



## Relación que las hormonas sexuales y la densidad mineral ósea tienen con el tejido adiposo del hombre

José Ángel Villarreal Avendaño,\* Estefani Paulina Díaz Damas,\* Lourdes Basurto Acevedo,\*\* Renata Saucedo García,\*\* Sara Vega García,\*\* Nydia Córdova Pérez,\*\* Sandra Campos León,\*\* Ana Laura Vázquez,\*\* Alberto Rocha,\*\* Marcelino Hernández Valencia,\*\* Arturo Zárate Treviño\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** analizar cómo se asocian las concentraciones circulantes de las hormonas sexuales (estradiol y testosterona), el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea con el tejido adiposo del hombre.

**Pacientes y métodos:** se estudiaron 105 hombres sin enfermedad crónica (mayores de 55 años), a los que se les midió el peso, la talla y el índice de masa corporal; las concentraciones de estradiol y testosterona en suero se determinaron por radioinmunoanálisis (RIA) y la densidad mineral ósea en la región lumbar y el cuello femoral se determinó mediante absorciometría de doble fotón.

**Resultados:** de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 47.5% de los participantes tenía densidad mineral ósea normal; 40.1%, osteopenia, y 12.4%, diagnóstico de osteoporosis; 50.5% de los participantes tenía peso normal y el resto, sobrepeso y obesidad. Los pacientes con osteopenia y osteoporosis tuvieron un menor índice de masa corporal en comparación con los participantes con densidad mineral ósea normal. La densidad mineral ósea se correlacionó significativamente con la concentración de estradiol ( $r = 0.262, p < 0.001$ ) y con el índice de masa corporal ( $r = 0.341, p = 0.007$ ).

**Conclusión:** los resultados indican que los pacientes con osteoporosis y osteopenia tienen un índice de masa corporal inferior y concentraciones más reducidas de estradiol en comparación con los sujetos sanos. Lo anterior sugiere la importancia del tejido adiposo en la aromatización de andrógenos en estrógenos, hormonas esenciales en el metabolismo óseo.

**Palabras clave:** densidad mineral ósea, estrógenos, andrógenos, obesidad, índice de masa corporal.

### ABSTRACT

**Objective:** To determine the relationship among serum sex hormone levels (estradiol and testosterone), body mass index (BMI), and bone mineral density (BMD) in elderly men.

**Patients and methods:** Cross-sectional study was done including 105 men without associated diseases, aged 55 years and over. Height, weight and BMI were obtained; estradiol and testosterone levels were estimated by radioimmunoassay. BMD at lumbar spine and femoral neck was measured using dual energy X-ray absorptiometry.

**Results:** According to WHO criteria, 47.5% of participants had normal BMD, 40.1%, osteopenia and 12.4%, osteoporosis; 50.4% of participants had normal weight and the rest, overweight and obesity. Patients with osteopenia and osteoporosis had a lower BMI compared to participants with normal BMD. BMD was associated with estradiol levels ( $r = 0.262, p < 0.001$ ) and with BMI ( $r = 0.341, p = 0.007$ ).

**Conclusion:** The results indicate that patients with osteoporosis and osteopenia have a lower BMI and reduced concentrations of estradiol compared to health subjects. This suggests the importance of adipose tissue in the aromatization of androgens into estrogens, hormones that are essential in bone metabolism.

**Key words:** bone mineral density, estradiol, testosterone, obesity, body mass index.

\* Licenciatura de Medicina, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

\*\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dra. Lourdes Basurto Acevedo. Correo electrónico: lbasurtoa@yahoo.com

Recibido: noviembre, 2011. Aceptado: enero, 2012.

Este artículo debe citarse como: Villarreal-Avendaño JA, Díaz-Damas EP, Basurto-Acevedo L, Saucedo-García R y col. Relación que las hormonas sexuales y la densidad mineral ósea tienen con el tejido adiposo del hombre. Rev Mex Reprod 2012;4(4):159-163.

**L**a osteoporosis es una enfermedad que afecta a hombres y a mujeres; a pesar de que su estudio se ha enfocado principalmente a la de la mujer; en el hombre también representa un problema de salud. Se calcula que en los hombres de edad avanzada se reduce la densidad mineral ósea a una velocidad de 1% por cada año que transcurre, y uno de cada ocho hombres mayores de 50 años experimentará durante su vida una fractura relacionada con osteoporosis.<sup>1,2</sup>

La pérdida de densidad mineral ósea en la mujer se atribuye principalmente al déficit estrogénico de la etapa

posmenopáusica. El deterioro óseo en el hombre también se ha relacionado con la declinación de la testosterona.<sup>2,3</sup> Ésta, que es el principal andrógeno circulante, a través de un proceso de aromatización se transforma en estrógenos en los tejidos periféricos, como el adiposo e –incluso– el óseo.<sup>4,5</sup> Ambas hormonas, estradiol y testosterona, desempeñan una función decisiva en la regulación del crecimiento y del metabolismo óseo. Se ha observado que las concentraciones séricas biodisponibles de estas dos hormonas disminuyen en el hombre senescente, lo cual se ha relacionado con disminución de la densidad mineral ósea; recientemente se aceptó que la concentración de estradiol en el hombre también es predictor de osteoporosis.<sup>6,7</sup>

Desde hace largo tiempo se ha observado la relación que existe entre el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea, de ahí que el peso corporal bajo se considere un factor de riesgo de osteoporosis.<sup>8</sup> Se ha señalado, además de la acción de las fuerzas mecánicas, que otra posible explicación es la acción de la aromatasa en el tejido adiposo, que es el sitio de su mayor expresión.<sup>9</sup> Estas observaciones se han estudiado principalmente en la población femenina, por lo que aún se necesitan en la población masculina.

El objetivo de este estudio fue analizar en el hombre senescente cómo se asocian las concentraciones circulantes de las hormonas sexuales (estradiol y testosterona) con el índice de masa corporal y la densidad mineral ósea.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo en el que se seleccionaron 105 hombres, con edad mayor o igual a 55 años y sin antecedentes de enfermedades crónicas o enfermedad metabólica ósea. Tampoco se incluyeron participantes con antecedentes de alcoholismo o tabaquismo activo. Los participantes se sometieron a un examen clínico, que incluyó medición de peso y de la talla corporal, lo que se realizó sin calzado y con ropa ligera; se utilizaron una báscula Bame, con precisión de 0.5 kg, y un estadiómetro con precisión de 0.5 cm. El IMC se calculó dividiendo el peso (en kg) entre el cuadrado de la estatura (en m<sup>2</sup>). Para este estudio el IMC se definió así: normal: menor de 25, sobrepeso: de 25 a 29.9, obesidad: mayor o igual a 30.

## Determinaciones hormonales

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron de la región antecubital, entre las 8:00 y las 9:00 a.m., después de un ayuno de ocho horas. Las muestras se centrifugaron a 2,000 rpm durante 15 minutos para separar el suero y preparar fracciones de 500 µL, que se mantuvieron en congelación (a -70°C) hasta la realización de los ensayos. El estradiol y la testosterona se midieron por RIA de fase sólida, para lo cual se utilizaron estuches comerciales de Diagnostic Products Co. (Los Ángeles, CA, Estados Unidos). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron, respectivamente, de 7.3 y 7% para la testosterona, con sensibilidad analítica de 4 ng/dL; para el estradiol fueron de 4 y 8.6%, respectivamente, y la sensibilidad del ensayo fue de 10 pg/mL.

## Densidad mineral ósea

Se obtuvo en la región lumbar y en el cuello femoral mediante absorciometría de doble fotón (DEXA), para lo cual se utilizó un densitómetro Lunar DPX (GE Lunar Corporation, Madison, Wisconsin, EUA). Las mediciones de densidad mineral ósea de cada paciente fueron realizadas, con la misma máquina, por el mismo operador. La densidad mineral ósea se expresó en términos absolutos, utilizando una escala de desviación estándar del promedio de la densidad mineral ósea de los adultos jóvenes (la escala T), con valores de referencia obtenidos del protocolo del instrumento de medición.

## Análisis estadístico

Se muestra la media de los datos ± desviación estándar (DE). Las correlaciones entre las hormonas y la densidad mineral ósea se efectuaron con la prueba de correlación de Pearson. Para establecer las diferencias entre pacientes con densidad mineral ósea normal, osteopenia y osteoporosis se utilizó la prueba de ANOVA. El valor se consideró significativo cuando *p* era menor de 0.05. Todo el análisis estadístico se efectuó con el programa de cómputo SPSS, versión 12.0.

Este estudio se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los voluntarios

fueron completamente informados, por lo que firmaron la correspondiente carta de consentimiento.

## RESULTADOS

La edad promedio de los participantes fue de  $62 \pm 8$  años y el IMC fue de  $27.4 \pm 3.4$ ; 50.5% tenía peso normal; 30.5%, sobrepeso, y 19%, obesidad. La concentración promedio de estradiol fue de  $27.8 \pm 10.4$  pg/mL y la de testosterona total fue de  $504 \pm 169$  ng/dL. De acuerdo con los criterios de la OMS, 47.5% de los participantes tenía densidad mineral ósea normal; 40.1%, osteopenia, y 12.4%, diagnóstico de osteoporosis.

La relación del estradiol con la densidad mineral ósea de la región lumbar fue  $r = 0.190, p < 0.05$  y con la densidad mineral ósea de la región femoral fue  $r = 0.262, p < 0.001$  (Figura 1). Las concentraciones de estradiol en los pacientes con densidad mineral ósea normal fueron mayores que las de los sujetos con osteopenia y osteoporosis ( $30.03 \pm 10.6$  pg/mL,  $27.2 \pm 9.6$  pg/mL y  $21.9 \pm 10.6$  pg/mL, respectivamente,  $p < 0.05$ ).

La densidad mineral ósea de la región femoral se correlacionó significativamente con el índice de masa

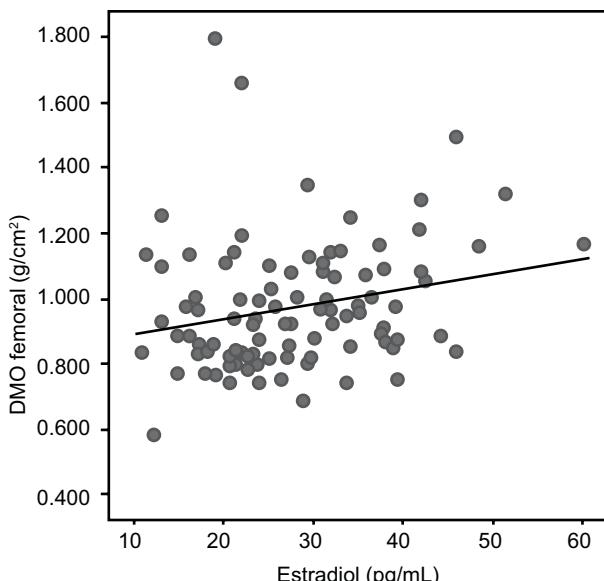
corporal ( $r = 0.341, p = 0.007$ ). Además, el índice de masa corporal se correlacionó en forma inversa con la testosterona ( $r = -0.286, p = 0.002$ ) y en forma directa y límitrofe con el estradiol ( $r = 0.145, p = 0.052$ ). No obstante (tal como se observa en la Figura 2), los pacientes con diagnóstico de osteopenia y osteoporosis tuvieron un índice de masa corporal menor que el de los participantes con densidad mineral ósea normal ( $26.7 \pm 3.43$ ,  $26.4 \pm 3.24$  y  $29.0 \pm 3.45$ , respectivamente).

## DISCUSIÓN

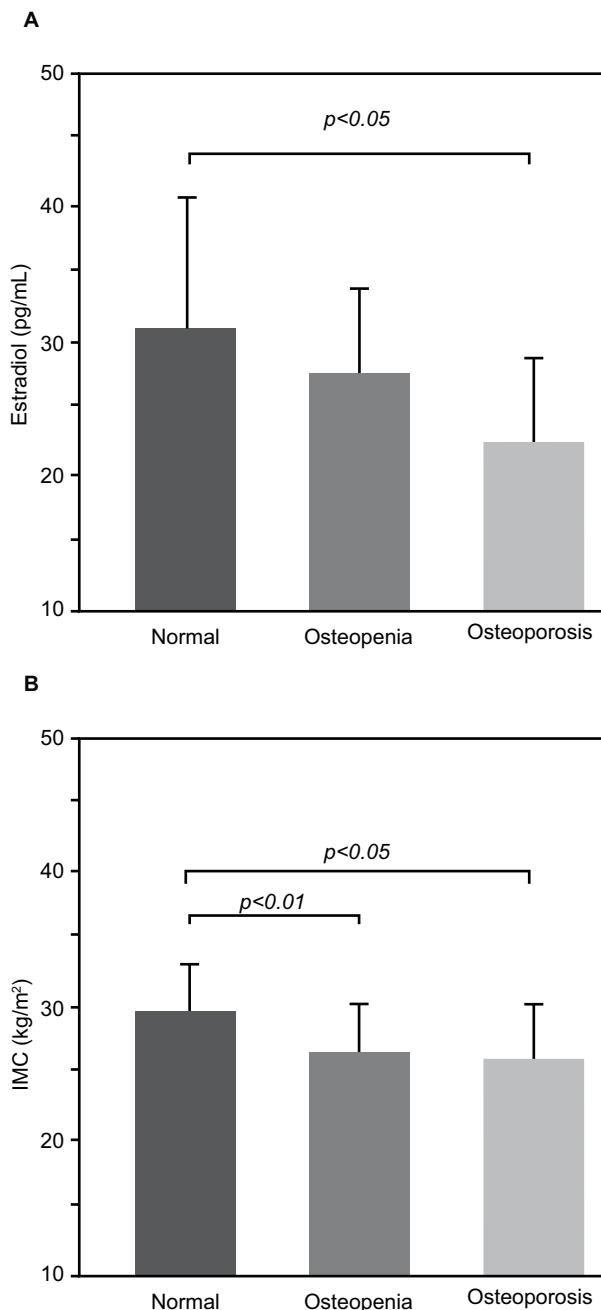
En este estudio, realizado en hombres senescentes, se confirma la relación que existe entre las hormonas sexuales y la densidad mineral ósea, así como la asociación entre ésta y el índice de masa corporal. Diversos factores se han relacionado con la osteoporosis masculina, como la herencia, la actividad física, la composición corporal y el metabolismo de calcio y vitamina D, entre otros.<sup>10</sup> Además de éstos, existe un importante potencial de influencia por parte de las hormonas sexuales, ya que se ha observado una relación positiva entre la densidad mineral ósea y las concentraciones de testosterona y estradiol.<sup>11</sup>

Los hombres de edad avanzada con déficit de testosterona o estradiol tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis.<sup>12</sup> Anteriormente se consideraba que los andrógenos ejercían el efecto más importante en el metabolismo óseo; sin embargo, en la actualidad existen bastantes evidencias de que los estrógenos también tienen una función importante en la fisiología ósea masculina.<sup>13</sup> Una de estas evidencias es que algunas alteraciones genéticas en el hombre, como la ausencia del receptor de estrógeno-alfa o de la enzima aromatasa, ocasionan osteopenia y osteoporosis.<sup>14-16</sup> Se ha demostrado, además, que el estradiol ejerce un efecto inhibitorio en la actividad osteoclastica y, por consiguiente, en la resorción ósea.<sup>17</sup>

En este trabajo se encontró también que el índice de masa corporal se relaciona inversamente con la testosterona y directamente con el estradiol; esto sugiere que un aumento de la grasa corporal incrementa la conversión de testosterona en estrógenos. La enzima encargada de esta conversión es la aromatasa,<sup>5</sup> que se expresa también en las regiones extraglandulares, como la placenta, el cerebro, el hueso y el tejido adiposo.<sup>18</sup> El tejido adiposo,



**Figura 1.** Correlación directa entre la densidad mineral ósea de la región femoral y las concentraciones séricas de estradiol.  $r = 0.262; p < 0.01$ .



**Figura 2.** A. Concentraciones promedio de estradiol de los participantes con densidad mineral ósea normal, los osteopénicos y los osteoporóticos; se aprecia un incremento significativo en el primer grupo de participantes. B. El grupo de pacientes con osteoporosis tiene un índice de masa corporal más reducido que el de los participantes sanos.

principalmente localizado a nivel subcutáneo abdominal, es uno de los sitios donde ocurre la mayor parte de este proceso enzimático.<sup>19</sup> La cantidad de estradiol sintetizada de esta manera, en el tejido periférico, ejerce una gran influencia biológica local y general. Actualmente se sabe que la aromatización periférica de precursores androgénicos en estradiol determina las concentraciones constantes de esta hormona en el hombre de edad avanzada.<sup>20</sup>

En diferentes estudios se ha reconocido la relación positiva que existe entre el índice de masa corporal y la densidad minera ósea, así como un riesgo mayor de fracturas en personas con un índice de masa corporal por debajo de lo normal.<sup>7,9</sup> En el presente estudio se utilizó el índice de masa corporal como recurso de medición, y aunque no es el mejor indicador para determinar la cantidad de tejido adiposo, sí se considera un marcador aceptable.

Los datos anteriores nos indican qué importante es el tejido adiposo en la producción de estradiol y en el metabolismo óseo y concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio, el cual demostró que los hombres con índice de masa corporal menor muestran una mayor desmineralización ósea.

## CONCLUSIÓN

Se observó que los pacientes con osteoporosis y osteopenia tienen un índice de masa corporal disminuido y concentraciones de estradiol bajas en comparación con los sujetos sanos, lo cual señala la importancia del tejido adiposo en la conversión de andrógenos en estrógenos, ya que estas hormonas son esenciales en el metabolismo óseo.

## Agradecimientos

A la Academia Mexicana de Ciencias le agradecemos la beca otorgada a los alumnos de la carrera de Medicina de la Universidad de Sonora.

## REFERENCIAS

1. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008;29:441-464.

2. Tuck SP, Datta HK. Osteoporosis in the aging male: treatment options. *Clin Interv Aging* 2007;2(4):521-536.
3. Madeo B, Zirilli L, Caffagni G, Diazzi C, et al. The osteoporotic male: overlooked and undermanaged? *Clin Interv Aging* 2007;2(3):305-312.
4. Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids* 2009;74(3):296-305.
5. Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP. Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):5898-5907.
6. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23(3):279-302.
7. Gennari L, Merlotti D, Martini G, Gonnelli S, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5327-5333.
8. Zillikens MC, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Berends AL, et al. The role of body mass index, insulin, and adiponectin in the relation between fat distribution and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2010;86(2):116-125.
9. Hernández JL, Garcés CM, Sumillera M, Fernández-Aldasoro EV, et al. Aromatase expression in osteoarthritic and osteoporotic bone. *Arthritis Rheum* 2008;58(6):1696-1700.
10. Makovey J, Naganathan V, Sambrook P. Gender differences in relationships between body composition components their distribution and bone mineral density: a cross- sectional opposite sex twin study. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1495-1505.
11. Araujo AB, Travison TG, Leder BZ, McKinlay JB. Correlations between serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin and bone mineral density in a diverse sample of men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(6):2135-2141.
12. Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(10):3908-3915.
13. Orwoll E. Men bone and estrogen: unresolved issues. *Osteoporos Int* 2003;14(2):93-98.
14. Merlotti D, Gennari L, Stolakis K, Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos* 2011;2011:230671.
15. Vandenput L, Ohlsson C. Estrogens as regulators of bone health in men. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(8):437-443.
16. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1443-1450.
17. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 2008;168(1):47-54.
18. Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis-some new perspectives. *Endocrinology* 2001;142(11):4589-4594.
19. Zhao H, Tian Z, Hao J, Chen B. Extragonadal aromatization increases with time after ovariectomy in rats. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:6.
20. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, et al. Estradiol and metabolic syndrome in older Italian men: The InCHIANTI Study. *J Androl* 2010;31(2):155-162.