

EFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN CRÓNICA DE ESTRÓGENOS EN VARONES TRANSEXUALES SOBRE EL METABOLISMO MINERAL ÓSEO. INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D

M. SOSA HENRÍQUEZ^{a,b}, M.J. GÓMEZ DE TEJADA ROMERO^c,
E. ARBELO LÁINEZ^a, E. JÓDAR GIMENO^d, C. DOMÍNGUEZ CABRERA^e,
P. SAAVEDRA SANTANA^a, A. TORRES RAMÍREZ^f, E. SALIDO RUIZ^g,
Y D. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ^b

^aGRUPO DE INVESTIGACIÓN EN METABOLISMO MINERAL ÓSEO.
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.

^bUNIDAD METABÓLICA ÓSEA. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO INSULAR. LAS PALMAS DE GRAN
CANARIA.

^cUNIVERSIDAD DE SEVILLA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. UNIDAD
METABÓLICA ÓSEA. SEVILLA.

^dUNIDAD DE METABOLISMO ÓSEO. SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.

^eSERVICIO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA. HOSPITAL UNIVERSITARIO
DR. NEGRÍN. LAS PALMAS DE GRAN CANARIA.

^fUNIVERSIDAD DE LA LAGUNA. UNIDAD DE INVESTIGACIÓN.
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS. LA LAGUNA. TENERIFE.

Fundamento. No se conoce cuál es el efecto que produce la administración crónica de estrógenos en el metabolismo mineral óseo del varón. Por otra parte, en algunos estudios se ha informado que un determinado polimorfismo del receptor de la vitamina D podría condicionar una mayor densidad mineral ósea. Estos estudios a menudo han mostrado resultados contradictorios y la mayor parte de ellos se han efectuado en mujeres. Por todo ello hemos realizado este trabajo en un grupo de varones transexuales que habían recibido estrógenos durante un mínimo de tres años, con el fin de analizar si un determinado polimorfismo del receptor de la vitamina D condiciona en ellos diferencias en el metabolismo mineral óseo.

Método. Estudio transversal de casos y controles. Hemos estudiado marcadores bioquímicos de remodelado óseo, la densidad mineral ósea, así como varias hormonas sexuales y calciotropas.

Resultados. Comparados con los controles, los transexuales mostraron menores valores de testosterona libre en sangre y mayores valores de estradiol y de densidad mineral ósea, tanto en la columna lumbar como en la cadera. La bioquímica general, los marcadores bioquímicos de remodelado óseo y las hormonas calciotropas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El polimorfismo del receptor de la vitamina D no condicionó ninguna diferencia en estas variables, ni en los transexuales ni en los controles.

Conclusiones. No hemos encontrado asociación alguna entre el fenotipo transexual y la distribución del polimorfismo del receptor de la vitamina D. La administración crónica de estrógenos en el varón produce un aumento en los niveles de estradiol sérico, y un incremento en la densidad mineral ósea tanto en la columna lumbar como en la cadera, que no guarda relación con la presencia de un determinado polimorfismo del receptor de la Vitamina D, a pesar de existir una marcada reducción en la concentración de testosterona libre.

PALABRAS CLAVE: densidad mineral ósea, transexuales, marcadores de remodelado óseo, hormonas calciotropas, estrógenos en varones.

Background. The effect of chronic administration of estrogens on bone and mineral metabolism in men is not known. In the other hand, some studies have reported that a particular polymorphism of the Vitamin D receptor gene (VDR) may condition higher levels of bone mineral density, although some other studies have not found the same results. Indeed, most of these studies have been performed in women. Because of this, we have studied the effect of chronic administration of estrogens on bone mineral metabolism in a group of transsexual (TS) Canarian men, who were taking estrogens for a minimum of three years.

Method. Cross-sectional study of cases and controls. We studied biochemical markers of bone remodelling, bone mineral density and selected biochemical and hormonal features.

Results. Compared to controls, TS subjects had lower values for serum free testosterone and higher values for bone mineral density (BMD) both in the lumbar spine and in femoral neck. Biochemistry, bone remodelling markers and calcitropic hormone values were similar in both groups. The polymorphism of the Vitamin D receptor gene (VDR) did not produce any difference in these variables either in the transsexuals or in controls.

Conclusions. We found no association between the transsexual phenotype and the distribution of Vitamin D receptor polymorphisms. The chronic administration of estrogens in men may produce an increase in serum estradiol, a decrease in free testosterone levels and an increase in BMD both in lumbar spine and in femoral neck but these effects are not related to any VDR polymorphism.

KEY WORDS: bone mineral density, transsexuals, bone-remodelling markers, calcitropic hormones, estrogens in males.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente que, aunque se observa sobre

todo en mujeres postmenopáusicas^{1,2}, también afecta a los varones³. En el caso de estos últimos, los factores etiopatogénicos son menos conocidos. Aproximadamente el 50% de las osteoporosis en varones son secundarias a otras enfermedades entre las que se han descrito el alcoholismo, la ingestión crónica de corticoides, el hiperparatiroidismo primario o el hipogonadismo entre otras⁴.

Las células óseas del varón, como las de la mujer, tienen receptores para los estrógenos, pero en ellos no se ha podido establecer con exactitud hasta qué punto un déficit estrogénico desempeña un papel en la etiopatogenia de la osteoporosis, ya que en el hombre no existe un equivalente a la menopausia de la mujer, aunque esta posibilidad ha sido indicada por algunos autores^{5,6}. Así mismo, no es posible estu-

Correspondencia: M. Sosa Henríquez.
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.
Centro de Ciencias de la Salud.
Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas.
Apartado 550. 35080. Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: manuel-sosa@terra.es

diar cuál es el efecto que produce en el varón la administración exógena de estrógenos, dados sus múltiples efectos secundarios, entre los que destaca la feminización. Por otra parte, en la etiopatogenia de la osteoporosis se ha implicado a una serie de genes, de tal manera que determinados genotipos podrían condicionar la presencia de cifras más elevadas de densidad mineral ósea (DMO) y menor riesgo de fractura. Desde los iniciales estudios de Morrison et al, que describen la asociación entre un determinado polimorfismo del receptor de la vitamina D y la densidad mineral ósea en gemelas australianas⁷, se ha publicado un gran número de estudios tanto sobre este polimorfismo como sobre el de otros genes, con resultados a menudo contradictorios⁸⁻¹⁵.

Por todo ello, nos hemos propuesto estudiar en un grupo de varones transexuales cuál es el efecto que ejerce en el metabolismo mineral óseo la administración crónica de estrógenos, y analizar si un determinado polimorfismo del receptor de la vitamina D condiciona dicho efecto.

MATERIAL Y MÉTODO

SUJETOS DEL ESTUDIO

Para la realización del presente estudio incluimos a un total de 51 varones (de entre 30-59 años de edad) entre diciembre de 1999 y julio de 2000 en Gran Canaria, Islas Canarias y que fueron clasificados en dos grupos:

1. *Grupo 1, transexuales (TS)*. Veinticinco travestís varones, que no habían sido intervenidos quirúrgicamente para cambiar de sexo y que habían recibido tratamiento con estrógenos *ad libitum* durante 201 ± 108 meses (rango entre 3 a 35 años) buscando la feminización externa. Los fármacos más comúnmente utilizados fueron los anticonceptivos orales (etinil estradiol + acetato de ciproterona o levonorgestrel); estrógenos orales (equinos conjugados) y estrógenos en formulación depot (valerato de estradiol o mestranol + noretisterona). Las dosis utilizadas superaban con creces tanto los rangos fisiológicos como los terapéuticos utilizados en mujeres. La mayor parte de los sujetos habían utilizado más de una forma de terapia con frecuen-

te uso de antiandrógenos (acetato de ciproterona). Los transexuales fueron identificados e invitados a formar parte del estudio a través de una cadena de contactos.

2. *Grupo 2, Controles (C)*. Constituido por 26 varones sanos sin toma de estrógenos. Fueron incluidos de manera aleatoria, ya que los mismos formaron parte de otros estudios epidemiológicos realizados en nuestra Unidad.

Todos los pacientes eran caucásicos. Ninguno recibía suplementos de calcio, preparados de vitamina D ni ninguna otra medicación que pudiera afectar a la DMO. Ninguno tenía historia conocida de enfermedad renal o hepática, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, fracturas osteoporóticas o cualquier otra enfermedad grave. Se excluyeron explícitamente a los TS que tenían antecedentes de hepatitis crónica, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o que hubieran sido intervenidos quirúrgicamente para un cambio de sexo. Todos los participantes del estudio fueron detenidamente informados de los objetivos del mismo, que fue aprobado por la Comisión de Ética de nuestro Hospital y que se desarrolló siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki¹⁶.

CUESTIONARIO Y EXPLORACIÓN FÍSICA

A todos los participantes del estudio se les realizó un cuestionario estandarizado que recoge los factores de riesgo para la osteoporosis, las enfermedades y la medicación que tienen efecto sobre el hueso¹⁷. También se realizó una exploración física completa. El desarrollo mamario se calculó de acuerdo con los estadios de Tanner. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo a partir de la fórmula siguiente:

$$\text{IMC} = \text{peso/talla}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$$

MEDICIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La DMO se midió en la columna lumbar y en la extremidad proximal del fémur con un densitómetro Hologic® QDR-

1000 (Hologic Inc. Waltham, USA). Todas las mediciones fueron efectuadas por el mismo técnico, por lo que no existen variaciones interobservador. El coeficiente de variación en nuestro centro es del 0,75% ± 0,16% con un rango que oscila entre 0,6% y 1,13%¹⁸. Los valores de *Z-score* y de *T-score* fueron calculados a partir de los valores de normalidad previamente establecidos para la población española¹⁹.

RECOGIDA DE MUESTRAS Y TÉCNICA DE LABORATORIO.

Las muestras de sangre y de orina se recogieron por la mañana, entre las 8:00 y las 9:00 horas, después de una noche de ayunas. La sangre se recogió en los tubos específicos para cada determinación y fue centrifugada a 1.500 g durante 10 minutos; el suero obtenido fue separado en alícuotas y almacenado antes de una hora desde la extracción a -20 °C hasta que los análisis bioquímicos fueran realizados, aunque la mayor parte de los mismos se efectuaron el mismo día de la extracción. Las muestras de orina se recogieron y almacenaron a la misma temperatura hasta que se llevaron a cabo las mediciones. El calcio y la creatinina en orina se determinaron por métodos colorimétricos automatizados, y en suero, la glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo inorgánico, proteínas totales y fosfatasa alcalina (ALP) fueron medidas utilizando técnicas automatizadas en un autoanalizador (Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides). El calcio sérico fue corregido de acuerdo a las proteínas totales por medio de la fórmula:

$$\text{Calcio corregido} = \text{Calcio previo (mg/dl)} / \{0,55 + \text{proteínas totales (g/L)} / 16\}$$

La fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) se determinó por espectrofotometría.

HORMONAS

La hormona paratiroidea (PTH) se determinó por radioinmunoanálisis (RIA) (Allegro, USA). En nuestro laboratorio la técnica tiene una variación intra e interensayo inferior al 3,5% y 6% respectiva-

mente. La sensibilidad se ha estimado en 1 pg/ml. Los valores de normalidad en nuestro medio oscilan entre 15 y 65 ng/ml. Los niveles de la hormona luteinizante (LH) y de la foliculoestimulante (FSH) también se midieron por radioinmunoanálisis (RIA-gnost® hLH and RIA-gnost® hFSH, CIS Bio Internacional, France). El límite inferior de la técnica es de 0,15 mUI/ml para la LH y de 0,1 mUI/ml para la FSH. La testosterona libre y el estradiol también fueron determinados por RIA (Diagnostic Products Corporation, USA). El nivel de detección es de 0,15 pg/ml para la testosterona y de 20 pg/ml para el estradiol.

Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

La osteocalcina se determinó por ensayo inmune radiométrico (IRMA, Biosource Europe SA, Bélgica). Los valores normales en nuestro medio están establecidos entre 5-25 ng/ml. La concentración mínima detectable es de 0,15 ng/ml. La variación intra e interensayo es del 2,9% y del 5,3% respectivamente. El telopéptido carboxi-terminal (CTX) se midió por ELISA. El coeficiente de variación intra e interensayo es del 5,2% y 6,7% respectivamente. El telopéptido N-terminal y finalmente la fosfatasa alcalina ósea (b-ALP), se determinaron por inmunoquimioluminiscencia.

Polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D (VDR)

El ADN fue purificado a partir de 3 ml de sangre con EDTA, realizando una digestión con proteinasa K, una extracción con fenol y una precipitación con etanol. Para determinar la secuencia polimórfica, fue amplificado aproximadamente 0.1 µg de ADN con los iniciadores (*primers*) *bVDR*-3: 5'-AGTGTGCAGGCGATTTCGTAG-3' y *hVDR*-4: 5'- ATAGGCAGAAC-CATCTCTCAG-3'. Se efectuaron 30 ciclos de amplificación en condiciones habituales, con el siguiente perfil de temperaturas: 94 °C (1 min), 62 °C (1 min) y 72 °C (1 min). Fueron digeridos 10 µl del producto amplificado con 5U BsmI (New En-

gland Biolabs) a 65 °C durante 3 h, en un volumen total de 20 µl, aplicándose finalmente una electroforesis en gel de poli-acrilamida al 5%. Los alelos b del polimorfismo VDR se observaron en dos bandas de 115 and 76 bp, mientras que el alelo B permaneció con una única banda a 191 bp.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos fueron incluidos en una hoja de cálculo Microsoft Excel® desde donde fueron importados al programa estadístico SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows, versión 11.0, para lo cual contamos con las oportunas licencias de uso. Las variables continuas se expresan como medias ± desviación típica mientras que las variables discretas se muestran en tablas de contingencia.

Inicialmente se aplicó la técnica de Kolmogorov-Smirnoff para establecer la normalidad de las variables estudiadas. Para la comparación de medias se utilizó la prueba de la «t» de Student, mientras que para las comparaciones de medias múltiples entre varios grupos se aplicó el análisis de la varianza de un factor (ANOVA) y las técnicas de Student-Neuman-Keuls y de Scheffé. En el caso de las variables discretas, tras agrupar los datos en tablas de contingen-

cia 2 × 2 se calcularon los correspondientes *Odds Ratios* (OR), con sus intervalos de confianza al 95%. En todos los casos se estableció el nivel de significación en el 5% (p < 0,05).

RESULTADOS

Se muestran a continuación en tablas.

En la tabla 1 se muestran las características basales de ambos grupos estudiados. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, peso, IMC e ingesta actual de calcio entre ambos grupos de varones, pero sí en la talla, que fue menor en los travestís (169,0 ± 6,3 cm frente a 174,1 ± 7,3 cm de los controles [p = 0,01]). Dado que no se apreciaron diferencias en el IMC, decidimos no realizar ajustes en los cálculos estadísticos ulteriores. Asimismo, ambos grupos eran similares en lo referente a la actividad física durante el tiempo libre, el consumo de tabaco y de alcohol, puesto que el intervalo de confianza al 95% del OR engloba a la unidad en todos los casos. Tan sólo se apreciaron diferencias en el consumo habitual de drogas, mientras que la totalidad de los controles negaron su utilización, el 37,5% de los TS reconocieron el consumo habitual de drogas, principalmente *cannabis* y cocaína.

Tabla 1

Características basales de los sujetos estudiados (media ± desviación típica) y distribución de algunos factores de riesgo para la osteoporosis

	Grupo I. Transexuales	Grupo II. Controles	Valor de p
Número	27	26	
Edad (años)	43,0 ± 7,7	44,0 ± 6,0	0,60
Talla (cm)	169,0 ± 6,3	174,1 ± 7,3	0,01
Peso (kg)	74,3 ± 13,8	81,3 ± 12,9	0,06
IMC (kg/m ²)	26,0 ± 4,7	26,7 ± 3,7	0,54
Ingesta actual de calcio (mg/día)	773,9 ± 257,9	652,1 ± 265,6	0,12
Actividad física durante el tiempo libre			
Activos	36%	48%	0,620
Sedentarios	64%	52%	
Consumo de tabaco			
Sí	48%	40%	0,656
Consumo de alcohol			
Sí	68%	72%	0,830
Consumo de drogas			
Sí	37,5%	0%	NR

IMC: índice de masa corporal: peso (kg)/talla² (m²).
NR: no realizado al haber casillas con valor 0.

En la tabla 2 comparamos los valores bioquímicos, hormonales y los marcadores de remodelado óseo entre los transexuales y los controles. Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de creatinina, y testosterona libre, que fueron superiores en los controles, y de estradiol sérico, que fueron superiores en los travestís. Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo no mostraron diferencias entre ambos grupos.

En la tabla 3 se muestra la distribución del polimorfismo del receptor de la vitamina D en ambos grupos, transexuales y controles. Las frecuencias observadas de cada polimorfismo fueron similares, tanto al analizar las mismas en sus tres posibilidades: bb, bB y BB como al agrupar los polimorfismos en favorables (bb) y desfavorables (bB y BB).

En la tabla 4 se comparan diversos datos bioquímicos, hormonas y marcadores de remodelado óseo en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D en el grupo de transexuales. No observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar ninguno de estos parámetros analíticos, con la única excepción de la testosterona libre, que mostró unos niveles séricos menores en el grupo de transexuales que presentaron el polimorfismo bb ($1,2 \pm 2,0$ pg/ml frente a $12,7 \pm 9,6$ pg/ml del polimorfismo bB y BB [$p < 0,001$]). En la tabla 5 se comparan diversos datos bioquímicos, hormonas y marcadores de remodelado óseo en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D en el grupo control. En este caso, no observamos diferencias estadísticamente significativas al comparar estos parámetros analíticos.

En la tabla 6 mostramos los resultados obtenidos al valorar la densidad y el contenido mineral óseo, tanto en columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur, en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D en el grupo de transexuales. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las localizaciones anatómicas donde se estimó la densidad y el contenido mineral óseo y los diferentes polimorfismos del receptor de la vitamina D.

En la tabla 7 se exponen estos mismos resultados pero en el grupo control. Una vez más no obtuvimos diferencias estadística-

Tabla 2
Comparación de los valores bioquímicos, hormonales y de marcadores de remodelado óseo entre los transexuales y los controles

	Transexuales	Controles	Valor de p
Bioquímica			
Calcio (mg/dl)	9,156 ± 0,564	9,4 ± 0,520	0,119
Fósforo (mg/dl)	3,16 ± 0,619	3,348 ± 0,457	0,228
Proteínas totales (g/l)	7,228 ± 0,349	7,344 ± 0,451	0,314
Calcio corregido (mg/dl)	9,143 ± 0,474	9,319 ± 0,545	0,276
Creatinina (mg/dl)	0,836 ± 0,206	0,964 ± 0,115	0,009
Hormonas			
PTH (ng/ml)	26,6 ± 10,6	31,1 ± 10,6	0,15
LH (mUI/ml)	4,5 ± 3,3	3,7 ± 1,5	0,3
FSH (mUI/ml)	6,0 ± 4,4	5,4 ± 2,0	0,6
Testosterona libre (pg/ml)	9,6 ± 9,3	17,5 ± 4,2	0,002
Estradiol (pg/ml)	175,9 ± 252,8	42,0 ± 13,2	0,02
Marcadores de remodelado óseo. Sangre			
Osteocalcina (ng/ml)	14,8 ± 5,6	16,0 ± 5,8	0,46
FATR (UI/l)	2,71 ± 1,5	2,3 ± 0,8	0,4
Marcadores de remodelado óseo. Orina			
NTX (nM BCE/nM Cr)	367,9 ± 278,8	393,8 ± 175,5	0,32
CTX nM BCE	406 ± 245,0	386,1 ± 175,5	0,86
Ca/Cr	0,10 ± 0,06	0,09 ± 0,05	0,33

PTH: hormona paratiroidea; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; FATR: fosfatasa alcalina tartiatio-resistente.

Tabla 3
Distribución del polimorfismo del receptor de la Vitamina D. Análisis de la frecuencia de genes en transexuales y controles

	Transexuales	Controles	Valor de p
VDR. Distribución global			
BB	16,7%	23,1%	0,809
Bb	45,8%	46,2%	
bb	37,5%	30,8%	
VDR una vez agrupados en desfavorables* y favorables**			
	Transexuales	Controles	
Bb y BB*	62,5%	69,2%	0,616
bb**	37,5%	30,8%	

mente significativas en ninguna de las localizaciones anatómicas donde se estimó la densidad y el contenido mineral óseo, tanto en columna lumbar como en la extremidad proximal del fémur, y los diferentes polimorfismos del receptor de la vitamina D.

Finalmente, en la tabla 8 mostramos los valores de densidad y contenido mineral óseo de los transexuales y de los controles en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D, pero agrupados en sus tres posibilidades: bb, bB y BB. Tampoco obtuvimos diferencias estadística-

mente significativas entre los parámetros que estimaron la densidad y el contenido mineral óseo y los diferentes polimorfismos del receptor de la vitamina D, tanto en los transexuales como en los controles, al aplicar las técnicas estadísticas de Student-Newman-Keuls y de Scheffé para la comparación de medias múltiples.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio pretendía, por una parte, estudiar si la administración crónica de es-

Tabla 4

Comparación de diversos datos bioquímicos, hormonas y marcadores de remodelado óseo en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D. Transexuales

	bb	bB y BB	Valor de p
Bioquímica			
Calcio (mg/dl)	9,1 ± 0,4	9,1 ± 0,5	0,916
Fósforo (mg/dl)	3,0 ± 0,7	3,1 ± 0,5	0,685
Proteínas totales (g/l)	7,1 ± 0,2	7,2 ± 0,3	8,852
Calcio corregido (mg/dl)	9,1 ± 0,4	9,1 ± 0,5	0,980
Creatinina (mg/dl)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,646
Hormonas			
PTH (ng/ml)	24,4 ± 9,9	26,1 ± 11,5	0,755
LH (mUI/ml)	2,5 ± 2,8	5,3 ± 3,7	0,162
FSH (mUI/ml)	7,7 ± 6,5	5,8 ± 4,4	0,551
Testosterona libre (pg/ml)	1,2 ± 2,0	12,7 ± 9,6	0,001
Estradiol (pg/ml)	300,9 ± 278,6	140,6 ± 248,1	0,224
Marcadores de remodelado óseo. Sangre			
Osteocalcina (ng/ml)	13,8 ± 5,9	15,2 ± 6,3	0,667
FATR (UI/l)	2,5 ± 0,7	2,9 ± 2,0	0,615
Marcadores de remodelado óseo. Orina			
NTX (nM BCE/nM Cr)	476,0 ± 265,3	357,6 ± 333,7	0,158
CTX nM BCE	387,4 ± 213,5	435,9 ± 361,4	0,552
Ca/Cr	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,188

PTH: hormona paratiroidea; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; FATR: fosfatasa alcalina tartiatio-resistente.

Tabla 5

Comparación de diversos datos bioquímicos, hormonas y marcadores de remodelado óseo en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D. Controles

	bb	bB y BB	Valor de p
Bioquímica			
Calcio (mg/dl)	9,1 ± 0,3	9,5 ± 0,5	0,107
Fósforo (mg/dl)	3,2 ± 0,5	3,4 ± 0,4	0,511
Proteínas totales (g/l)	7,5 ± 0,5	7,2 ± 0,3	0,196
Calcio corregido (mg/dl)	8,9 ± 0,4	9,4 ± 0,5	0,04
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,826
Hormonas			
PTH (ng/ml)	30,2 ± 9,3	31,8 ± 11,7	0,736
LH (mUI/ml)	3,7 ± 1,7	3,5 ± 1,4	0,796
FSH (mUI/ml)	5,7 ± 2,1	5,2 ± 2,1	0,596
Testosterona libre (pg/ml)	18,0 ± 5,2	17,2 ± 3,9	0,687
Estradiol (pg/ml)	44,5 ± 11,1	41,4 ± 14,4	0,644
Marcadores de remodelado óseo. Sangre			
Osteocalcina (ng/ml)	15,6 ± 6,0	16,2 ± 6,0	0,817
FATR (UI/l)	1,8 ± 0,2	2,5 ± 0,8	0,114
Marcadores de remodelado óseo. Orina			
NTX (nM BCE/nM Cr)	323,0 ± 83,4	401,8 ± 192,8	0,600
Ca/Cr	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,04	0,270

PTH: hormona paratiroidea; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; FATR: fosfatasa alcalina tartiatio-resistente.

trógenos en el varón producía cambios en su metabolismo mineral óseo y por otra, en caso de producirse dichos cambios, si éstos estaban condicionados por un determinado polimorfismo del receptor de la Vitamina D.

Éste es el único modelo donde puede observarse el efecto de los estrógenos sobre el hueso del varón, puesto que su administración no está indicada ni permitida en el hombre. Por ello los transexuales la realizan por su propia cuenta, buscando la

feminización de su aspecto externo, dado que psicológicamente se sienten mujeres, pero utilizando unas dosis de estrógenos muy superiores a las empleadas habitualmente con las mujeres.

Como era de esperar, el grupo de los travestís tenía unos niveles de estradiol superiores a los del grupo control, así como unos niveles inferiores de testosterona libre, debido a la retroalimentación negativa que ejercen las hormonas femeninas a nivel hipofisiario sobre la LH²⁰.

Los niveles significativamente inferiores de creatinina encontrados en los travestís pueden estar justificados por su dependencia de la masa muscular, la cual a su vez está directamente relacionada con los valores de testosterona.

Entre los escasos estudios realizados sobre travestís en los que se ha valorado el metabolismo mineral²¹⁻²³, si bien se describe una reducción en las concentraciones de marcadores de remodelado al iniciar el tratamiento estrogénico, no consta la existencia de un grupo control formal, lo que puede explicar la discrepancia con nuestros datos, en los que no encontramos diferencias significativas. Desconocemos cuáles pueden ser las razones por las que los marcadores bioquímicos de remodelado óseo no se modifiquen, cuando los transexuales tienen una mayor densidad mineral ósea que los controles²⁴. Podría deberse al elevado coeficiente de variación de estos marcadores, bien por una mayor variabilidad en esta población, bien por la alta variabilidad intrínseca de los métodos de medida²⁵.

El factor genético es conocido en la fisiopatología de la osteoporosis desde hace muchos años, pero no se ha podido identificar un único gen que condicione la densidad mineral ósea. A principios de la década de los noventa, Morrison et al⁷ describieron en una población de gemelas australianas la asociación entre un determinado polimorfismo del receptor de la vitamina D y la DMO medida por DEXA, de tal manera que aquellas mujeres con polimorfismo bb tenían unos valores estadísticamente muy superiores a los obtenidos con los otros dos polimorfismos, bB y BB. Estos resultados fueron comprobados posteriormente por otros autores, pero no pasó mucho tiempo sin que se comenzaran a comunicar resulta-

Tabla 6

Valores de densidad mineral ósea por DEXA en los distintos polimorfismos. Transexuales.

	bb	bb y BB	Valor de p
Columna lumbar			
L2-L4 (g/cm ²)	1,118 ± 0,165	1,039 ± 0,179	0,2
CMO (g)	55,8 ± 7,90	51,6 ± 11,8	0,3
T-score	0,6 ± 1,3	0,0 ± 1,4	0,2
Z-score	0,7 ± 1,1	0,2 ± 1,7	0,3
Cadera			
Cuello femoral (g/cm ²)	0,885 ± 0,171	0,879 ± 0,149	0,9
CMO (g)	5,0 ± 0,9	5,0 ± 0,9	0,9
T-score	-0,3 ± 1,3	-0,3 ± 1,2	0,9
Z-score	0,2 ± 1,4	0,1 ± 1,2	0,9
Total de cadera (g/cm ²)	0,987 ± 0,197	1,003 ± 0,149	0,8
CMO (g)	38,4 ± 8,5	38,7 ± 5,8	0,9
T-score	-0,3 ± 1	-0,1 ± 1	0,8

El Z-score del total de cadera no se calculó porque no disponemos de los valores de normalidad en los varones por grupos de edad.

CMO: contenido mineral óseo.

Tabla 7

Valores de densidad mineral ósea por DEXA en los distintos polimorfismos. Controles

	bb	bb y BB	Valor de p
Columna lumbar			
L2-L4 (g/cm ²)	1,045 ± 0,166	1,017 ± 0,126	0,6
CMO (g)	52,0 ± 11,8	54,2 ± 9,8	0,6
T-score	0,0 ± 1,3	0,1 ± 1,0	0,6
Z-score	0,2 ± 1,1	0,0 ± 0,9	0,6
Cadera			
Cuello femoral (g/cm ²)	0,877 ± 0,125	0,808 ± 0,123	0,2
CMO (g)	5,1 ± 0,9	4,9 ± 0,8	0,4
T-score	-0,3 ± 1,0	-0,9 ± 0,9	0,2
Z-score	0,1 ± 1,1	-0,3 ± 1,0	0,2
Total de cadera (g/cm ²)	1,009 ± 0,103	0,976 ± 0,129	0,5
CMO (g)	41,5 ± 7,4	41,4 ± 8,4	0,9
T-score	-0,1 ± 0,7	-0,3 ± 0,9	0,5

El Z-score del total de cadera no se calculó porque no disponemos de los valores de normalidad en los varones por grupos de edad.

CMO: contenido mineral óseo.

dos en los que esta asociación no se apreciaba^{9,10}.

Por ello decidimos realizar este estudio en los travestís. Aunque en sus resultados aparentemente existe una sobreexpresión del polimorfismo bb («favorable») en los travestís, ésta no alcanza significación estadística; por lo que debemos concluir que no existe una mayor prevalencia de un determinado polimorfismo del receptor de la vitamina D entre los travestís.

Los resultados obtenidos al comparar los datos bioquímicos, hormonas y marcadores de remodelado óseo en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D,

agrupados en polimorfismos «favorable» (bb) y «desfavorable» (bb y BB), fueron en parte desconcertantes. Los niveles claramente inferiores de testosterona libre que presentaron los transexuales con genotipo bb con respecto a los considerados como desfavorables nos llamaron mucho la atención, ya que este hecho no ha sido descrito previamente y no encontramos una razón fisiopatológica que lo justifique.

No encontramos justificación tampoco de los menores niveles de calcio sérico corregido con las proteínas totales encontrado en el grupo control con polimorfismo bb

respecto a los que tenían los polimorfismos considerados desfavorables, lo cual consideramos como un hallazgo casual y sin significancia.

Los resultados obtenidos en la valoración de la densidad y el contenido mineral óseo en los distintos polimorfismos estudiados nos hace concluir que el polimorfismo del receptor de la vitamina D no va a condicionar diferencias de masa ósea en la población de travestís. Nos gustaría destacar el hecho de que los transexuales tienen una DMO que podemos considerar como rigurosamente normal, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente en vigor para el diagnóstico densitométrico de osteoporosis²⁶, con un T-score que oscila entre -0,3 en su valor más bajo y 0,6 en su valor más alto. En comparación con los varones españoles del mismo grupo de edad, con los datos obtenidos por el Grupo de Trabajo en Osteoporosis¹⁹ obtenemos que los travestís tienen valores superiores de DMO, ya que su Z-score oscila entre 0,1 y 0,7; y si la comparación la efectuamos con los varones que sirvieron de control en el presente estudio, observamos que el Z-score de los mismos era sensiblemente más bajo, lo que ha sido descrito con más detalle en otro trabajo de nuestro grupo²⁴.

El hecho de encontrar semejantes resultados en el grupo control, así como en ambos grupos al comparar cada uno de los polimorfismos por separado, nos lleva a concluir en principio que en los varones canarios el polimorfismo del receptor de la vitamina D no condiciona diferencias en la densidad y el contenido mineral óseo. Estas conclusiones deben valorarse con precaución por el tamaño muestral con el que hemos trabajado. Esto se debe a la extraordinaria dificultad de conseguir casos, es decir, varones transexuales que hayan recibido durante largo tiempo y que sigan recibiendo estrógenos, sin ser portadores o enfermos infectados por VIH u otras enfermedades crónicas tan frecuentes en este colectivo marginal de la sociedad.

En conclusión, nuestro estudio nos permite deducir que las hormonas sexuales femeninas no afectan al metabolismo mineral óseo en el varón, y que además en estos resultados no influye el polimorfismo del receptor de la vitamina D.

Tabla 8

Comparación de la densidad y contenido mineral óseo en transexuales y controles en función del polimorfismo del receptor de la vitamina D

	bb	bB	BB	SNK	Scheffé
Transexuales (n = 27)					
<i>Columna lumbar</i>					
DMO L2-L4 (g/cm ²)	1,118 ± 0,165	1,014 ± 0,141	1,094 ± 0,254	0,500	0,531
CMO L2-L4 (g)	55,8 ± 7,90	49,7 ± 8,4	55,9 ± 17,7	0,506	0,537
T-score L2-L4	0,6 ± 1,3	-0,2 ± 1,1	0,4 ± 2,1	0,500	0,531
Z-score L2-L4	0,7 ± 1,1	0,0 ± 1,6	0,5 ± 1,8	0,551	0,581
<i>Cadera</i>					
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,885 ± 0,171	0,862 ± 0,116	0,917 ± 0,217	0,786	0,803
CMO cuello femoral (g)	5,0 ± 0,9	4,9 ± 0,7	5,2 ± 1,5	0,828	0,842
T-score cuello femoral	-0,3 ± 1,3	0,5 ± 0,9	0,0 ± 1,7	0,786	0,803
Z-score cuello femoral	0,2 ± 1,4	0,0 ± 0,8	0,5 ± 1,8	0,688	0,711
DMO total cadera (g/cm ²)	0,987 ± 0,197	0,975 ± 0,121	1,064 ± 0,200	0,573	0,602
CMO total cadera (g)	38,4 ± 8,5	37,8 ± 2,2	40,7 ± 10,5	0,716	0,738
T-score total cadera	-0,3 ± 1	-0,3 ± 0,8	0,2 ± 1,4	0,573	0,602
Controles (n = 26)					
<i>Columna lumbar</i>					
DMO L2-L4 (g/cm ²)	1,045 ± 0,166	0,992 ± 0,123	1,091 ± 0,115	0,415	0,448
CMO L2-L4 (g/cm ²)	52,0 ± 11,8	53,0 ± 8,8	57,8 ± 13,2	0,601	0,629
T-score L2-L4	0,0 ± 1,3	-0,3 ± 1,0	0,4 ± 0,9	0,415	0,448
Z-score L2-L4	0,2 ± 1,1	-0,1 ± 0,8	0,6 ± 0,8	0,335	0,368
<i>Cadera</i>					
DMO cuello femoral (g/cm ²)	0,877 ± 0,125	0,811 ± 0,140	0,799 ± 0,061	0,518	0,549
CMO cuello femoral (g)	5,1 ± 0,9	4,9 ± 0,9	4,8 ± 0,6	0,749	0,769
T-score cuello femoral	-0,3 ± 1,0	-0,9 ± 1,1	-1,0 ± 0,4	0,518	0,549
Z-score cuello femoral	0,1 ± 1,1	-0,3 ± 1,1	-0,3 ± 0,6	0,630	0,657
DMO total cadera (g/cm ²)	1,009 ± 0,103	0,990 ± 0,145	0,935 ± 0,576	0,534	0,564
CMO total cadera (g)	41,5 ± 7,4	41,7 ± 8,5	39,0 ± 9,0	0,824	0,838
T-score total cadera	-0,1 ± 0,7	-0,2 ± 1,0	-0,6 ± 0,4	0,534	0,564

DMO: densidad mineral ósea; CMO: contenido mineral óseo; SNK: Student-Newman-Keuls.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado parcialmente por Geriátría Canaria (Geracán SL) en su proyecto de colaboración con la Fundación Universitaria de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Cummings SR, Kelsey JL, Newitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178-208.
- Melton LJ III. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993;14:S1-8.
- Cooper C, O'Neill T, Silman A on behalf of the European Vertebral Osteoporosis Study Group (EVOS). The Epidemiology of Vertebral fractures. *Bone* 1993;14:589-97.
- Compston J. Secondary causes of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:193-5.
- Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol* 1998;49:803-9.
- 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.
- Morrison NA, Cheng J, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7.
- Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ III, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ, et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995;10:991-6.
- Sosa M, Torres A, Domínguez C, Salido E, Saavedra P, Barrios Y, et al. Polimorfismo genético del receptor de la vitamina D y osteoporosis. *Med Clin (Barc)* 1998;110:646-50.
- Zarrabeitia MT, Riancho JA, Franco-Vicario R, Goiria J, Gonzalo C, González-Macías J. Papel de la tipificación genética múltiple (receptores de vitamina D y estrógenos) en la determinación del riesgo de fractura. *Med Clin (Barc)* 2000;114:241-4.
- Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphisms of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996;11:306-11.
- Murray RE, McGuigan F, Grant FA, Reid DM, Ralston SH. Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone* 1997;21:89-92.
- Nogués X, Enjuanes A, Mínguez S et al. Determinación de las frecuencias alélicas del gen del receptor de estrógenos en una cohorte de mujeres postmenopáusicas. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997;6(SupplA):11.
- Grant SFA, Reid DM, Blacke G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I $\alpha 1$ gene. *Nat Genet* 1996;10:203-5.

15. Gómez C, Naves ML, Díaz Corte E, Fernández Coto T. Polimorfismo del receptor de la vitamina D y masa ósea. Diferencias en función del sexo. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997;6(SupplA):10.
16. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;227:925-6.
17. Grupo de trabajo sobre protocolos y práctica clínica SEIOMM. Datos básicos en osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2000;9:84-5.
18. Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy Canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitometry* 1998;1:385-93.
19. Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C. Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. Madrid: Ed. FHO-EMO, SEIOMM, RPR. Madrid; 1996.
20. Finkelstein JS, O'Dea LS, Whitcomb RW, Crowley WF Jr. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:621-8.
21. Van Kesteren P, Lips P, Gooren JG, Asscheman H, Megens J. Long-term follow-up of bone mineral density and bone metabolism in transsexuals treated with cross-sex hormones. *Clin Endocrinol* 1998;48:347-54.
22. Reutrakul S, Ongphiphadhanakul B, Piaseu N, Krittiyawong S, Chanprasertyothin S, Bunnag P, et al. The effects of oestrogen exposure on bone mass in male to female transsexuals. *Clin Endocrinol* 1998;49:811-4.
23. Lips P, Asscheman H, Uitewaal P, Netelenbos JC, Gooren L. The effects of cross gender hormonal treatment on bone metabolism in male-to-female transsexuals. *J Bone Miner Res* 1989;4:657-62.
24. Sosa M, Jódar E, Arbelo E, Domínguez C, Saavedra P, Torres A, et al. Bone mass, bone turnover and vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in male to female transsexuals: effect of estrogenic treatment of bone metabolism of the male. *J Clin Densitometry* 2003;6: 297-304.
25. García Páez JM, Andreu JL. Cribado de osteoporosis: la anamnesis y la exploración física siempre antes de las exploraciones complementarias. *Med Clin (Barc)* 1998;110:132-4.
26. World Health Organisation. Assessment of fractures risk in screening for osteoporosis. WHO technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.