

ESTRÓGENOS Y HUESO EN EL VARÓN

S. AZRIEL MIRA Y M.J. PICÓN CÉSAR*

SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
*SERVICIO DE NUTRICIÓN. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ. MADRID.

Actualmente de todos es conocida la importancia de los estrógenos (E) en la fisiología postnatal de la mujer. Los E ejercen una gran variedad de efectos biológicos en diversos tejidos: regulan el crecimiento celular y apoptosis; son los mayores artífices de ciertas funciones del adulto, especialmente las asociadas con la reproducción; intervienen en la organización y diferenciación del organismo en desarrollo, en los sistemas endocrino, nervioso y reproductivo (tabla 1)^{1,2}.

Recientes descubrimientos han motivado un cambio en el papel desempeñado por los E en el varón. Históricamente se creía que la función de los E en el desarrollo y crecimiento del varón era menor y más insignificante que en la mujer, donde sí estaba plenamente demostrado.

Por otra parte se consideraba que la resistencia estrogénica era una condición letal, consecuencia de una defectuosa implantación del blastocito en el útero, ya que a diferencia de las mutaciones inactivantes descritas en otros miembros de la familia de genes de los receptores esteroideos (glucocorticoides, androgénicos, tiroideos y de la vitamina D) no se habían documentado en los receptores estrogénicos (RE)³.

Tabla 1
Efectos biológicos de los estrógenos

Maduración esquelética
Adquisición de la masa ósea
Mantenimiento de la masa ósea
Crecimiento: estirón puberal
Regulación de gonadotropinas
Sistema reproductivo
Sistema genital
Sistema cardiovascular
Sistema gastrointestinal
Folículos pilosos
Metabolismo hidrocabonato
Metabolismo lipídico
Desarrollo psicosexual

Hasta 1996 se había clonado un solo RE como mediador de sus efectos⁴. Además, aunque la enzima P450-aromatasa (codificada por el gen CYP19), responsable del último paso de la síntesis de E a partir de andrógenos (A) se expresase en múltiples tejidos, se desconocía el significado de los E en la fisiología masculina.

Las investigaciones que han motivado una visión más amplia del papel de los E en el varón son las siguientes:

- 1) La descripción de una mutación nula en el gen del RE- α como causa de una insensibilidad a los E en un joven y mutaciones autosómicas recesivas en el gen que codifica la aromatasa en ambos sexos con déficit estrogénico severo y compatibilidad a la vida en el feto femenino^{2,5-11}.
- 2) El desarrollo de un ratón carente del RE- α (« α ERKO mice») o del gen codificador de aromatasa («ArKo mice») ¹².
- 3) El hallazgo de un segundo RE ampliamente distribuido, RE- β , y más recientemente la generación de un RE- β en el ratón (« β ERKO») ¹³.

Se ha demostrado que los E no sólo actúan lentamente a través de los clásicos receptores esteroideos intracelulares, sino también a través de receptores esteroideos situados en la superficie celular, que median los efectos rápidos de las hormonas en determinadas células y tejidos. La diversificada distribución y las acciones diferenciales de los dos tipos de RE α y β , sus múltiples isoformas y capacidad de formar dímeros, combinado con la interrelación en las acciones tisulares de A y E, nos han proporcionado un nuevo concepto del papel estrogénico^{2,14}. Estos avances, junto con el desarrollo reciente de los agonistas y antagonistas de los RE esteroideos y no esteroideos —moduladores selectivos de los RE (SERM)— han supuesto importantes aplicaciones terapéuticas.

EFFECTOS ESQUELÉTICOS DE LOS ESTRÓGENOS

Los E ejercen en el hueso múltiples acciones a través de mecanismos directos e indirectos¹⁵. Se han identificado RE en los osteoblastos¹⁶ (RE- α y en menor cuantía RE- β), en células de estirpe osteoblástica, en poblaciones celulares de osteosarcoma¹⁷ y en los osteoclastos¹⁸. Estudios *in vitro* han demostrado que el 17- β -estradiol actúa directamente sobre los osteoblastos e incrementa los valores de ARNm de la cadena α -1 del procolágeno tipo I; efecto que se contrarresta por los antiestrógenos. Además, el 17- β -estradiol aumenta los valores de IGF-I y disminuye los de parathormona (PTH), lo que favorece también el efecto protector sobre el hueso¹⁹. En estudios experimentales se ha comprobado cómo los E inhiben la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF α) y la síntesis de IL-1 e IL-6 en monocitos de mujeres postmenopáusicas, citocinas que intervienen en el metabolismo óseo²⁰. Nueva evidencia de la presencia de RE en tejidos óseos nos proviene de los trabajos de Korach et al en ratones ERKO, en los cuales se objetivó una disminución del 10% de la densidad mineral ósea (DMO) medida por histomorfometría, respecto a animales emparejados por edad y tamaño²¹. En otro trabajo del mismo autor se comprobó que la hembra de ratón ERKO tenía una mayor DMO a nivel del fémur y su ovariectomía causaba pérdida ósea en una región específica del fémur más proximal, menos rica en hueso trabecular y distinta a la inducida en su control, sugiriéndose una vía de regulación de la densidad ósea en determinadas regiones del fémur a través del RE- β o RE-no- α ²².

Entre las acciones biológicas hoy en día conocidas de los E a nivel óseo destacan su participación en el estirón puberal, en

la maduración esquelética, en el cierre del cartílago epifisario, en la obtención del pico de masa ósea y en el mantenimiento y reparación del tejido óseo^{1,2}. Los E interactúan con otras hormonas al desempeñar estas acciones, como la GH, IGFs y sus proteínas de unión, la hormona tiroidea, la vitamina D, los retinoides, la PTH y determinadas citocinas locales. En la fusión del cartílago de crecimiento de los huesos largos se produce una proliferación, maduración, apoptosis de los condrocitos, proteólisis de la matriz extracelular del cartílago e invasión vascular y osteoblástica del platillo de crecimiento. Se ha postulado que la participación estrogénica a este nivel es a través de la estimulación sobre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), esencial en este proceso de osificación.

Por otra parte el mantenimiento de la masa ósea en la madurez se lleva a cabo por el proceso de remodelado óseo, balance crítico entre la formación de nuevo hueso y la resorción. La resorción ósea producida por los osteoclastos conlleva a la formación de hueso por los osteoblastos maduros. Ambos hechos pueden ocurrir también independientemente. Los E se comportan por tanto como hormonas anabólicas a nivel del hueso¹⁵.

Durante la pubertad de la mujer el incremento de síntesis y secreción de E por el ovario causa una progresiva maduración esquelética, con el consiguiente cierre del cartílago epifisario y finalización del crecimiento lineal. En el varón, hasta los recientes hallazgos genéticos, se asumía que los andrógenos eran las hormonas implicadas directamente en las fases de crecimiento y maduración óseas, mientras la testosterona, segregada por los testículos, era la responsable de estos eventos puberales, confiriendo un papel incierto a los E. Incluso en la mujer, según algunos autores, el crecimiento puberal era andrógeno-dependiente, mediado por los andrógenos adrenales y ováricos.

Es sabido que en el infantilismo sexual se alcanza un menor pico de masa ósea y dicho hipogonadismo, independientemente de la etiología, conduce a una osteoporosis en aquellos sujetos no sustituidos hormonalmente, E en la mujer y A en el varón²³. Desde el punto de vista terapéutico está suficientemente demostrado que la

terapia hormonal sustitutiva (THS) frena la pérdida ósea como agente antirresortivo, pero también mejora la masa ósea y reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas postmenopáusicas^{15,24,25}.

La asociación de los esteroides sexuales y el avance de la maduración ósea se refleja en la situación de pubertad precoz, donde el aumento prematuro de la secreción de hormonas sexuales acelera la velocidad de crecimiento y el cierre epifisario, lo que condiciona una talla final reducida²⁶.

Los hallazgos en esta década de jóvenes portadores de mutaciones homocigotas inactivantes de los genes que codifican el RE- α o para la citocromo P-450 aromatasa han arrojado nuevas perspectivas en el papel de los E⁵⁻¹¹.

Smith et al⁵ en 1994 describió el caso de un varón de 28 años de edad, sexualmente maduro, con talla alta y hábito eunucoide, epífisis no fusionadas, osteopenia (según la edad ósea) y *genu valgum* progresivo. Analíticamente las cifras de testosterona (TT) eran normales y los de estradiol (E₂), estrona (E₁), hormona folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH) elevados, así como los marcadores de remodelado óseo. La DMO de columna lumbar por absorciometría dual con rayos X (DEXA) era de 0,745 g/cm² (3,1 DE por debajo de la media por edad y de más de dos DE por debajo de su edad ósea = 15 años). El paciente fue tratado con etinilestradiol transdérmico a dosis progresivamente crecientes sin obtener beneficio a nivel óseo ni en otro órgano diana. El análisis del gen del RE del ADN genómico amplificado reveló un cambio en una simple base de un codón del segundo exón con la consiguiente parada prematura del codón (sustitución de la timidina por citosina en el codón 157 del exón 2 en ambos alelos), como causa de la resistencia estrogénica. Tres hermanas del probando eran portadoras heterocigotas de la mutación, lo que sugiere una herencia autosómica recesiva. Las concentraciones elevadas de E sugieren un incremento compensatorio de la actividad aromatasa en respuesta a la resistencia estrogénica y también explicaría las concentraciones normales de TT a pesar de una mayor secreción de LH. La secreción estrogénica testicular es estimulada por la LH, y son los testes de la mayor fuente

de los E elevados en este paciente (tablas 2, 3 y 4).

Así mismo se han descrito en la literatura médica siete casos (cinco mujeres y dos varones) de mutaciones homocigotas en los exones 9 y 10 del gen CYP19, que codifica la enzima aromatasa, y uno de ellos se ha documentado como consecuencia de dos mutaciones en los exones 9 y 3, por lo que la enferma es heterocigota para una mutación/delección^{6-11,27,28}. Hay múltiples tejidos que participan en la aromatización de A para formar E, como la placenta y blastocisto, los testículos y ovarios, el hígado, la piel, el tejido adiposo y el sistema nervioso central⁹. En la mujer, la falta de E por déficit de aromatización determina un pseudohermafroditismo no adrenal al nacimiento, progresiva virilización en la pubertad, amenorrea primaria y desarrollo de ovarios poliquísticos, mientras que en el varón el desarrollo puberal es normal. En ambos el cierre epifisario se retrasa, y por tanto la maduración esquelética también, y es característico el hábito eunucoide y la osteopenia. Analíticamente, los valores de TT son elevados o normales, el E₂ y E₁ indetectables, las gonadotropinas (GnH) aumentadas o en rango alto de la normalidad y los marcadores bioquímicos del remodelado óseo elevados (tablas 2, 3 y 4). La respuesta en estos casos al tratamiento con E ha sido muy buena, con cierre del cartílago a los nueve meses del inicio, ganancia significativa de la mineralización, normalización del remodelado óseo y de las GnH y esteroides sexuales (tabla 5), así como del perfil lipídico e hiperinsulinismo, mientras que no hubo respuesta a la terapia androgénica. En las mujeres afectas hubo incluso regresión de los quistes ováricos⁷⁻⁹. Bilezikian²⁹ demostró una ganancia de masa ósea significativa en columna lumbar, cadera y radio tras 36 meses de tratamiento estrogénico.

Es de reseñar la similitud existente entre el fenotipo del varón afecto de resistencia estrogénica por carencia del RE y los dos varones descritos posteriormente con déficit de aromatasa (talla alta, desproporción en los segmentos superior e inferior, crecimiento lineal continuo en la edad adulta, epífisis no fusionadas y osteoporosis).

Uno de los aspectos más interesantes que nos aportan estos trastornos genéticos son

Tabla 2
Comparación del déficit del RE-A (ERKOA) y el déficit de aromatasa

	Déficit RE- α	Déficit CYP19
Estatura	Alta ($p \geq 97$)	Alta ($p \geq 97$)
Proporciones eunucoides	Sí	Sí
Maduración sexual	Normal	Normal
Macrogenitalismo	No	Sí
Edad ósea	Retraso severo	Retraso severo
Densidad mineral ósea	Osteopenia, osteoporosis	Osteopenia, osteoporosis
FSH/LH	Elevados	Elevados
TT	Normales	Elevados
E ₂	Elevados	Muy disminuidos
Colesterol total	Disminuido	Elevado

Referencias 1 y 2. FSH: hormona folículo-estimulante; TT: testosterona.

Tabla 3
Valores hormonales plasmáticos en el déficit del RE-A y en el déficit de aromatasa

Plasma, valores normales	Déficit RE- α	Déficit CYP19
TT (ng/dl): 200-1200	445	2015
E ₁ (pg/ml): 30-85	145	< 7
E ₂ (pg/ml): 10-50	142	< 7
FSH (mIU/ml): 5-9,9	33	28

Referencias 1 y 2. TT: testosterona; FSH: hormona folículo-estimulante.

las consecuencias derivadas de la deficiencia estrogénica en el varón^{1,2}.

Se resalta la importancia de los E en las fases finales de la maduración esquelética y cierre epifisario, en las proporciones esqueléticas, pero no en el crecimiento lineal, así como en la adquisición y mantenimiento de la DMO y en el control del grado de remodelado óseo, tanto en la mujer como en el hombre. Estos modelos genéticos sugieren que los E son necesarios para el estirón puberal en ambos, ya que a pesar de unas concentraciones normales o elevadas de TT, ninguno de los afectados presentaba un crecimiento esquelético nor-

mal. La concentración de E₂ se correlaciona con el inicio precoz del crecimiento puberal en niñas y en niños con el máximo de la velocidad de crecimiento, que ocurre tres años después del comienzo de la pubertad. Además los valores en ambos sexos son similares (en torno a 3-4 pg/ml) durante el pico de la velocidad de crecimiento, pero gracias al desarrollo reciente de un método de medición ultrasensible para E₂ sérico (límite de detección de 0,02 pg/ml)³⁰ se ha podido comprobar la diferencia existente entre las cifras de E₂ de niñas y niños prepúberes; en éstas siete veces superior el valor de E₂³⁰. Este hecho explicaría por qué las niñas prepúberes tienen una maduración esquelética más avanzada comparada con los varones. Además, la actividad de aromatasa no se ha detectado o está presente en baja concentración en las células de Leydig, en el tejido adiposo y en otros tejidos extraglandulares de los niños prepúberes³¹.

Las concentraciones aumentadas de FSH y LH en ambos trastornos genéticos demuestran que los E desempeñan a su vez un papel negativo en la retroalimentación de la secreción de GnH en el varón^{1,2,5-11}. La

terapia estrogénica en el déficit de aromatasa consiguió suprimir las GnH, a diferencia del tratamiento androgénico, lo que refuerza esta teoría. El déficit estrogénico en el varón conlleva a una hiperinsulinemia. La hipótesis de la posible intervención de los E en la modulación de la sensibilidad insulínica en los tejidos periféricos explicaría en parte la relación entre el déficit estrogénico y el metabolismo hidrocarbonado alterado³². Otra característica sería tras el tratamiento con E en el déficit de aromatasa. Estos resultados, indirectamente, sugieren también la participación de los E en la modulación del perfil lipídico del varón^{33,34}.

Evidencias adicionales del papel estrogénico a nivel del hueso del varón nos aportan los casos de déficit completo de la 17- α -hidroxilasa o déficit combinado de 17- α -hidroxilasa/17,20-liasa (carencia del citocromo P450c17)³⁵ y el síndrome de resistencia periférica completa a los A^{36,37}. En el primero de ellos se produce una alteración de la secreción de glucocorticoides y esteroides sexuales, con sobreproducción de mineralcorticoides. El cuadro clínico, si la carencia es marcada, dará lugar a un pseudohermafroditismo masculino en el varón y un fenotipo femenino con infantilismo sexual y amenorrea primaria en las niñas. En ambos sexos hay hipertensión arterial, ausencia de vello pubiano y axilar, talla alta con hábito eunucoide, retraso en la edad ósea y osteopenia. Este fenotipo, clásicamente relacionado con una disminución de la secreción de esteroides sexuales, se justifica en la actualidad por un déficit estrogénico. En el síndrome de Morris (insensibilidad completa androgénica)^{36,37}, caracterizado por una mutación o delección del gen del receptor de A, las enfermas son genética y gonadalmente varones (cariotipo 46XY y testes normales), con fenotipo femenino. A pesar de la resistencia a la acción periférica de la TT y las concentraciones elevadas, estas mujeres presentan un estirón puberal y una talla adulta superiores a los de una mujer normal, atribuibles por tanto a los E, secretados por los testículos y por la conversión extragonadal a partir de los A. Otro ejemplo sería el síndrome autosómico dominante de exceso de aromatasa en niños prepúberes, caracterizado por la presencia de ginecomastia, incremento de la tasa

Tabla 4
Marcadores del remodelado óseo en el déficit de RE-A y en el déficit de aromatasa

Plasma, valores normales	Déficit RE-A	Déficit CYP19
Marcadores de formación		
Fosfatasa alcalina	35-95 (U/l)	205
Osteocalcina	3-13 (ng/ml)	18,7
Marcadores de resorción		
Piridinolina	20-61 (ng/ml)	110
d-Piridinolina	4-19 (ng/ml)	32

Tabla 5
Cambios en los marcadores del remodelado óseo, hormonas sexuales y tamaño testicular
en el déficit de aromatasa tras el tratamiento con estrógenos

Plasma, valores normales	Basal	18 meses	36 meses
Fosfatasa alcalina: 39-117 UI/l	241	264	136
Osteocalcina: 3-13 ng/ml	19,8	11,6	14,4
Calcio orina: 50-250 mg/g Cr	94	40	61
Piridinolina: 20-61 nmol/nmol Cr	102	76,5	51
D-Piridinolina: 4-19 nmol/nmol Cr	25,3	16,2	8,9
E ₂ : 10-50 pg/ml	< 7	—	64
E ₁ : 10-50 pg/ml	< 7	—	49
Androstendiona: 30-263 ng/dl	335	—	217
TT: 200-1200 ng/dl	2.015	—	990
Dihidrotestosterona: 30-85 ng/dl	125	—	79
LH: 2-9,9 mIU/ml	28,3	—	11,3

Referencia 29.

de crecimiento y de la maduración esquelética, a pesar de unas concentraciones prepuberales de TT³⁸.

ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS EN LA HOMEOSTASIS DEL HUESO

Los A actúan sobre el hueso directamente a través de la activación del receptor androgénico (RA) o indirectamente por su conversión en E, a través del RE. En osteoblastos humanos están presentes receptores para aromatasa, E y A, demostrándose también en osteocitos, osteoclastos, condrocitos del cartílago de crecimiento y en células estromales medulares³⁹. El RA se expresa en hueso periosteal y en trabecular. Se ha confirmado así la presencia de actividad 5- α -reductasa tipo 1, enzima que convierte TT en dihidrotestosterona (DHT), en tejido óseo humano.

Los A son determinantes en el dimorfismo sexual esquelético. La TT contribuye en el tamaño de los huesos, remodelado óseo y densidad volumétrica ósea durante el crecimiento y la edad adulta. Es el factor clave de la diferencia de pico de masa ósea, de la aposición periosteal de hueso cortical durante el crecimiento y de la reducida formación ósea en el varón^{40,41}.

Una de las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria en el varón es el hipogonadismo. El déficit de TT se considera un factor de riesgo en las fracturas de cadera de ancianos y contribuye a la pérdida ósea asociada a las enfermedades ma-

lignas, sistémicas, a la malnutrición, al abuso de alcohol y al exceso de glucocorticoides. La restauración de la función gonadal llega a normalizar la DMO en estos enfermos. Sin embargo, en diversos estudios como el del Rancho Bernardo⁴² entre otros, se ha objetivado una correlación más significativa entre las concentraciones de E₂ libre y la pérdida ósea en ancianos que con las cifras de TT libre, aunque estas correlaciones no demuestran una relación causal entre la acción estrogénica y la DMO de los ancianos. Por otro lado, mujeres premenopáusicas con hiperandrogenismo tienen una mayor DMO, incluso tras la corrección del índice de masa corporal⁴³. Hallazgos recientes sugieren que la flutamida (un antagonista selectivo del RA) disminuye el contenido de calcio óseo en ratones hembras⁴⁴. Finalmente, la combinación de sustitución estrogénica y androgénica en postmenopáusicas se ha asociado con un incremento adicional en los parámetros bioquímicos de formación ósea. Estos datos en conjunto sugieren que los A intervienen en la homeostasis del esqueleto tanto en varones como en mujeres^{2,41}. Pero las observaciones de varones con déficit y resistencia estrogénica inducen a un replanteamiento en el papel de los A en el esqueleto y otorga a los E un mayor protagonismo. Aunque con los datos disponibles no podemos concluir que los A sean sólo necesarios a nivel del hueso como fuente de aromatización para E. Así pues podemos deducir, que tanto los A como los E participan activamente, de forma directa e indirecta, en la homeostasis del esqueleto del varón.

MODELO UNITARIO DE OSTEOPOROSIS INVOLUCIONAL

En 1941, Albright propuso al déficit estrogénico como causa principal de la osteoporosis postmenopáusica⁴⁵. Posteriormente, se han implicado factores adicionales a la pérdida de hueso en la tercera edad, como el hiperparatiroidismo secundario, la alteración de la función osteoblástica por cambios en las citocinas locales o en los factores de crecimiento sistémicos y el déficit nutricional de vitamina D. La fase acelerada de pérdida ósea durante los primeros cuatro a ocho años después de la menopausia se previene con la THS, y resulta de un claro incremento de la resorción ósea, con la consiguiente reducción del 20%-30% de hueso trabecular y el 5%-10% de hueso cortical. Se continúa con una fase tardía e indefinida de pérdida ósea, de un 20%-30% de hueso trabecular y otro tanto de cortical. La menor formación ósea de esta segunda fase se ha atribuido a factores relacionados con la edad, principalmente la menor producción de factores de crecimiento paracinos y la disminución de los valores circulantes de GH e IGF-1. Sin embargo, la observación de que el tratamiento estrogénico favorece la secreción de IGF-1⁴⁶ y del factor de crecimiento β ⁴⁷ por las células osteoblásticas *in vitro* aumenta la posibilidad de que el déficit estrogénico sea responsable de la alteración de la función osteoblástica de la fase tardía postmenopáusica. Por otra parte, se postula que las acciones extraesqueléticas de los E, como la absorción de calcio intestinal, la reabsorción tubular renal y los efectos sobre la secreción de PTH, son las responsables de prevenir el incremento de PTH relacionado con la edad y del remodelado óseo en postmenopáusicas tratadas tardíamente con E.

En el varón es característica la ausencia de un equivalente a la fase acelerada propia de la menopausia, pero la fase tardía y lenta de pérdida ósea, el incremento de PTH y de los marcadores de resorción óseos son superponibles a los que se producen en la mujer. En el anciano se produce una pérdida gradual del contenido mineral a nivel cortical (5%-10% por década después de los 40 años) y trabecular (7%-12% por década), por lo que las pérdidas en hueso tra-

becular y cortical son comparables a las de la mujer senil⁴⁸.

Las cifras de TT y E₂ decrecen marginalmente con la edad así como la función de células de Leydig y Sertoli. Estudios epidemiológicos previos⁴⁹ no han encontrado asociación entre los valores séricos de TT y la DMO en varones ancianos, incluso en algún trabajo la asociación es negativa. En este último se objetivó además una correlación significativa entre E₂ y DMO, a pesar de que las concentraciones totales de E permanecen relativamente constantes a lo largo de la vida del varón⁵⁰. Estos trabajos presentan la limitación de no medir los esteroides sexuales biodisponibles (libres o asociados a la albúmina), los cuales tienen libre acceso a los tejidos diana, a diferencia de la fracción unida a la globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG). Con la edad, el nivel de SHBG aumenta en el varón, por lo que la medición de las concentraciones de TT y E₂ totales no reflejan fielmente la disponibilidad actual de dichos esteroides en los tejidos. En publicaciones recientes⁵¹ se ha podido demostrar una reducción del 66% y del 48% de TT y E₂ biodisponibles respectivamente en varones de la tercera edad, por lo que la cifra de E₂ libre es el predictor principal de masa ósea, excepto en determinadas localizaciones de hueso cortical del esqueleto apendicular (radio distal). Por lo que se deduce que tanto en mujeres como en varones de edad avanzada, el nivel de E₂ libre se asocia significativamente con la DMO. Estos hallazgos implican al déficit estrogénico como posible etiología de la osteoporosis involucional en ambos sexos, aunque se necesitan más estudios experimentales para determinar qué porcentaje de pérdida ósea en el varón es debida a déficit de E y cuál al déficit de TT.

TRATAMIENTO ESTROGÉNICO EN LA OSTEOPOROSIS MASCULINA

La reducción marcada del nivel de E₂ biodisponible en varones de edad avanzada y su correlación significativa con la DMO hace suponer que el tratamiento con E o con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) pueda ser una

alternativa terapéutica eficaz para reducir el remodelado óseo y prevenir la pérdida de hueso fisiológica senil⁵¹.

Actualmente no hay ningún ensayo clínico del raloxifeno (único SERM comercializado) como tratamiento de la osteoporosis del varón. En un estudio preliminar realizado en varones con 2 mg/día de 17-β-E₂ durante nueve semanas se consiguió una disminución significativa (del 11% al 27%) de los marcadores de resorción óseos. Por otra parte, el tratamiento con TT representa una combinación de suplementación androgénica y estrogénica (debido a la aromatización de A a E), lo que es una alternativa prometedora en la osteoporosis idiopática masculina. Anderson⁵² trató a varones eugonadales con osteoporosis vertebral con enantato de TT y demostró que el incremento de la DMO vertebral se correlacionaba con los cambios inducidos en los valores de E₂ y no de TT. La administración de 50 mg de dehidroepianandrosterona (DHEA) en varones de edades comprendidas entre 50 y 70 años restaura los valores plasmáticos de DHEA y DHEAS e induce incrementos séricos de E₂ y E₁, aunque no se estudió su efecto sobre el hueso⁵³.

Yamano⁵⁴ ha demostrado recientemente los efectos beneficiosos de la terapia estrogénica en un joven epiléptico tratado con diversos fármacos anticonvulsivos, que presentaba una DMO disminuida, retraso en la edad ósea y epífisis de las muñecas no fusionadas. Las cifras de TT eran normales para la edad y los de E reducidos. El tratamiento con E conjugados obtuvo un efecto significativo en la maduración esquelética y en la DMO.

Se necesita una mayor evidencia científica y estudios sobre prevalencia de fracturas tras tratamiento antes de recomendar la THS en la osteoporosis senil masculina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are we today? *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 111-129.
2. Grumbach M, Auchus R. Estrogen: Consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocr Metab* 1999; 84: 4.677-4.691.
3. Chrousos GP, Detera-Wadleigh SD, Karl M. Syndromes of glucocorticoid resistance. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1.113-1.124.
4. Auchus R, Fuqua S. The oestrogen receptor. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1994; 8 (2): 433-449.
5. Smith E, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1.056-1.061.
6. Shozu M, Akasofu K, Harada T, Kubota Y. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency. *J Clin Endocr Metab* 1991; 72: 560-566.
7. Ito Y, Fisher CR, Conte MM, Simpson ER. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11.673-11.677.
8. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson ER. A syndrome of female pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom). *J Clin Endocr Metab* 1994; 78: 1.287-1.292.
9. Morishima A, Grumbach M, Simpson E, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocr Metab* 1995; 80: 3.689-3.698.
10. Bulun SE. Clinical review 78: Aromatase deficiency in women and men: would you have predicted the phenotypes? *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 867-971.
11. Carani C, Qin K, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91-95.
12. Couse JF, Korach KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Rev* 1999; 20: 358-417.
13. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K. Human estrogen receptor β-gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 4.258-4.265.
14. Revelli A, Massobrio M, Tesarik J. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues. *Endocr Rev* 1998; 19: 3-17.
15. Spencer CP, Stevenson JC. Oestrogens and anti-oestrogens for the prevention and treatment of osteoporosis. En: Meunier P, ed. *Osteoporosis: diagnosis and management*. 1998; 111-122.
16. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241: 84-86.
17. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, et al. Estrogen binding, receptor mRNA and biologic response in osteoblastic-like osteosarcoma cells. *Science* 1988; 241: 81-83.
18. Oursler MJ, Osborn P, Pyfferoen J, et al. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6.613-6.617.
19. Ernst M, Schmid C, Foresh ER. Enhanced osteoblast proliferation and collagen gene expression by estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 2.307-2.310.
20. Gray TK. Estrogens and the skeleton: cellular and molecular mechanisms. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 285-287.

21. Korach KS, Couse JF, Curtis SW, et al. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. *Recent Progress in Hormone Research* 1996; 51: 159-188.
22. Kimbro KS, Taki M, Beamer WG, Korach KS. Ovariectomized female estrogen receptor- α knockout and wild type mice respond differently to estrogen and dihydrotestosterone treatment. *Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans* 1998; OR 7-4, p 61 (Abstract).
23. Vicens-Calvet E, Marhuenda C. Hipogonadismos. En: Argente J, ed. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. EDIMSA, 1995; 741-752.
24. Heaney RP. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 1996; 252-254.
25. Kleerekoper M, Avioli LV. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 1996; 264-271.
26. Cassorla F, Ugarte F. Pubertad precoz y adelantada. En: Argente J, ed. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. EDIMSA, 1995; 699-711.
27. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K, et al. Biochemical and molecular genetic analyses on placental aromatase (P450arom) deficiency. *J Biological Chemistry* 1992; 267: 4.781-4.785.
28. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. *Am J Hum Genetics* 1992; 51: 666-672.
29. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grambach M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339: 599-603.
30. Klein KO, Baron J, Colli MJ, McDonnell DP, Cutler GB. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994; 94: 2.475-2.480.
31. Inkster S, Yue W, Brodie A. Human testicular aromatase: immunocytochemical and biochemical studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1.941-1.947.
32. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PI, et al. Effects of low doses of transdermal 17- β -estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. 1992; 74: 1.396-1.400.
33. Bagatell CJ, Knopp RH, Rivier JE, Bremner WJ. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein, cholesterol levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 855-861.
34. Sudhir K, Chou TM, Messina LM, Hutchinson SJ, Korach KS, et al. Endothelial dysfunction in a man with disruptive mutation in oestrogen-receptor gene. *Lancet* 1997; 349: 1.146-1.147.
35. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR. 17- α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocrine Review* 1991; 12: 91-108.
36. Rodríguez-Hierro F. Genitales ambiguos. En: Argente J, ed. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Madrid: EDIMSA, 1995; 655-677.
37. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocrine Review* 1995; 16: 271-321.
38. Stratakis CA, Vottero A, Brodie A, et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1.348-1.357.
39. Abu EO, Horner A, Kusek V, Triffitt JT, Compton JE. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3.493-3.497.
40. Vanderschueren D. Androgens and their role in skeletal homeostasis. *Horm Res* 1996; 46: 95-98.
41. Vanderschueren D, Boonen S, Bouillon R. Action of androgens versus estrogens in male skeletal homeostasis. *Bone* 1998; 23: 391-394.
42. Greendale G, Edelstein S, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: The Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1.833-1.843.
43. Dagogo-Jack S, Al-Ali N, Qurtom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2.821-2.825.
44. Goulding A, Gold E. Flutamide-mediated androgen blockade evokes osteopenia in the female rat. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 763-769.
45. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941; 116: 2.465-2.474.
46. Ernst M, Health HK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated edénylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology* 1989; 125: 825-833.
47. Ouraler MJ, Cortese C, Keeting PE, et al. Modulation of transforming growth-factor-production in normal human osteoblast-like cells by 17 β -estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1991; 129: 3.313-3.320.
48. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-773.
49. Meier DE, Orwoll ES, Keenan EL, Fagerstrom RM. Marked decline in trabecular bone mineral content in healthy men with age: lack of association with sex steroid levels. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 189-197.
50. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, et al. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997; 100: 1.755-1.759.
51. Khosla S, Melton J, Atkinson E, et al. Relationship 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: 2.266-2.274.
52. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wattell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis effects of six months treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 472-478.
53. Arlt W, Haas J, Callies F, et al. Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2.170-2.176.
54. Yamano Y, Sakane S, Takamatsu J, Ohsawa N. Estrogen supplementation for bone maturation in young epileptic man treated with anticonvulsant therapy, a case report. *Endocr J* 1999; 46: 301-307.

NOTICIAS

8º CONGRESO SEIOMM

26-28 de septiembre de 2001. Ciutadella, Menorca

Información general

Presidente Comité Organizador Local: Dr. Pau Lluch Mesquida

Secretaría Técnica: Rosa Díez

Secretaría SEIOMM

Passeig Marítim, 25-29. 08003 BARCELONA

Tel. 93 248 31 24 - Fax: 93 221 62 92 - email:85382@imas.imim.es