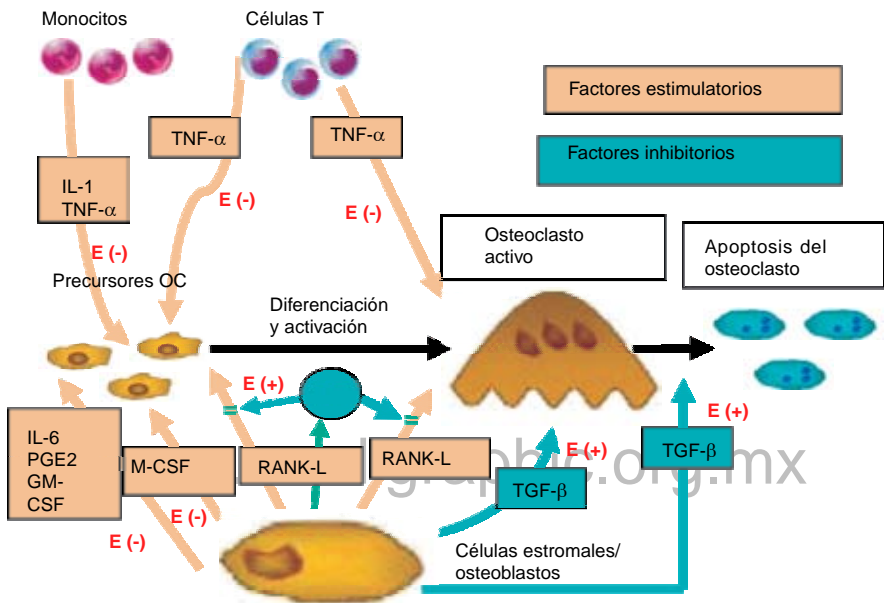


Figura 3. Efectos de los estrógenos (E) en la formación y función del OC por citocinas en médula ósea. Factores estimuladores en rosa, factores inhibidores en azul. Efecto positivo (+) Efecto negativo (-) de los E.

un desequilibrio en el RO en la mujer detrás del cese del crecimiento y consolidación que inmediatamente empeora con la menopausia.

De esta forma, la mujer sufre dos fases mayores de pérdida ósea involutiva, una etapa temprana y transitoria, fase acelerada que inicia con la menopausia, que puede prevenirse con el uso de terapia estrogénica, y una fase lenta y continua en la que la cantidad de pérdida de hueso esponjoso es del 20 al 30% y del cortical del 5 al 10%. Como se mencionó antes, el hombre no presenta el equivalente de la menopausia y por ello no tiene la fase temprana y acelerada de pérdida ósea; sin embargo, presenta una fase lenta virtualmente similar a la de la mujer, observándose una pérdida del 20-25% en hueso cortical y esponjoso.^{3,5,6-8,10,16}

Aunque la osteoporosis se considera básicamente una enfermedad propia de la mujer, el hombre igualmente presenta con el envejecimiento pérdida de la masa ósea y fragilidad para las fracturas. Si bien los niveles de esteroides sexuales disminuyen con el envejecimiento en ambos sexos, los mecanismos de disminución difieren, ya que en la mujer es causado por la deficiencia ovárica, mientras que en el hombre por el aumento progresivo de los niveles séricos de SHBG con la edad.^{3,8}

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

La meta de las terapias para la osteoporosis es inhibir la resorción del hueso, lo que se consigue reduciendo la producción y actividad del osteoclasto. Las terapias farmacéuticas comunes incluyen los estrógenos, los SERMs, los bifosfonatos y la calcitonina.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha mostrado que inhibe la pérdida y recambio del hueso y aumenta la densidad mineral ósea (BMD). El mecanismo molecular de la acción de los estrógenos en el hueso se cree que es debido a la presencia de receptores estrogénicos en éste. Su uso debe sopesar los riesgos asociados de la TRH contra los beneficios para el manejo de la osteoporosis, por lo que hoy en día se recomiendan dosis bajas, sobre todo los primeros cinco años de la menopausia, cuando existe mayor pérdida ósea.

Los SERMs ejercen un efecto estrógeno-agonista en tejidos selectivos; los más comunes son el tamoxifeno y el raloxifeno. Los mecanismos para inhibir la resorción ósea son similares con el estrógeno, bloqueando la producción de citoquinas y por ende la diferenciación osteoclástica.

Los bifosfonatos, como el alendronato y el ibandronato, ejercen su efecto inhibiendo la resorción ósea, y los estudios clínicos han demostrado que aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen el riesgo de fractura lumbar y de cadera en las mujeres postmenopáusicas.

La calcitonina, aunque fue utilizada por muchos años, actualmente no juega un papel importante en el manejo de la osteoporosis, aunque se sabe que inhibe la resorción por bloqueo de la actividad osteoclástica; también causa la pérdida de receptores de calcitonina, lo que da como resultado resistencia a la hormona. Aunque hoy en día existen un sinnúmero de terapias médicas para el

tratamiento y la prevención de la osteoporosis, no hay que olvidar que el ejercicio como caminar, correr y ejercicio aeróbico cinco veces a la semana y la dieta rica en calcio tienen gran impacto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther* 2006; 86(1): 77-91.
2. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 115-137.
3. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23(3): 279-302.
4. McNamara LM. Perspective on post-menopausal osteoporosis: establishing an interdisciplinary understanding of the sequence of events from the molecular level to whole bone fractures. *J R Soc Interface* 2010; 7(44): 353-372.
5. Lafita J. Fisiología y Fisiopatología Ósea. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26(3): 7-15.
6. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ* 2008; 32(2): 120-126.
7. Compston JE. Sex Steroids and Bone. *Physiol Rev* 2001; 81(1): 419-447.
8. Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex steroids and the male skeleton: a tale of two hormones. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(2): 89-95.
9. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl. 4: S34-S41.
10. Lerner UH. Bone Remodeling in Post-Menopausal Osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85(7): 584-595.
11. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, Del Canto PM, Blanco JL. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I. Histología y fisiología del tejido óseo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E47-51.
12. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3318-3325.
13. Krassas GE, Papadopoulou PH. Oestrogen action on bone cells. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; 2(2): 143-151.
14. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186-1194.
15. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, Bouillon R, Ohlsson C. Androgens and Bone. *Endocr Rev* 2004 25(3): 389-425.
16. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera GMA, Del Canto Pingarrón M, Blanco JL. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado óseo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E151-157.
17. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod Update* 2003; 9(3) 207-222.
18. Wierman ME. Sex steroid effects at target tissues: mechanisms of action. *Adv Physiol Educ* 2007; 31: 26-33.