

FACTORES PREDICTIVOS DE OSTEOPOROSIS DENSITOMÉTRICA EN VARONES SANOS DE EDAD AVANZADA

G. MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA^a, M. DÍAZ-CURIEL^b
Y F. HAWKINS CARRANZA^a

^aHOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

^bFUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ. MADRID.

La osteoporosis masculina es un problema clínicamente significativo, aunque los factores predictivos de baja masa ósea no son bien conocidos. Nuestro objetivo fue conocer la prevalencia de osteoporosis densitométrica en varones sanos de edad avanzada, caracterizar el remodelado óseo en estos sujetos e investigar la capacidad predictiva de distintos parámetros antropométricos y hormonales para identificar a los sujetos con baja masa ósea (osteoporosis). Cien voluntarios mayores de 55 años fueron evaluados transversalmente. Se midió la densidad mineral ósea mediante absorciometría con doble haz de rayos X en columna lumbar y cadera y se evaluaron los siguientes parámetros antropométricos: peso, talla, índice de masa corporal, índice cintura-cadera y volumen testicular. Los parámetros hormonales evaluados fueron testosterona total, libre y bio-disponible, estradiol, SHBG, IGF-1, IGFBP-1, iPTH y 1,25 vitamina D₃. Los marcadores del *turnover* óseo que se midieron fueron osteocalcina y telopeptido carboxiterminal del colágeno I en suero (ICTP). Un sujeto fue excluido por hipogonadismo primario. El 28,2% presentaban criterios densitométricos de osteoporosis (*T-score* lumbar y/o femoral < -2,5). Con la edad se produce un descenso significativo en los niveles de testosterona biodisponible e IGF-1, con un aumento paralelo de la IGFBP-1. En el 25% de los sujetos los niveles de osteocalcina estaban disminuidos, y el 8% presentaban hiperparatiroidismo secundario. El remodelado óseo se mantiene estable hasta la 6.^a década en que se acelera a expensas de un aumento en la resorción ósea, como indica la correlación positiva entre ICTP y edad. Los factores predictivos de baja masa ósea fueron el peso corporal, y los niveles de SHBG e iPTH: peso (*odds ratio*, OR = 0,92, intervalo de confianza al 95%, 95% CI = 0,87-0,98), SHBG (OR = 1,03; 95% CI = 1,005-1,065), iPTH (OR = 1,04; 95% CI = 1,009-1,089). La sensibilidad del modelo para identificar a los sujetos con criterios densitométricos de osteoporosis es del 73%.

Masculine osteoporosis is a clinically significant problem, although the predictive factors of low bone mass are not well known. Our objective was to know the prevalence of densitometric osteoporosis in healthy elderly males, characterize bone remodeling in these subjects and investigate the predictive capacity of different anthropometrics and hormonal parameters to identify low bone mass subjects (osteoporosis). One hundred volunteers > 55 years were evaluated cross-sectionally. Bone mineral density (BMD) was measured by DXA in lumbar spine and hip and the following anthropometrics parameters were measured: weight, height, BMI, waist-hip index and testicular volume. The hormonal parameters evaluated were total free and bioavailable testosterone, estradiol, SHBG, IGF-1, IGFBP-1, iPTH and 1.25 vitamin D3. The bone turnover markers that were measured were C-terminal telopeptide of type I collagen in serum (ICTP). One subject was excluded due to primary hypogonadism. A total of 28.2% presented densitometric criteria of osteoporosis (spinal and/or femoral *T-score* < -2.5). With age, a significant decrease occurs in bioavailable testosterone and IGF-1 levels, with a parallel increase of IGFBP-1. In 25% of the subjects, the osteocalcin levels were decreased and 8% presented secondary hyperparathyroidism. Bone remodeling remains stable until the 6th decade in which it accelerates at the expense of an increase in bone resorption, as indicated by the positive correlation between ICTP and age. The predictive factors of low bone mass were body weight and SHBG and iPTH levels: weight (Odds ratio, OR = 0.92, 95% confidence interval, 95% CI = 0.87-0.98), SHBG (OR = 1.03; 95% CI = 1.005-1.065), iPTH (OR = 1.04; 95% CI = 1.009-1.089). The model sensitivity to identify the subjects with densitometric criteria of osteoporosis is 73%.

KEY WORDS: osteoporosis, men, SHBG, PTH

PALABRAS CLAVE: osteoporosis, varones, SHBG, PTH

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis constituye un problema de salud creciente en una sociedad envejecida como la nuestra. Así, de 1,7 millones de fracturas de cadera que se produjeron en 1990 a nivel mundial, se estima que se puedan convertir en 6,3 millones en el 2050. De ellas, aproximadamente la tercera parte ocurrirán en varones. Sin embargo, la morbilidad de la fractura de cadera es tres veces mayor en el sexo

masculino¹. Aunque se han conseguido notables avances en el conocimiento de la patogenia y el tratamiento de esta enfermedad en los últimos años, los estudios se han centrado fundamentalmente en la osteoporosis posmenopáusica. Por otra parte, la medicina preventiva en el varón anciano se ha centrado tradicionalmente en problemas como el cáncer de próstata o colon, mientras que la posibilidad de una pérdida acelerada de masa ósea y la aparición de fracturas, no es habitualmente considerada². Como resultado de lo anterior, existe mucha menos información disponible sobre la osteoporosis masculina en aspectos tan relevantes como cuáles deben ser los criterios diagnósticos de osteoporosis, o el papel que desempeñan en la patogenia de la enfermedad determinados factores hormonales cuyos niveles se ven

modificados con el envejecimiento (esteroideos sexuales, GH/IGF-1, PTH y vitamina D) entre otros.

Por este motivo, los objetivos del presente estudio fueron:

1. Conocer la prevalencia de osteoporosis densitométrica en una muestra de varones españoles mayores de 55 años aparentemente sanos.
2. Estudiar el remodelado óseo en estos sujetos y su relación con la masa ósea.
3. Analizar las diferencias encontradas entre varones osteoporóticos y no osteoporóticos respecto a factores antropométricos, hormonales y de remodelado óseo.
4. Establecer un modelo matemático que permita estimar el nivel de masa ósea a partir de la edad, y los parámetros antropométricos y hormonales evaluados.

Correspondencia: G. Martínez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid.
Correo electrónico: fhawkins.hdoc@salud.madrid.org
gmartinez.hdoc@salud.madrid.org

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se realizó en dos centros, el Hospital Universitario 12 de Octubre y la Fundación Jiménez Díaz de Madrid. Entre los trabajadores de ambos centros y los acompañantes masculinos de mujeres que acudían a consultas externas se reclutaron 100 varones. Los criterios de inclusión eran raza blanca, edad mayor o igual a 55 años y relativo buen estado de salud. Fueron excluidos aquellos individuos que en una encuesta preliminar referían antecedentes de hipogonadismo primario o secundario, o que hubiesen realizado tratamiento actual o pasado con andrógenos, o con fármacos que pudieran interferir en el metabolismo del calcio (calcio, corticoides, tiroxina, esteroides anabolizantes, calcitonina, bifosfonatos o vitamina D). Todos los individuos fueron informados de la finalidad y procedimientos del estudio mediante consentimiento informado. El estudio fue aprobado por los Comités Éticos de ambos centros. Se recogió en todos los sujetos peso, talla, índice de masa corporal (IMC), volumen testicular e índice cintura-cadera. Se realizó extracción de sangre venosa en ayunas (entre 8:00 y 9:00 am) para las siguientes determinaciones: bioquímica plasmática básica (incluyendo albúmina, calcio, fósforo, creatinina y fosfatasa alcalina total) por autoanalizador (Technicon Dax System, Technicon). Además, se midieron los siguientes parámetros hormonales y del remodelado óseo:

ESTEROIDES SEXUALES, IGF-1 Y GLOBULINAS TRANSPORTADORAS

Testosterona total

Se determinó mediante radioinmunoanálisis (RIA) (*Diagnostic Product Corporation*, Los Ángeles, California, EE.UU.), siendo los valores de referencia en varones adultos sanos 400-1.000 ng/dl. El coeficiente de variación (CV) intraensayo es < 9,4%, y el CV interensayo < 10%.

Globulina ligadora de esteroides sexuales (sex hormone binding globulin, [SHBG])

Se midió mediante RIA (¹²⁵I-SBP Coatris, Biomerieux). El CV intraensayo es del 4%, y el CV interensayo del 5%. Los valores de referencia en varones adultos sanos están entre 16 y 36 nmol/l.

Testosterona libre y testosterona biodisponible

Los niveles de testosterona libre y de testosterona biodisponible (ligada) se calcularon a partir de las concentraciones de albúmina, testosterona total y SHBG, según un modelo de acción de masas similar al propuesto por Vermeulen³. Los sujetos que tenían una testosterona total inferior a 300 ng/dl o una testosterona libre inferior a 3 ng/dl se consideraron hipogonadales.

Estradiol

Los niveles de estradiol se determinaron mediante un enzimoinmunoensayo (ELISA), (*Enzymun-Test Oestradiol, Boehringer Mannheim Immunodiagnosis*). Los valores de referencia en varones son 10-50 pg/ml, y el CV interensayo del 10%.

IGF-I/IGFBP-1

Los niveles de IGF-I en suero se determinaron mediante RIA, utilizando des(1-3)IGF-I marcado como radioligando. Previamente se procedió a separar los IGF de sus proteínas ligadoras (IGFBP) mediante extracción con etanol. Los niveles de IGF-I son dependientes de la edad. El IGFBP-1 se determinó mediante RIA. La sensibilidad del método es de 3 µg/l, y la precisión intra e interensayo del 3% y el 11%, respectivamente. La reactividad cruzada con otras IFGBP (tipo 2 y 3) es del 0,5% y el 0,05%, respectivamente.

HORMONAS CALCIOTROPAS

Parathormona intacta (iPTH)

Fue medida por técnica IRMA tipo «sándwich» (*Nichols Institute of Diagnosis*, CA, EE.UU.). Los valores de referencia son 12-55 ng/l; el CV intraensayo es del 4,1%, y el CV interensayo del 6,8%.

1,25 dihidroxivitamina D₃ (calcitriol)

Se determinó mediante RIA (Incstar Corp, Stillwater, MN, EE.UU.). Los valores de

referencia son 16,8 a 50,4 ng/l. Los CV intra e interensayo son del 5% y del 11%, respectivamente.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL REMODELADO ÓSEO

Osteocalcina (BGP)

Fue determinada mediante RIA (Incstar Corp, Stillwater, MN, EE.UU.). Los valores de referencia son 1,8-6,6 µg/l, y la sensibilidad del método es de 0,4 µg/l.

Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP)

Se determinó por método RIA competitivo, (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia). El coeficiente de variación intraensayo oscila entre el 3% y el 6%, y el coeficiente de variación interensayo entre el 4% y el 8%. Los valores de referencia obtenidos en adultos sanos de 30 a 60 años son de 1,8 a 5,0 µg/l. La sensibilidad del método es de 0,34 µg/l.

Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea (DMO) (g/cm²) se midió por técnica absorciometría con doble haz de rayos X (DXA) (QDR 1.000/w, Hologic, MA, EE.UU.) en columna lumbar (L2-L4), y en región femoral: cuello femoral, región trocantérica e intertrocantérica, triángulo de Ward y fémur total. La precisión *in vivo* es del 1% para proyección lumbar anteroposterior (AP) y del 1,7% para el cuello femoral. El CV intermáquina es del 0,46% y el CV interobservador de 0,99%. Para cada medición de DMO se calculó la *T-score* utilizando los valores publicados de normalidad de la población española⁴. Los sujetos fueron divididos en dos grupos atendiendo a la presencia o no de criterios densitométricos de osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS; se consideró que existía osteoporosis en los sujetos que presentaban una *T-score* < -2,5 desviaciones estándar (DE) a nivel lumbar y/o femoral.

Análisis estadístico

Para cada grupo (osteoporóticos y no osteoporóticos) se calcularon media y DE de las variables cuantitativas. Para las cualitativas (alcohol y tabaco) se utilizaron porcentajes. Las correlaciones entre las distintas variables se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Pearson, dado que se distribuían de forma continua. Para las comparaciones entre grupos se utilizó la «t» de Student para muestras independientes. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 . Para analizar la asociación de las distintas variables antropométricas y hormonales con la presencia o no de osteoporosis se utilizó el análisis de regresión logística múltiple. En este tipo de análisis de regresión, la ecuación del modelo es:

$$P = 1 / 1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + \dots + b_k X_k)}$$

siendo b_1, b_2, \dots, b_k los coeficientes de regresión, X_1, X_2, \dots, X_k las variables predictivas independientes, e es la base del logaritmo natural, y P es la probabilidad individual de pertenencia al grupo osteoporótico (rango 0-1). El valor óptimo de la probabilidad, es decir, el punto de corte con óptima sensibilidad y especificidad para identificar a los sujetos osteoporóticos se obtuvo mediante análisis de la curva ROC. Para las variables cuantitativas el valor e^b es el *odds ratio* (OR), es decir, es un indicador de riesgo asociado al cambio en una unidad de medida de esa variable. Para cada OR se calculó el intervalo de confianza al 95%. Se utilizó para todos los análisis el programa SPSS 10.0 (SPSS Ltd, Chicago, EE.UU.).

RESULTADOS

Un sujeto presentaba datos hormonales compatibles con hipogonadismo (niveles de testosterona total < 300 ng/dl, y testosterona libre < 3 ng/dl), por lo que fue excluido del análisis. El resto de los sujetos presentaban concentraciones de testosterona total, libre, y ligada dentro de los límites normales. El 53,5% de los sujetos presentaban niveles aumentados de SHBG (> 36 nmol/l), mientras que un 2% presentaban niveles inferiores a 16 nmol/l.

Tabla 1
Edad, parámetros antropométricos y densidad mineral ósea en sujetos normales y osteoporóticos

	Normales (n = 71)	Osteoporóticos (n = 28)	p
Edad (años)	67,3 ± 7,9	69,7 ± 7,7	ns
Peso (kg)	74,1 ± 10,4	65,5 ± 11,1	p < 0,001
Altura (cm)	165,5 ± 6,8	162,3 ± 7,5	ns
IMC (kg/m ²)	27,0 ± 3,2	24,7 ± 3,9	p < 0,01
Índice cintura/cadera	0,94 ± 0,05	0,93 ± 0,06	ns
Volumen testicular (cc)	20,3 ± 6,4	19,3 ± 5,6	ns
DMO lumbar (g/cm ²)	0,978 ± 0,151	0,774 ± 0,110	p < 0,001
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,777 ± 0,120	0,589 ± 0,084	p < 0,001
DMO trocantárea (g/cm ²)	0,692 ± 0,106	0,560 ± 0,072	p < 0,001
DMO intertrocantárea (g/cm ²)	1,068 ± 0,154	0,854 ± 0,115	p < 0,001
DMO Tr. Ward (g/cm ²)	0,525 ± 0,123	0,347 ± 0,085	p < 0,001
DMO femoral total (g/cm ²)	0,912 ± 0,130	0,727 ± 0,091	p < 0,001

DMO: densidad mineral ósea; IMC: índice de masa corporal.

El 8% de los sujetos presentaban hiperparatiroidismo (iPTH > 59 ng/l), pero descartamos el hiperparatiroidismo primario en base a calcemias dentro de límites normales. El 3% presentaban niveles discretamente disminuidos de 1,25 dihidroxivitamina D. Ningún sujeto presentaba niveles elevados de osteocalcina, aunque el 25% estaban por debajo de los límites normales. El ICTP estaba aumentado en el 9% de los sujetos.

Veintiocho sujetos (28,2%) presentaban osteoporosis densitométrica, de los cuales 24 (24,2%) presentaban osteoporosis femoral y 12 (12,1%) presentaban osteoporosis lumbar. Las características basales de la muestra estudiada se resumen en las ta-

blas 1 y 2. Los osteoporóticos tenían menor peso e IMC que los normales, y niveles más altos de iPTH y SHBG. No existían diferencias significativas en los niveles de andrógenos, estradiol, IGF-1, vitamina D, fosfatasa alcalina, osteocalcina o ICTP. El porcentaje de sujetos fumadores o bebedores no era significativamente diferente en ambos grupos.

RELACIÓN ENTRE EDAD Y MASA ÓSEA

En nuestra muestra no observamos correlación de la DMO lumbar con la edad. En la región femoral existía correlación ne-

Tabla 2
Parámetros hormonales y bioquímicos en sujetos normales y osteoporóticos

	Normales (n = 71)	Osteoporóticos (n = 28)	p
TT (ng/dl)	555,1 ± 177,2	604,5 ± 166,4	ns
FT (ng/dl)	10,1 ± 2,3	9,2 ± 2,5	ns
BT (ng/dl)	267,3 ± 65,3	243 ± 63,5	ns
Estradiol (pg/ml)	26,2 ± 4,5	25,1 ± 0,5	ns
SHBG (nmol/l)	38,6 ± 18,9	53,0 ± 15,7	p < 0,001
Calcio (mg/dl)	9,2 ± 0,4	9,3 ± 0,4	ns
Fósforo (mg/dl)	3,1 ± 0,4	3,0 ± 0,5	ns
Fosfatasa alcalina (UI/l)	75,2 ± 43,7	76,5 ± 18,9	ns
IGFBP-1 (μg/l)	44,7 ± 23,7	53,2 ± 19,6	ns
IGF-I (μg/l)	130,0 ± 44,2	123,3 ± 49,6	ns
iPTH (ng/l)	35,6 ± 14,0	42,9 ± 13,4	p < 0,05
1,25 vitamina D ₃ (ng/l)	29,7 ± 8,7	29,7 ± 9,4	ns
Osteocalcina (μg/l)	2,6 ± 1,1	2,5 ± 1,1	ns
ICTP (μg/l)	2,8 ± 1,3	3,3 ± 1,9	ns

TT: testosterona total; FT: testosterona libre; BT: testosterona biodisponible (ligada); SHBG: sex hormone binding globulin; ICTP: telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I; iPTH: parathormona intacta.

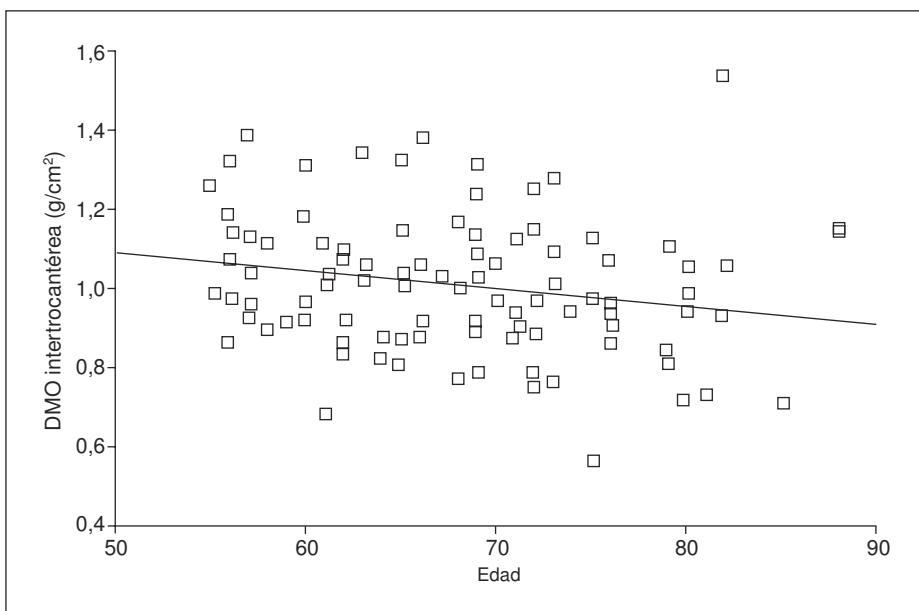


Fig. 1. Correlación edad-DMO intertrocantérica (ver texto)

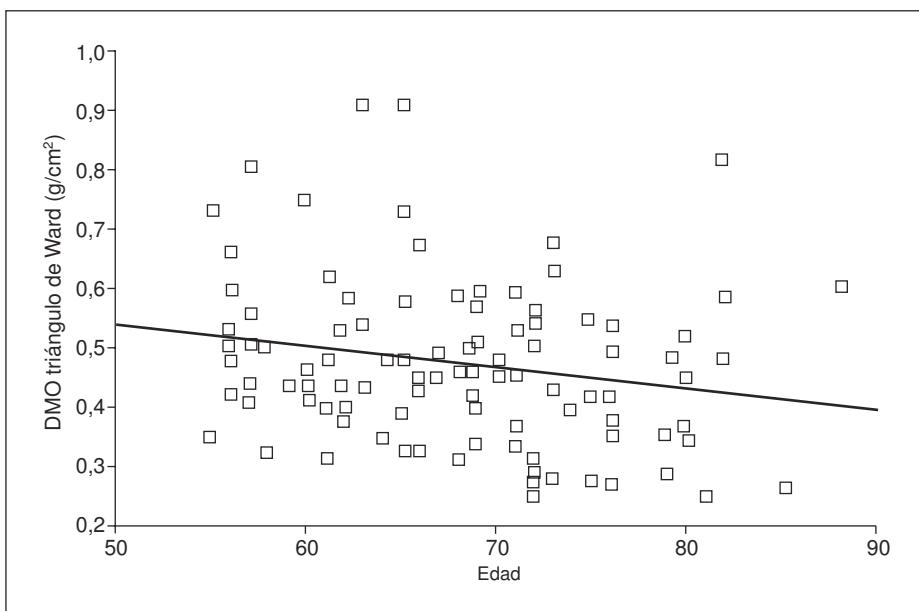


Fig 2. Correlación edad-DMO triángulo de Ward.

gativa de la edad con la DMO intertrocantérica (fig. 1) ($r = -0,208$, $p < 0,05$) y con la DMO del triángulo de Ward ($r = -0,212$, $p < 0,05$), (fig. 2). No se observó correlación significativa de la edad con las otras localizaciones femorales.

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS HORMONALES Y DEL REMODELADO ÓSEO CON LA EDAD

En los sujetos estudiados se observa una disminución significativa con la edad de

los niveles de testosterona biodisponible ($r = -0,246$, $p < 0,05$), sin modificación significativa de los niveles de testosterona total, testosterona libre, estradiol o SHBG (fig. 3). Los niveles de IGF-1 disminuyen con la edad de forma significativa ($r = -0,323$, $p < 0,01$) al tiempo que aumenta su globulina transportadora, IGFBP-1 ($r = 0,337$, $p < 0,01$), (fig. 4). El ICTP aumenta con la edad ($r = 0,259$, $p < 0,05$) mientras los niveles de osteocalcina, iPTH, y 1,25 (OH)₂ vitamina D₃ no se modifican de forma significativa. El análisis de los niveles de ICTP por cuartiles de edad

demuestra que el incremento se produce a partir de los 69 años (tercer cuartil) (fig. 5). Existe correlación positiva entre testosterona biodisponible y osteocalcina ($r = 0,238$, $p < 0,05$) (fig. 6), y entre testosterona libre y osteocalcina ($r = 0,254$, $p < 0,05$). Los niveles de iPTH se correlacionan con los niveles de IGFBP-1 ($r = 0,215$, $p < 0,05$). Los niveles de ICTP se correlacionan negativamente con la 1,25 vitamina D₃ ($r = -0,282$, $p < 0,01$) y positivamente con la IGFBP-1 ($r = 0,317$, $p < 0,01$).

La IGF-1 se correlaciona con la testosterona ligada ($r = 0,245$, $p < 0,05$) (fig. 7) y de forma negativa con la SHBG ($r = -0,349$, $p < 0,001$). Los niveles de IGFBP-1 y SHBG se correlacionan de forma positiva ($r = 0,479$, $p < 0,001$).

COMPARACIÓN ENTRE SUJETOS NORMALES Y OSTEOPORÓTICOS

Los sujetos osteoporóticos tenían menor peso e IMC que los sujetos normales. En los osteoporóticos los niveles de iPTH y SHBG eran significativamente mayores que en los no osteoporóticos. No existían diferencias significativas en el resto de los parámetros hormonales o del remodelado óseo (tablas 1 y 2).

FACTORES PREDICTORES DE OSTEOPOROSIS EN LOS SUJETOS ESTUDIADOS

En el análisis de regresión logística múltiple se introdujeron todos los parámetros antropométricos y bioquímicos, así como las variables categóricas (consumo de alcohol y tabaco). Los resultados de este análisis se resumen en la tabla 3. Los factores predictivos de osteoporosis fueron el peso corporal, y los niveles de SHBG y de iPTH. Los OR de estas variables indican que cada incremento de 1 kg de peso corporal disminuye el riesgo relativo en un 7,5% (1-0,925), mientras que cada incremento en una unidad de SHBG e iPTH aumentan el riesgo en un 3,4% y un 4,8%, respectivamente. El análisis de la curva ROC (fig. 8) permite establecer el punto de corte óptimo para la probabilidad asignada a los sujetos mediante la función; en nues-

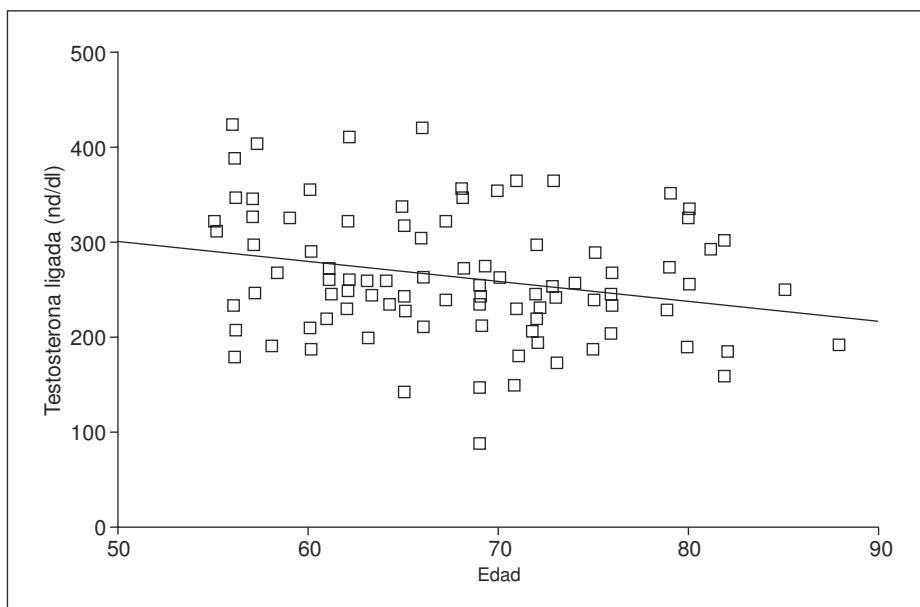


Fig 3. Correlación testosterona biodisponible-edad.

tro caso corresponde a 0,3, ya que de esta forma el 73,1% de los sujetos con osteoporosis son correctamente clasificados (sensibilidad del 73,1%), mientras que la especificidad (sujetos normales correctamente identificados) es del 77,6%. En total, el 76,3% de los sujetos son correctamente clasificados por la ecuación generada por las tres variables.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el criterio utilizado para identificar a los varones con osteopo-

rosis densitométrica es el criterio de la OMS para mujeres postmenopáusicas (T_{-score} lumbar y/o femoral $< -2,5$ desviación estándar [DE]). Aplicando este criterio, el 28% de los sujetos de nuestra muestra deberían considerarse osteoporóticos, de los cuales el 24% presentan osteoporosis a nivel femoral. Es, por tanto, casi un tercio de nuestra muestra, y se aproximaría al porcentaje de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, lo cual no es de extrañar si tenemos en cuenta que se está aplicando un criterio meramente estadístico. Algunos autores consideran inapropiado establecer este punto de corte, proponiendo

que se utilice para el cálculo de la T_{-score} en los varones el pico de masa ósea observado en las mujeres de entre 20 y 30 años, en vez del pico masculino correspondiente. Con este abordaje, tan sólo el 4% de los varones mayores de 50 años del estudio NHANES III presentan osteoporosis a nivel femoral⁵. Nuestros resultados se asemejan más a los publicados por Melton et al, que utilizando el mismo criterio que nosotros ($T_{-score} < -2,5$ utilizando el pico de masa ósea masculino de entre 20 y 30 años) encuentran una prevalencia de osteoporosis femoral del 22,3% entre los varones de Rochester mayores de 50 años⁶. En nuestra opinión este porcentaje se aproxima más a la realidad teniendo en cuenta que el riesgo de fractura osteoporótica a lo largo de la vida para este grupo de edad se ha establecido en el 13%.

En nuestro estudio no hemos observado una influencia significativa de la edad sobre la DMO. Solamente en los localizaciones trocantérea y del triángulo de Ward hemos observado una débil correlación negativa con la edad. Las características transversales de nuestro estudio y el haber estudiado sólo cuatro décadas de edad pueden justificar estos resultados. Por otra parte, la pérdida anual de DMO descrita en estudios longitudinales en varones > 60 años es pequeña ($< 1\%$)⁷, por lo que este efecto en un estudio transversal puede pasar desapercibido.

Nuestros resultados confirman que en los varones mayores de 50 años se produce en cierta forma una «andropausia», caracterizada no solamente por un descenso en los niveles de la testosterona biológicamente activa, sino también por una hipofunción del eje GH/IGF-1, reflejada por una disminución en los niveles de IGF-1 y un aumento simultáneo de una de sus proteínas transportadoras, la IGFBP-1. Estos hallazgos confirman resultados de estudios previos como el de Gray et al, en el que se señala que la testosterona biodisponible disminuye un 1% anual en varones > 40 años⁸. La correlación negativa encontrada entre edad y niveles de IGF-1 también ha sido señalada por otros estudios previos similares al nuestro⁹. Por otra parte, hemos encontrado correlación significativa entre los niveles de IGF-1 y los niveles de testosterona biodisponible y SHBG, lo que su-

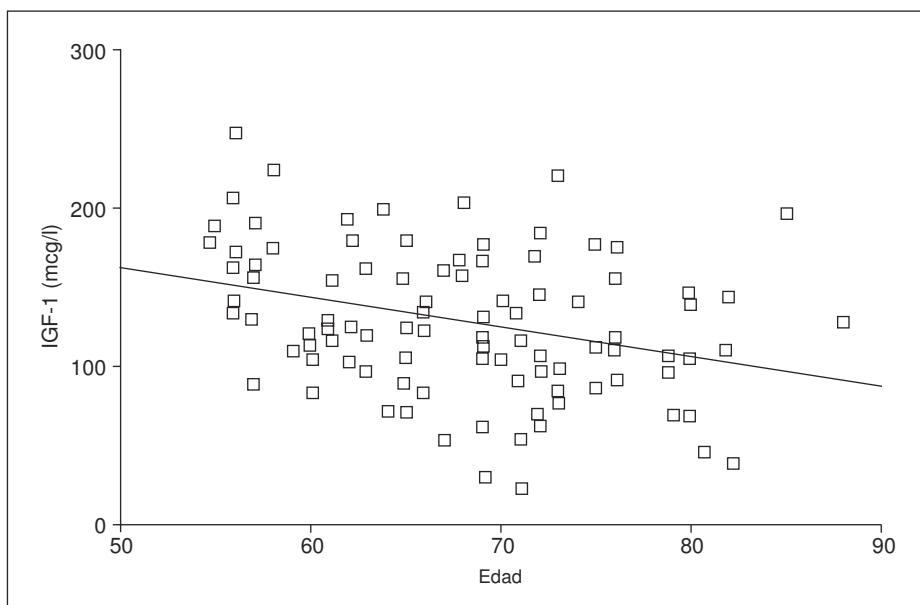


Fig 4. Correlación IGF-1/edad.

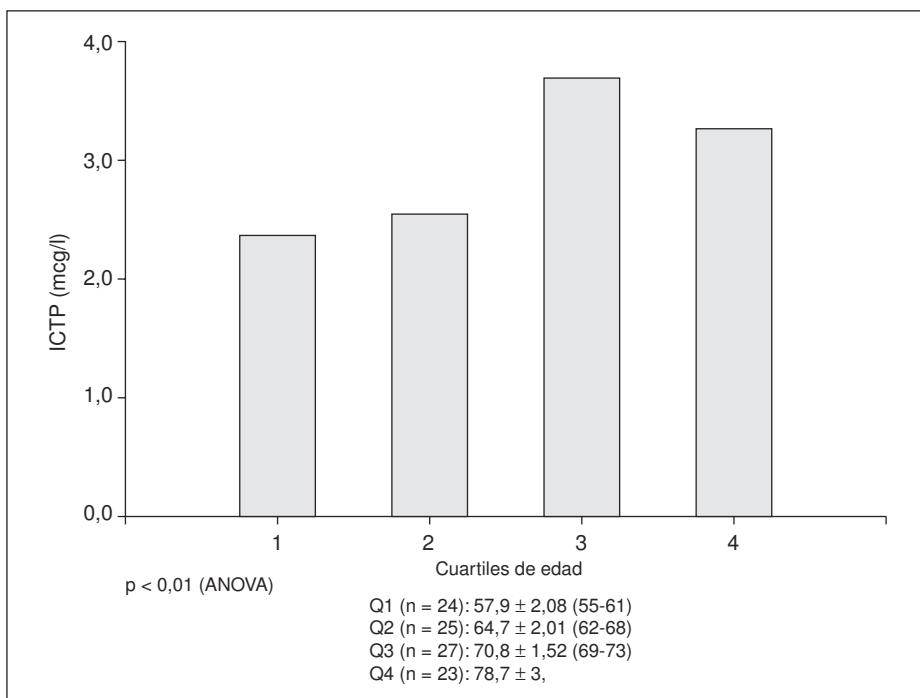


Fig 5. Niveles de ICTP según cuartiles de edad.

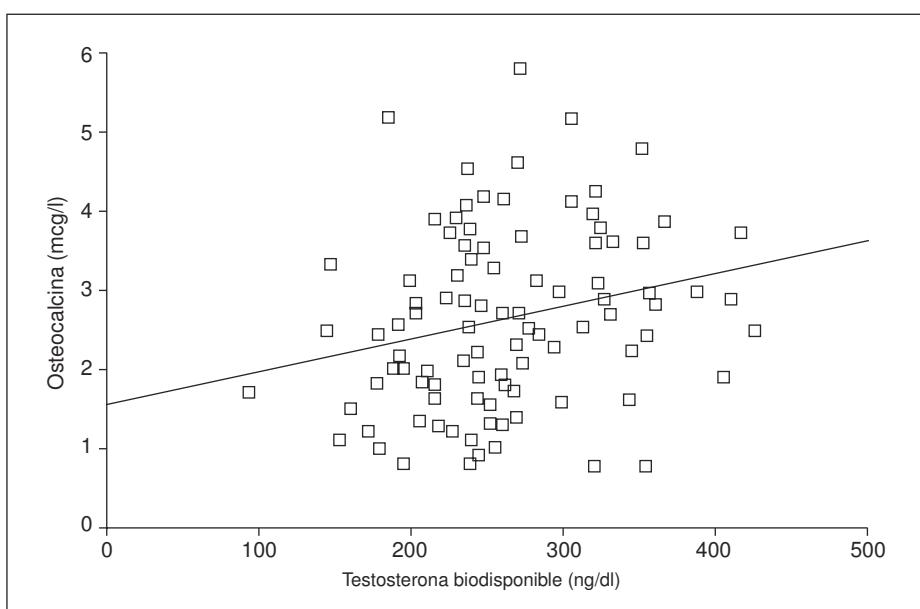


Fig 6. Correlación osteocalcina-testosterona biodisponible.

giere una estrecha interdependencia entre el eje somatotropo y el gonadal. De hecho, recientemente se ha propuesto que el incremento en los niveles de SHBG en los varones es inherente al envejecimiento, y podría ser la consecuencia común de una disminución de la reserva hipofisaria por un lado (reflejada por un descenso de GH e IGF-1), y de la disminución de la función testicular (reflejada por un descenso de la testosterona bio-

disponible que se acentúa a medida que aumenta la SHBG)¹⁰.

Aunque no hemos encontrado correlación entre los niveles de osteocalcina y la edad, el 25% de los sujetos de nuestro estudio presentaban unos niveles de osteocalcina plasmática disminuidos. Estos resultados son similares a los descritos por otros autores, indicando que con el envejecimiento en los varones los marcadores de formación ósea se mantienen relativamente estables^{11,12}.

Sin embargo, otros autores han descrito disminución de los niveles de osteocalcina¹³ y otros encuentran incluso niveles aumentados¹⁴. Estas discrepancias podrían deberse a la heterogeneidad de los grupos estudiados y de los métodos de medida de la osteocalcina. Por otra parte, en nuestro estudio la resorción ósea aumenta con la edad, especialmente a partir de los 69 años, como demuestra la correlación positiva encontrada entre ICTP y edad. Otros autores han mostrado también un incremento en los marcadores de resorción ósea con la edad como el ICTP en suero¹⁵ y más recientemente la desoxipiridinolina (D-Pyr) urinaria o los beta-crosslaps en suero (β -CTX)¹⁶ a partir de los 60 años, lo que apoya la teoría de que en los varones adultos el remodelado óseo se mantiene estable hasta la 6.^a década en que se acelera a expensas de un aumento en la resorción, lo que podría justificar pérdidas aceleradas de masa ósea en este grupo de edad.

En nuestro estudio, los niveles de SHBG se correlacionan de forma negativa con la masa ósea, constituyendo además la SHBG elevada un factor de riesgo independiente en estos sujetos como demuestra el análisis de regresión logística. Estos resultados son llamativos, ya que ninguna de las tres fracciones de testosterona (total, libre o biodisponible) o estradiol constituyen en nuestro estudio factores predictivos independientes. Estos datos sugieren que los niveles de SHBG podrían ser, al menos en nuestra muestra, un mejor estimador del efecto sobre el hueso de los esteroides sexuales. Nuestros hallazgos sobre el papel de la SHBG en el metabolismo óseo coinciden con los encontrados por Center et al¹⁷, que han señalado incluso que la SHBG elevada podría ser un factor de riesgo para la aparición de fracturas osteoporóticas¹⁸. Por otra parte, se ha señalado recientemente que el estradiol, especialmente su fracción biodisponible, está más estrechamente relacionado con la DMO en el varón anciano que los niveles de testosterona^{19,20}. En nuestro estudio no hemos podido confirmar estos hallazgos, posiblemente al haber utilizado un método de medida del estradiol sin suficiente sensibilidad para discriminar niveles bajos. Los niveles de iPTH se comportan también como un factor predictivo independiente. Los varones osteoporóticos pre-

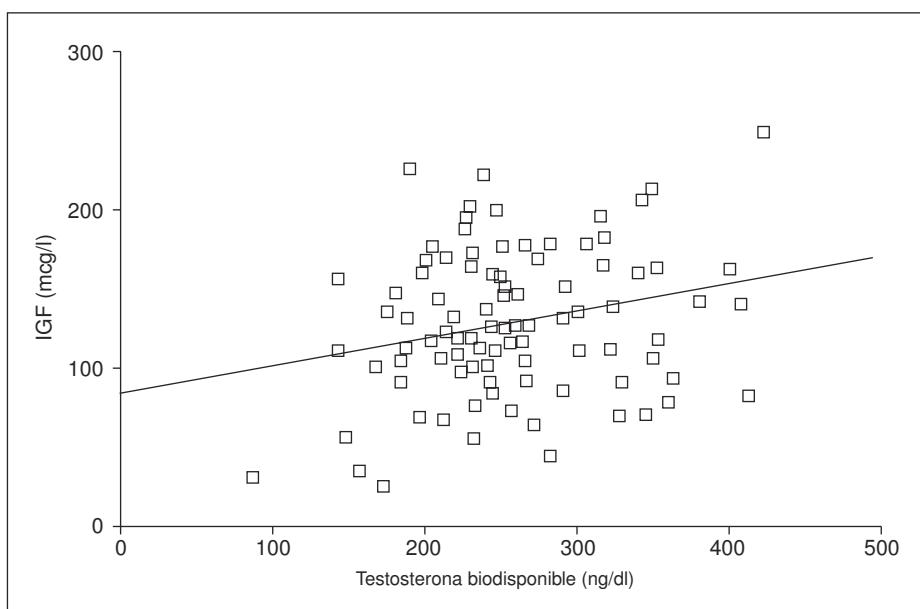


Fig 7. Correlación IGF-1/testosterona biodisponible.

sentan niveles significativamente más altos de iPTH que los no osteoporóticos, aunque dentro del rango de la normali-

dad. Estos resultados son similares a los descritos por otros autores, que encuentran una correlación negativa entre iPTH

y DMO^{21,22}. Con la edad puede producirse cierto grado de hiperparatiroidismo secundario asociado a deficiencia de vitamina D. En nuestro caso, sólo el 3% de los sujetos presentaban niveles disminuidos de 1,25-vitamina D₃, aunque esto no excluye la posible deficiencia de vitamina D₃ en un número mayor de casos, ya que el aumento compensador de iPTH puede mantener la 1,25-vitamina D₃ en rango normal²³. Por último, la correlación positiva encontrada entre peso corporal y masa ósea confirma estudios previos que han señalado que el peso corporal es uno de los factores predictivos más importantes de la DMO^{24,25}.

Por otra parte, casi el 75% de los sujetos con osteoporosis densitométrica de nuestra muestra pueden ser identificados en base a un peso corporal bajo, y niveles aumentados de SHBG, y normales-altos de iPTH. La sensibilidad de nuestro modelo es mayor que la encontrada por otros autores en estudios similares²⁶. Center et al, utilizando el mismo tipo de análisis, pero con SHBG, iPTH y estradiol como factores predictivos independientes encuentran una sensibilidad del 81,3% para detectar a los sujetos con osteoporosis, pero la especificidad es notablemente inferior (50,8%)¹⁷. Aunque el fin de este tipo de análisis no es sustituir a la medición directa de la masa ósea, podría permitir identificar a aquellos sujetos en los que la evaluación de la masa ósea estaría más justificada.

En conclusión, hemos encontrado un alta prevalencia de osteoporosis densitométrica en varones españoles mayores de 55 años no hipogonadados. En estos sujetos se observa un aumento de la resorción ósea, especialmente a partir de la 6.^a década, sin aumento paralelo de la formación ósea. El bajo peso corporal, junto con niveles plasmáticos incrementados de SHBG e iPTH, aumenta significativamente el riesgo de padecer osteoporosis densitométrica en este grupo de edad.

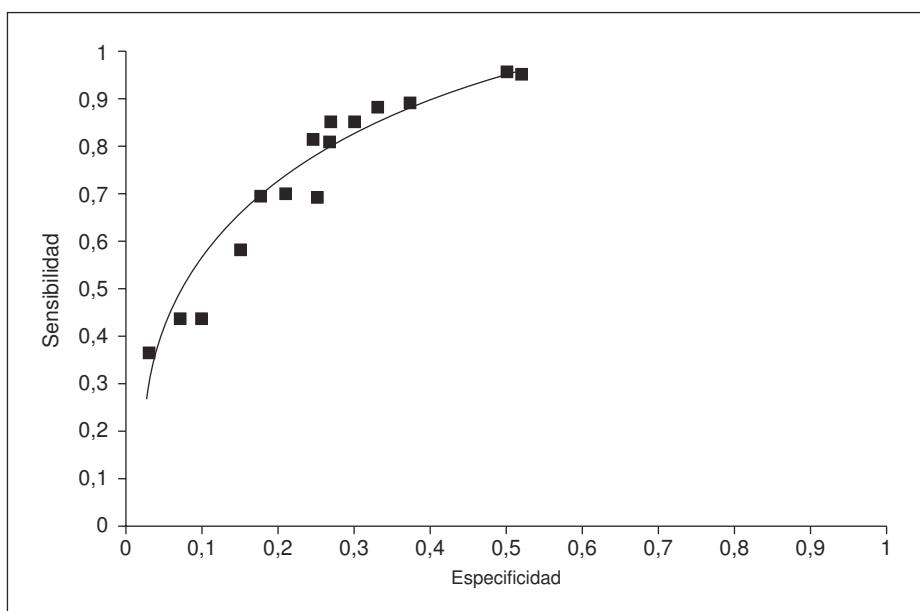


Fig 8. Curva ROC generada a partir de la ecuación de regresión logística de la tabla 3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fractures in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353:878-82.

2. Gennari C, Seeman E. The First International Conference on Osteoporosis in Men. Siena, Italy, February 23-25, 2001. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:177-8.
3. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-72.
4. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honoro Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I, on behalf of the Multicentre Research Project on Osteoporosis. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. *Osteoporosis Int* 1997;7:59-64.
5. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
6. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13: 1915-23.
7. Jones G, Nguyen T, Sambrook, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people: Longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J* 1994;309:691-5.
8. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:1016-25.
9. Landin-Wilhelmens K, Wilhelmens L, Lappas G. Serum IGF-I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, PTH, and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:351-7.
10. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Reviews* 2002;23: 279-302.
11. Dandona P, Menon RK, Shenoy R, Houlder S, Thomas M, Mallinson WJW. Low 1,25-dihydroxyvitamin D, secondary hyperparathyroidism, and normal osteocalcin in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:459-62.
12. Fatayerji D, Eastell R. Age-related changes in bone turnover in men. *J Bone Miner Res* 1999;14:1203-10.
13. Tsai KS, Pan WH, Hsu SHJ, Cheng WC, Chen CK, Chieng PU. Sexual differences in bone markers and bone mineral density of normal chinese. *Calcif Tissue Int* 1996;59:454-60.
14. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationships of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2266-74.
15. Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BEC. Effect of age on bone density and bone turnover in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;42:141-6.
16. Szulc P, Garnero P, Muñoz F, Marchand F, Delmas PD. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Miner Res* 2001;16: 1642-50.
17. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 3626-35.
18. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. *J Bone Miner Res* 2000;15:1405-11.
19. Khosla S, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3555-61.
20. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106: 1553-60.
21. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, Gundberg CM, Roy TA, Plato CC. Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. *J Bone Miner Res* 1992; 10:1123-30.
22. Johansson AG, Eriksen EF, Lindh E, Langdahl B, Blum WF, Lindahl A, et al. Reduced serum levels of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein and a negative bone balance at the level of individual remodelling units in idiopathic osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2795-8.
23. Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, Verbeke G, Dequeker J, Geusens P, et al. Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res* 1997;12:2119-26.
24. Bendavid EJ, Shane J, Barrett-Connor E. Factors associated with bone mineral density in middle-aged men. *J Bone Miner Res* 1996;11: 1185-90.
25. Barondess DA, Nelson DA, Schalaen SE. Whole body bone, fat, and lean mass in black and white men. *J Bone Miner Res* 1997;12:967-71.
26. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC. Predictors of bone mass in perimenopausal women: a prospective study of clinical data using photon absorptiometry. *Ann Intern Med* 1990;112:96-101.