

Revisión

Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: una revisión narrativa

Perla Marisol Cantellano-Sánchez¹, Alejandra Isabel Ortega-Meléndez², Rafael Velázquez-Cruz³, Rogelio Frank Jiménez-Ortega¹

¹Departamento de Ciencias de la Acupuntura. Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. México. ²Unidad de Ciencias de la Salud. Universidad ETAC Campus Coacalco. México. ³Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). México

Resumen

El hueso es un tejido dinámico, que se encuentra en constante adaptación durante la vida de los vertebrados con el fin de alcanzar tamaño, forma, preservar la integridad estructural del esqueleto y regular la homeostasis mineral. Su desarrollo durante la infancia es determinante para alcanzar la estatura, así como la resistencia a fracturas en edad avanzada. Las hormonas sexuales juegan un papel importante en el remodelado óseo, tanto en hombres como en mujeres y las alteraciones en los perfiles hormonales pueden conducir al desarrollo de enfermedades asociadas con el metabolismo del hueso. En mujeres, la deficiencia de estrógenos durante la menopausia es una de las principales causas de osteoporosis, mientras que en hombres los andrógenos pueden influir en la salud ósea al unirse directamente a los receptores de andrógenos o indirectamente a receptores de estrógenos.

En esta revisión se explora el papel y los efectos de las hormonas sexuales sobre el metabolismo óseo, las vías de señalización implicadas y los efectos que pueden conducir al desarrollo de enfermedades como la osteoporosis.

Palabras clave:

Osteoporosis masculina.
Andrógenos.
Estrógenos.
Testosterona.

Recibido: 19/07/2023 • Aceptado: 03/11/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos: a la Universidad Estatal del Valle de Ecatepec, por las facilidades otorgadas en la elaboración de esta revisión.

Cantellano-Sánchez PM, Ortega-Meléndez AI, Velázquez-Cruz R, Jiménez-Ortega RF. Función de las hormonas sexuales en la homeostasis del hueso y su papel en el desarrollo de la osteoporosis masculina: una revisión narrativa. Rev Osteoporos Metab Miner 2023;15(4):144-153

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00024

Correspondencia:

Rogelio Frank Jiménez-Ortega. Departamento de Ciencias de la Acupuntura. Universidad Estatal del Valle de Ecatepec. Av. Central s/n. Valle de Anáhuac, 55210. Ecatepec de Morelos, México
e-mail: rfrankjo@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una de las enfermedades metabólicas más frecuentes en el mundo. Se caracteriza por la pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, predisponiendo a los pacientes a sufrir fracturas por fragilidad (1). Esta enfermedad es considerada como una condición subclínica hasta que se complica con una fractura, lo que supone una carga médica y personal, además de que también implica un alto costo socioeconómico y recursos necesarios para la atención de individuos que la padecen (2,3). La OP se considera como una enfermedad que afecta típicamente a mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, en los últimos años se ha observado que un tercio de fracturas de fémur ocurren en hombres y la incidencia de fracturas vertebrales puede superar más de la mitad de las descritas en mujeres (4,5). Actualmente se estima que 75 millones de personas en Europa, Estados Unidos y Japón son afectados por OP, siendo la causa de hasta 8,9 millones de fracturas por fragilidad ósea. En México, en 2010, de acuerdo con el censo de población y vivienda, se reportó que la población total fue 112 millones de habitantes de los cuales el 17 % correspondía a la población de adultos mayores de 50 años. Dentro de esta población el 17 % de las mujeres y el 9 % de los hombres mexicanos presentaron OP en columna lumbar, mientras que el 16 % de mujeres y el 6 % de hombres mexicanos presentaron OP en cadera, respectivamente (5,6). Actualmente, de acuerdo con datos del censo de población y vivienda 2020 la población mexicana se compone de 126 millones de habitantes que se encuentran enfrentando una transición epidemiológica con un incremento en la esperanza de vida, donde la población mayor de 50 años corresponde al 17,46 % y de esta población se estima que 10 millones de individuos viven con OP, lo que implica que una de cada tres mujeres por uno de cada cinco hombres presentará este padecimiento (7,8). De acuerdo con estas estadísticas, la OP en hombres se considera como una creciente preocupación de salud pública lo que ha promovido el desarrollo de guías clínicas para el cuidado de esta enfermedad que ahora abordan la evaluación y el tratamiento en pacientes masculinos. Sin embargo, a pesar del desarrollo de estas guías, la OP masculina sigue considerándose como una afección subdiagnosticada y subtratada (9). Aunque el cuadro clínico entre hombres y mujeres es similar, existen algunas características particulares en la OP masculina, por ejemplo: en la mayoría de los casos el tipo de OP es "secundaria", es decir que se origina por consecuencia de otras enfermedades, uso de fármacos o cambios en el estilo de vida, los criterios de densitometría para el diagnóstico no están bien validados, existe carencia de estudios que analicen el efecto de diferentes tratamientos en la prevención de los pacientes, no existen antecedentes de traumatismos o sobre el origen de las fracturas y, en el caso de los hombres, estos son menos propensos a caídas, además de que la esperanza de vida es más corta, lo que hace que las acciones terapéuticas empleadas en hombres sean dife-

rentes a las empleadas en mujeres (10). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión narrativa sobre el papel de las hormonas sexuales, su influencia sobre la densidad mineral ósea y su papel en el desarrollo de la OP masculina.

DESARROLLO DEL HUESO

El hueso es un tipo de tejido conectivo altamente especializado cuya función principal es proporcionar un soporte mecánico para actividad muscular y protección física de los tejidos y órganos internos, además de mantener la homeostasis y ser un depósito mineral a nivel sistémico (11). A lo largo del desarrollo existen diferencias importantes entre hombres y mujeres durante las primeras etapas de la vida, el desarrollo óseo está influenciado por diferentes factores como las hormonas sexuales, el nivel de actividad física y el tamaño corporal, y es en la adolescencia en la etapa que posiblemente tenga mayor influencia sobre la formación y desarrollo del sistema esquelético tanto en hombres como en mujeres. Durante la pubertad los hombres inician esta etapa de la vida más tarde que las mujeres y dura más tiempo, lo que podría causar diferencias en el desarrollo óseo entre ambos géneros. Un ejemplo de esto es que los hombres tienden a tener piernas más largas que las mujeres debido a que la fusión epifisiaria ocurre más tarde en hombres debido a que presentan un periodo de maduración ósea más largo (12). Por otro lado, las hormonas sexuales también ejercen un efecto sobre el crecimiento, la homeostasis del hueso y el final de la maduración ósea. En los hombres la testosterona juega un papel clave en el desarrollo de esqueletos más grandes, mientras que los estrógenos se han asociado con la reducción de la reabsorción del hueso, conservando así la masa ósea. Sin embargo, se ha reportado que la testosterona también tiene un efecto en la mejora de la formación ósea y se puede asociar con la reducción de la reabsorción del tejido óseo, pero esto puede deberse a la conversión de testosterona a estrógenos, lo que sugiere que los estrógenos podrían estar encargados de conservar la masa ósea y la testosterona de aumentar la masa ósea. Estas funciones de las hormonas sexuales en el desarrollo del hombre le confieren varias ventajas hasta llegar a la vida adulta ya que permiten proteger los huesos de fracturas por fragilidad con respecto a mujeres, pueden presentar un pico de masa ósea mucho más alto, un tamaño óseo más grande y una mayor fortaleza ósea (13).

ESTRÓGENOS EN EL DESARROLLO DEL HUESO

Los estrógenos son una familia de hormonas esteroideas que se componen por estradiol, estriol y estetrol.

El estradiol (E_2) es el estrógeno más frecuente y activo, se produce principalmente por los ovarios, aunque el tejido adiposo, los testículos, la corteza suprarrenal y el hígado también contribuyen a su producción. Los estrógenos se han asociado con el mantenimiento de la masa ósea y a través de observaciones clínicas; se ha establecido que la deficiencia de estrógenos sobre la masa ósea también es causa de OP en hombres, lo que sugiere su papel universal en el metabolismo del hueso (14). Los efectos de los estrógenos sobre la masa ósea se atribuyen principalmente a su acción de inhibir la reabsorción ósea que se lleva a cabo a través de los osteoclastos. Diversos estudios *in vitro* que utilizan líneas celulares de osteoblastos y células estromales, muestran que los estrógenos disminuyen la producción de citocinas osteoclastogénicas y aumentan la expresión de factores que inhiben la osteoclastogénesis (15,16). Por otro lado, el efecto que pueden tener los estrógenos sobre la formación ósea sigue siendo poco claro, ya que las células estromales y los osteoblastos expresan el receptor de estrógenos alfa ($RE\alpha$) y beta ($RE\beta$) los cuales pueden afectar a la diferenciación y a la formación ósea. Los osteoblastos se derivan de células *stem* mesenquimales (CSM) que también pueden dar origen a los adipocitos, por lo que es posible que exista un mecanismo de regulación que determine el linaje entre osteoblastos/adipocitos y sea un componente crítico en la vía reguladora de la osteoblastogénesis (17). Se ha observado que el aumento de la concentración de lípidos en medula ósea se asocia con la pérdida de masa ósea asociada con la edad, lo que implica una relación inversa entre la adipogénesis y la osteoblastogénesis (18). Además, se ha observado que la osteopenia inducida por ovariectomía está asociada con un aumento de la adipogénesis, por lo que en diferentes estudios *in vitro*, se ha planteado la hipótesis de que los estrógenos regulan negativamente la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL), un marcador característico de la diferenciación de adipocitos, por lo que los estrógenos podrían regular la formación ósea a través de la inactivación de las células estromales de medula ósea de origen mesenquimal para inducir un cambio del linaje y dirigirlo hacia el osteoblasto (19). Por otro lado, se cree que la acción principal de los estrógenos es inhibir la reabsorción ósea derivada de la actividad de los osteoclastos. Los osteoclastos son células gigantes multinucleadas cuya función principal es desintegrar la matriz mineral ósea en la fase de reabsorción del remodelado óseo (20). El reclutamiento de precursores de osteoclastos, la diferenciación y la actividad de reabsorción están controlados por factores locales, por ejemplo: la vitamina D, las prostaglandinas, el TGF- β , IL-1, IL-6 y el TNF- α que estimulan la diferenciación y actividad de los osteoclastos a través de mecanismos directos o indirectos, mientras que la calcitonina inhibe su actividad. El destino de los osteoclastos después de la reabsorción ósea es desconocido; se sabe que factores como la calcitonina inactivan los osteoclastos sin inducir la muerte celular, mientras que factores como los bifosfonatos y la vitamina K2 indu-

cen la muerte celular de los osteoclastos. Por otro lado, se cree que la actividad de los estrógenos sobre los osteoclastos está regulada indirectamente a través de células no osteoclásticas. Se ha observado que la disminución de estrógenos durante la menopausia o debido a un proceso de ovariectomía se asocia con un incremento en la expresión de IL-1, IL-6 y TNF- α y una disminución de TGF- β por parte de los monocitos de sangre periférica, células del estroma de medula ósea y osteoblastos (21). Otros factores también se encuentran involucrados en la diferenciación y activación de los osteoclastos; una de las vías clave es la señalización del receptor activador nuclear kappa B (RANK) que se expresa en los osteoclastos y se activa cuando se une al ligando del receptor activador nuclear kappa B (RANKL); en este mecanismo también puede intervenir la osteoprotegerina (OPG), una proteína que sirve como señuelo de RANKL, suprimiendo la activación de la diferenciación de osteoclastos. Los estrógenos son capaces de regular a RANKL y promover la expresión de OPG, reduciendo la reabsorción ósea a través de cambios en la expresión de proteínas celulares de osteoblastos humanos entre los que encontramos algunos miembros de la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que regulan negativamente la osteoclastogénesis y son mediadores de efectos anabólicos en el hueso (22,23). Además, los estrógenos inhiben la diferenciación y favorece la apoptosis de osteoclastos al aumentar la producción de TGF- β , mientras que en ausencia de estrógenos se induce la expresión de RANKL, conduciendo a la activación de la osteoclastogénesis (24) (Fig. 1A).

ANDRÓGENOS EN EL DESARROLLO DEL HUESO

El término "andrógeno" hace referencia a la testosterona y sus precursores derivados del colesterol. La testosterona es un tipo de andrógeno predominante en hombres, que es secretado en un 95 % por los testículos y un 5 % por glándulas suprarrenales a través de la conversión de dehidroepiandrosterona (25). La testosterona se une a la albúmina y a la globulina transportadora de hormonas sexuales para que posteriormente sus efectos en el cuerpo sean regulados por su conversión local a 5α -dihidrotestosterona a través de tejidos periféricos, los cuales presentan alta afinidad debido a la gran cantidad de receptores de andrógenos (AR) que poseen. La testosterona ejerce fuertes efectos anabólicos y androgénicos que afectan a hombres y mujeres, influyendo significativamente en el crecimiento y mantenimiento de los huesos. En un estudio se demostró que, a través de la administración de testosterona en modelos murinos, estos presentaron un aumento en el ancho de la placa del crecimiento epifisario, los efectos observados en este trabajo fueron independientes de la hormona del crecimiento

y del factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1); de este modo se mostraron los efectos de la testosterona sobre el desarrollo del hueso (26). En este sentido se ha demostrado que la testosterona juega un papel importante en el mantenimiento de la DMO de hombres de edad avanzada (27). Sin embargo, los niveles de testosterona en suero de hombres mayores, disminuye 1 % por año, lo que puede generar la aparición de síntomas clínicos como el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío (LOH), el cual se caracteriza por depresión, irritabilidad, disfunción sexual, disminución de masa magra y disminución de la DMO, síntomas que podrían estar asociados con el envejecimiento, por lo que se ha propuesto la terapia de remplazo de testosterona como un tratamiento para mejorar la calidad de vida de hombres mayores que padecen LOH (28). Como se mencionó anteriormente, los estrógenos son necesarios para el mantenimiento de la DMO y en el caso de las mujeres disminuyen considerablemente durante la menopausia, mientras que en los hombres la testosterona disminuye lentamente con la edad, lo que permite mantener la DMO estable durante un tiempo prolongado. Por lo tanto, la OP es más frecuente en mujeres posmenopáusicas que en hombres mayores (29). En el metabolismo óseo la testosterona juega un papel importante ya que se convierte en dihidrotestosterona (DHT) altamente activa a través de la 5-reductasa en el citoplasma de las células diana; esto permite su unión con el receptor de andrógenos (RA) induciendo actividad androgénica. Además, la testosterona también se convierte en E_2 debido a la actividad de la aromatasa, lo que permite su unión con los subtipos $RE\alpha$ y $RE\beta$ los cuales se asocian con el metabolismo del hueso. Los RA están presentes en condrocitos y osteoblastos en los que su nivel de expresión varía de acuerdo con la edad del individuo y los sitios óseos. La unión entre la testosterona y los RA en osteoblastos promueven la formación de hueso a través de la activación indirecta de citocinas y factores de crecimiento. Los osteoblastos sintetizan diversas citocinas que promueven la resorción del hueso, tales como la IL-6 o el TNF (30). Además, los andrógenos regulan positivamente el TGF- β y los factores de crecimiento IGF que estimulan la formación del hueso (31). Se ha observado que la deficiencia de testosterona promueve la expresión de RANKL a partir de osteoblastos y en consecuencia activa la diferenciación de osteoclastos aumentando la reabsorción ósea, lo que se ve reflejado en una disminución de la DMO. La diferenciación y proliferación de condrocitos y osteoblastos es inducida por la unión de IGF-1 con la proteína de unión a IGF (IGF-BP) que junto con la supresión de la apoptosis de condrocitos promueven la formación de hueso. Por lo tanto, la testosterona regula positivamente la expresión de IGF-1 e IGF-BP en osteoblastos (32). La testosterona también puede regular la osteoclastogénesis a través de la supresión de la actividad de la interleucina (IL) 6, cuya función es activar a los osteoclastos e inducir la reabsorción ósea. Por lo tanto, la disminución de los niveles de testosterona afecta negativamente los

niveles de DMO. Sorprendentemente los niveles más altos de expresión de RA se han observado en osteocitos, que además de ser las células más abundantes dentro del hueso, se ha demostrado que producen diversos mediadores que pueden influir en la osteoclastogénesis, como el óxido nítrico, TGF- β , prostaglandinas o RANKL. La deficiencia de estrógenos y andrógenos conduce a una mayor prevalencia de apoptosis de los osteocitos (33). La apoptosis de los osteocitos puede estimular indirectamente la osteoclastogénesis al inducir que las células estromales/osteoblásticas secreten RANKL. Además, los osteocitos secretan OPG, que compite con RANK por su receptor en los osteoclastos. En los osteocitos, como en los osteoblastos, la secreción de OPG está regulada por la vía Wnt/ β -catenina y se ha observado que, ratones que carecen de β -catenina en los osteocitos, son osteoporóticos debido al aumento del número de osteoclastos (34). Un mecanismo similar al que sucede en humanos. Los osteocitos controlan el proceso de remodelación ósea mediante la regulación directa e indirecta de la diferenciación y función de osteoclastos y osteoblastos, una alteración en el proceso conduce a la aparición de osteoporosis. En este sentido los subtipos $RE\alpha$ y $RE\beta$ juegan un papel importante en el mantenimiento de la DMO en hombres debido a que los estrógenos ejercen un mayor efecto que los andrógenos en la inhibición de la reabsorción ósea. Se ha observado que la pérdida de la función de $RE\alpha$ y la deficiencia de aromatasa en pacientes masculinos induce el desarrollo de un fenotipo con una DMO extremadamente baja, por lo que se ha propuesto la terapia de remplazo de estrógenos como una opción para mejorar los niveles de DMO en pacientes adultos masculinos (35). El E_2 generalmente se encarga de regular la apoptosis y la función de osteoclastos al aumentar la expresión del factor de crecimiento tumoral β (TNF- β). La expresión de IL-1, IL-6, IL-7, IGF-1, factor nuclear κB (NF- κB), RANK y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) aumentan, reduciendo la proliferación y actividad de los osteoblastos; es conocido que estos genes son blancos del efecto antirresortivo de los estrógenos sobre el hueso (36) (Fig. 1B).

RELACIÓN ENTRE LAS HORMONAS SEXUALES Y LA FRACTURA ÓSEA

Durante las actividades de la vida diaria las caídas y fracturas son comunes en hombres mayores. La búsqueda de herramientas que ayuden a la prevención de fracturas por fragilidad se ha convertido en uno de los principales objetivos a nivel mundial. La aparición de fracturas asociadas con el envejecimiento se debe principalmente a la disminución de la función física como la pérdida de la masa magra, debilidad muscular, fragilidad de los huesos, sarcopenia y la disminución de la DMO. Estudios recientes han identificado la relación

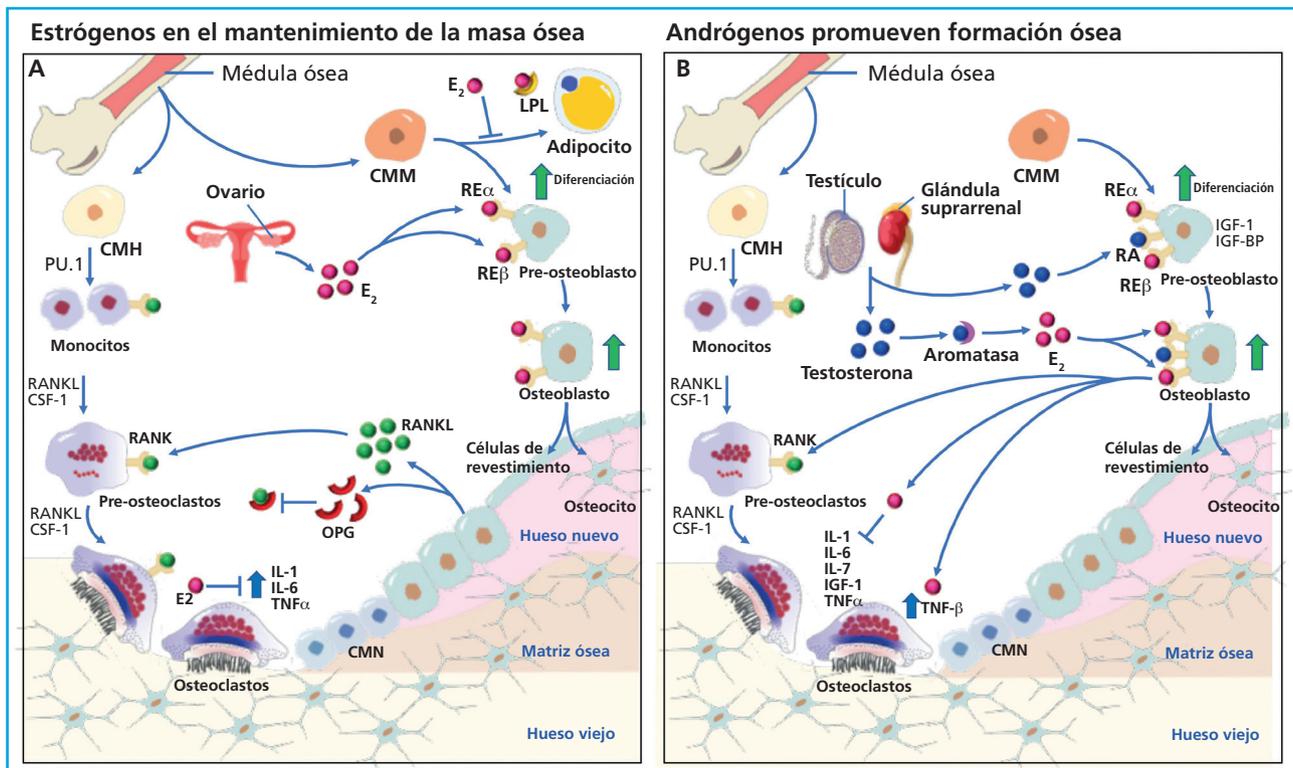


Figura 1. Representación esquemática sobre las unidades básicas multicelulares (BMU), su asociación con el remodelado óseo y el papel de las hormonas sexuales en el mantenimiento y formación del tejido óseo. La activación del remodelado óseo inicia con la diferenciación de células madre hematopoyéticas a osteoclastos maduros capaces de reabsorber el tejido óseo, donde las citocinas CSF-1 y RANKL son requeridas en todas las etapas de diferenciación. Una vez terminada la reabsorción ósea, existe una atracción de células mononucleares hacia las unidades de remodelado óseo para reclutar precursores de osteoblastos que posteriormente se diferenciarán a osteoblastos maduros y osteocitos los cuales quedarán atrapados dentro de la matriz mineralizada y cuya función es de quimiotaxis y mecanosensora. Los osteoblastos son células formadoras de tejido óseo que se derivan de células madre mesenquimales y que requieren de la actividad de distintos factores para su diferenciación como la esclerotina, el factor de transcripción RUNX2 y la activación de las proteínas IGF-1 e IGF-BP. A. Se muestra la producción de estrógenos por parte de los ovarios, los cuales tienen la capacidad de inhibir la actividad de citocinas IL-1, IL-6 y TNF- α , que son necesarias durante la osteoclastogénesis, además los estrógenos son capaces de unirse a los RE α y RE β presentes en los precursores de osteoblastos para promover su diferenciación y en osteoblastos maduros para secretar citocinas inhibitorias de la osteoclastogénesis como la osteoprotegerina (OPG) la cual funciona como anzuelo de RANKL evitando su unión con los osteoclastos y ejerciendo una función de mantenimiento de la masa ósea. B. Se observa la actividad de la testosterona secretada por testículos y la glándula suprarrenal que se une a receptores de andrógenos presentes en los osteoblastos y promueve la diferenciación a osteoblastos maduros. La testosterona también actúa como inhibidor de la IL-6 que es necesaria para la osteoclastogénesis y a través de la mutasa es convertida a estrógenos, promoviendo la diferenciación osteoblástica, además de regular la expresión de citocinas necesarias en la osteoclastogénesis, por lo que la testosterona se puede promover la formación del tejido óseo.

entre la testosterona y el riesgo de fracturas, donde se ha observado que pacientes masculinos de edad avanzada con fracturas osteoporóticas presentaron niveles de testosterona muy bajos en comparación con grupos controles de la misma edad y origen étnico (37,38). Algunos estudios respaldan la hipótesis de que la deficiencia de testosterona se asocia con un aumento en la incidencia de caídas mientras que otros rechazan esta hipótesis (39). Las fracturas óseas más predominantes asociadas con disminución de la DMO debido a bajos niveles de testosterona, también pueden deberse a la relación de la testosterona con la fuerza muscular y el rendimiento físico en hombres, lo que podría conducir al desarrollo de sarcopenia y a un aumento en el riesgo de caídas. Actualmente se ha establecido que la re-

lación entre la deficiencia de testosterona y la baja DMO es mucho más fuerte en adultos jóvenes masculinos con hipogonadismo de moderado a severo (40). Sin embargo, son pocos los estudios disponibles sobre la epidemiología de la OP masculina; esto puede deberse a los pequeños tamaños de muestra y posibles sesgos que presentan estos trabajos. Estudios de casos y controles donde se compara la prevalencia de hipogonadismo entre sujetos con OP y grupos controles han mostrado que las fracturas por OP son más frecuentes en pacientes con hipogonadismo con respecto a pacientes sin esta condición (41). Otros estudios han documentado un marcado incremento en el riesgo de sufrir fracturas por fragilidad entre pacientes con niveles bajos de testosterona y E₂. Estos bajos niveles de

hormonas sexuales se asocian con atrofia muscular y a la disminución de la masa magra total, por lo que es lógico pensar que una pérdida en la función muscular puede dañar el mecanismo defensivo contra las caídas, conduciendo a un aumento en la incidencia de fracturas en pacientes masculinos. Hoy en día es ampliamente aceptado que los trastornos del metabolismo óseo en pacientes con niveles bajos de estradiol pueden aumentar el riesgo de fracturas, lo que podría ser causado por un déficit de transformación de testosterona a estradiol debido a una disfunción de la enzima aromataza, incluso algunos estudios han reportado el desarrollo de OP masculina severa debido a mutaciones en el receptor de estrógeno de la enzima aromataza (42).

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN EN EL METABOLISMO ÓSEO ACTIVADAS POR HORMONAS SEXUALES

Los E_2 y otras hormonas esteroideas son capaces de inducir la activación de diferentes vías de señalización uniéndose a su receptor a través de tres mecanismos: a) la señalización clásica, donde el E_2 se une a los $RE\alpha$ y $RE\beta$ en el compartimiento citoplasmático, posteriormente este complejo se desplaza al núcleo donde forma homo- o heterodímeros que se unirán directamente a una secuencia de DNA específica llamada elementos de respuesta a estrógenos (ERE); b) señalización independiente de ERE, donde el complejo E_2/RE se desplaza hacia el núcleo e interactúa con factores de transcripción para secuestrarlos y modificar su interacción con el DNA, lo que conduce a una alteración en la expresión genética; y c) señalización no genotrópica (no implica cambios en la expresión genética), en el que el E_2 envía señales a través de un receptor acoplado a proteína G (GPCR) en la membrana plasmática. Los RE se expresan en gran medida en el hueso y sus efectos se han atribuido a la actividad mediada por este receptor. Estos efectos fueron demostrados a través de un estudio donde a un grupo de ratones hembra ovariectomizados (OVX) $RE\alpha^{-/-}$ y un grupo de ratones macho orquiectomizados (ORX) $RE\alpha^{-/-}$ no respondieron a tratamiento con estrógeno exógeno. Los ratones $RE\alpha^{-/-}$ mostraron un aumento de aproximadamente 10 veces el nivel de E_2 y 5 veces los niveles de testosterona, así como los niveles de IGF-1 alterados lo que condujo a una mayor actividad de osteoclastos y por lo tanto al desarrollo de un fenotipo osteoporótico (43). Existen $RE\alpha$ en el núcleo y en la membrana celular, los cuales activan vías de señalización independientes de la transcripción que son activadas por mecanismos no genómicos del $RE\alpha$, donde el estrógeno ejerce efectos antioxidantes de manera independiente. El efecto biológico de la osteogénesis se relaciona con vías de señalización celular altamente específicas, entre las que se encuentra la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la proteína quina-

sa B (Akt) que desempeña funciones críticas en los osteoblastos y formación ósea ya que regula procesos celulares fundamentales. La interacción entre $E_2/RE\alpha$ activa la vía de señalización PI3K-Akt donde la proteína PI3K es una enzima heterodimérica compuesta por una subunidad catalítica (P110) y una reguladora (p85), que son necesarias para realizar un amplio espectro de actividades celulares incluido el metabolismo y el envejecimiento. Por otro lado, Akt es una proteína quinasa de serina-treonina dependiente de fosfoinosítido. La interacción posterior de PI3K-Akt son reguladores cruciales de la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos y de la formación ósea por parte de los osteoblastos, al promover su diferenciación y supervivencia para el mantenimiento y recambio de la masa ósea. La deficiencia de Akt en osteoblastos induce un fenotipo susceptible a apoptosis, además de suprimir la función y diferenciación celular, por lo tanto, la vía de señalización PI3K-Akt juega un papel clave en el proceso de formación de hueso en la membrana celular (44). Por otro lado, la interacción E_2/RE promueve la activación de la vía de señalización de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que son un conjunto de quinasas serina/treonina que regulan una amplia gama de estímulos. ERK presenta dos isoformas, ERK1 (MAPK3) y ERK2 (MAPK1), ambas expresadas en osteoblastos. ERK es activado por MAP2Ks-MEK1 (MAP2K1) y MEK2 (MAP2K2). Ratones con delección de la línea germinal de Erk1 y una delección condicional de Erk2 en el mesénquima de las extremidades (ratones Erk-1/-Erk2Prx1), incluidos los osteoblastos, muestran una reducción sustancial de la mineralización del hueso, lo que demuestra la importancia de ERK para la mineralización de osteoblastos. Del mismo modo, los ratones que expresan la mutación de MEK1 dominante en osteoblastos muestran una masa ósea baja e hipomineralización de la clavícula y la bóveda craneal. En particular, estos ratones también muestran hipomineralización clavicular y craneal, los cuales son vestigios de ratones y humanos haploinsuficientes para Runx2, el regulador maestro de la diferenciación de osteoblastos (45) (Fig. 2). Otra vía de señalización estimulada por la unión de la testosterona con el receptor de andrógenos es el sistema renina angiotensina (RAS). Se ha reportado que RAS es un sistema complejo que funciona como mediador entre la formación y reabsorción del hueso a través de diversos mecanismos. El papel de RAS inicia con la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I (AngI) la cual es activada por la renina, una proteasa altamente selectiva secretada por las células yuxtglomerulares del riñón. Posteriormente, la AngI se convierte en angiotensina II (AngII) a través de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La relación entre el sistema renina angiotensina y el metabolismo óseo se basa principalmente en la regulación de la AngII en el hueso. Se ha reportado que AngII se asocia con un aumento significativo de los osteoclastos positivos para TRAP y con regulación positiva para de la expresión de RANKL a través de la quinasa extracelular de los osteoblastos (46) (Fig. 3).

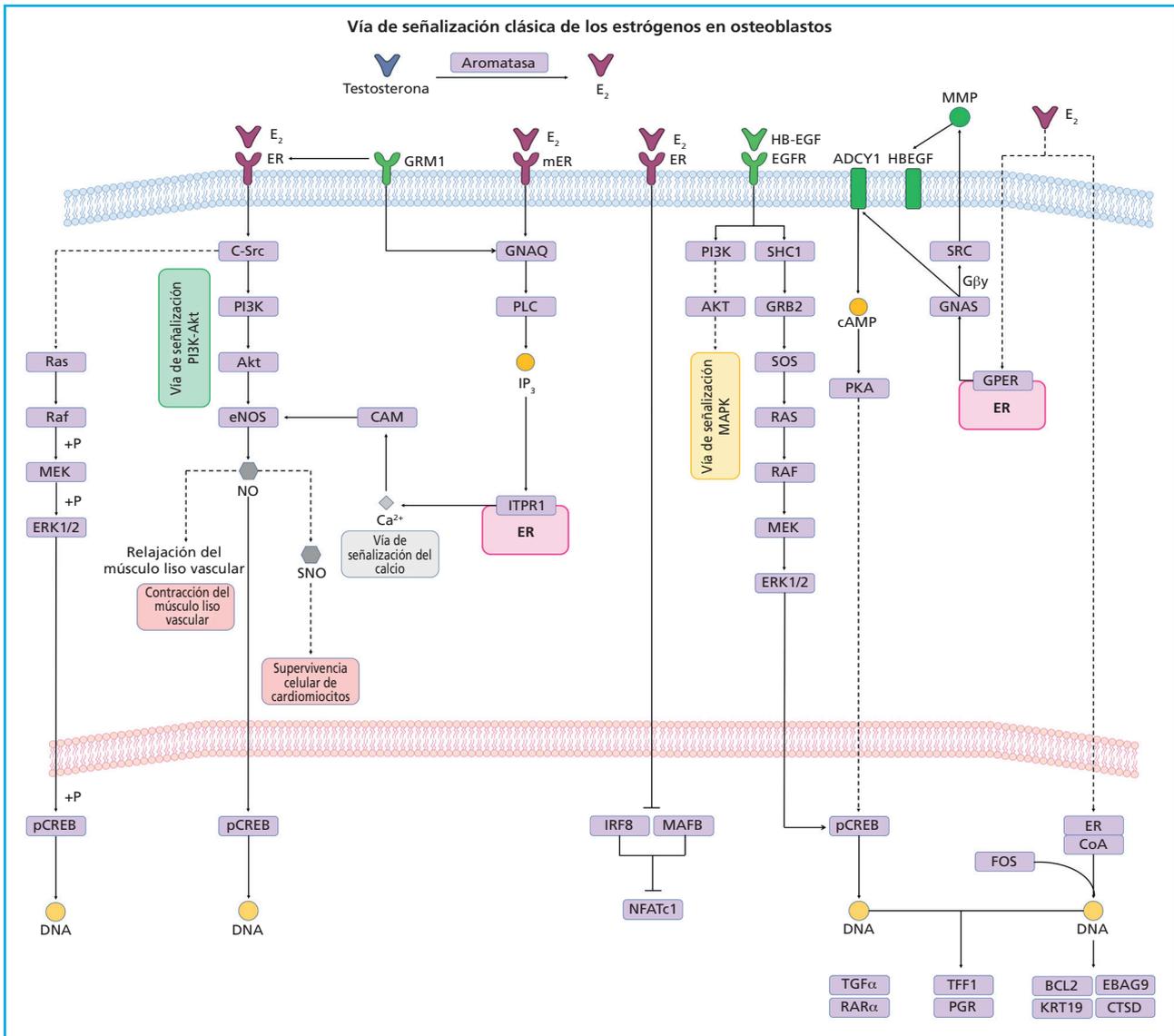


Figura 2. Señalización del receptor de estrógenos. Los estrógenos se difunden a través de la membrana plasmática y se une a RE α o RE β que se dimerizan y translocan al núcleo. Los RE se unen a secuencias específicas, reclutan coactivadores y transcriben sus genes diana. Los RE unidos a estrógenos también pueden interactuar con factores de transcripción como AP1, SP1 y NF- κ B, que también juegan un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. La activación de los receptores de tirosina quinasa (EGFR) y los receptores acoplados a proteína G (GPCR) conducen a la activación de MAPK, PKA y PI3K-Akt.

Sin embargo, estos efectos son reprimidos con tratamiento dirigido a la inhibición de la ECA o con bloqueadores de los receptores angiotensina tipo 1 (BRA) por lo que la vía de señalización RAS ha surgido como una estrategia en el tratamiento de trastornos del metabolismo óseo como la OP (47). Hoy en día el tratamiento de la OP en hombres no es diferente con respecto al indicado en mujeres y actualmente se han realizado pocos estudios sobre la eficacia de los fármacos en hombres. El tratamiento no farmacológico de la OP se basa esencialmente en estilos de vida y tampoco difiere entre hombres y mujeres (48). Sin embargo, la *Endocrine Society* ha formulado directrices específicas para el tratamiento de la OP masculina

como los bifosfonatos, dirigidos a pacientes con fractura reciente de cadera y teriparatida para pacientes con problemas gastrointestinales y alto riesgo de fractura. Por otro lado, la *North American Menopause Society* (NAMS) ha sugerido que en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas se implementen cambios en los hábitos alimenticios, estilo de vida e iniciar un tratamiento farmacológico con bifosfonatos como opciones de primera línea y raloxifeno en mujeres posmenopáusicas más jóvenes, para prevenir la pérdida de masa ósea y reducir el riesgo de fracturas vertebrales (49,50).

Por otro lado, el efecto de los andrógenos sobre marcadores subrogados como el TBS o el micro-CT han

ron que el efecto de conservación del hueso trabecular de la activación de RE y la activación de RA fue de la misma magnitud. Sin embargo, un análisis más detallado de la microarquitectura del hueso trabecular, con micro-CT de alta resolución, demostró que la activación de RE, pero no de RA, preservaba el espesor trabecular, mientras que la activación de RA solo preservaba el número de trabéculas (52). Por lo tanto, el uso de estas herramientas puede ser empleada en para crear simulaciones por computadora del remodelado óseo y evaluar dinámicamente una respuesta a la terapia con testosterona en la práctica clínica habitual.

CONCLUSIÓN

El hueso es un tejido que se encuentra en constante renovación gracias al proceso de reabsorción y formación ósea. Sin embargo, alteraciones en este proceso pueden conducir al desarrollo de enfermedades como la OP. Aunque muchos estudios han reconocido a los estrógenos y su interacción con receptores específicos como reguladores del metabolismo óseo, los andrógenos han sido poco explorados. La evidencia sugiere que andrógenos como la testosterona juegan un papel importante en el mantenimiento de la DMO y la salud ósea en hombres. Además, se ha identificado que muchos mecanismos moleculares de la testosterona actúan sobre vías de señalización implicadas en el metabolismo óseo entre las que se encuentran la vía, PI3K-Akt, MAPK y RAS, las cuales han sido previamente descritas por su papel en el mantenimiento de la masa ósea. Por lo que el papel de la testosterona podría explorarse como una opción de tratamiento para mejorar la DMO en hombres mayores.

BIBLIOGRAFÍA

- Porter JL, Varacallo M. OP. 2022 Sep 4. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of OP. *Osteoporos Int* 2022;33(10):2049-102. DOI: 10.1007/s00198-021-05900-y
- Clark P. OP in México "The challenge". *Salud pública de México* 2009;51(1):S2-S3. DOI: 10.1590/S0036-36342009000700002
- Peris-Bernal P. OP del varón. ¿Cómo diagnosticarla y tratarla? *Rev Esp Reumatol* 2001;28(3):135-42.
- Clark P, Carlos F, Vázquez-Martínez JL. Epidemiology, costs and burden of OP in Mexico. *Arch Osteoporos*. 2010; 5:9-17. DOI: 10.1007/s11657-010-0042-8
- Narro-Robles J, Hernández-Bringas HH, Flores-Arenales R. El censo de población 2010: cuatro millones más de mexicanos de lo previsto. ¿El final de una política de Estado? *Pap Poblac* 2012;18(74):1-39.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía e Informática. Consultado en junio 2023. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/ageeml/>
- Clark P, Ramírez-Pérez E, Reyes-López A. Umbrales de evaluación para la detección de casos en riesgo de OP (OP) y fracturas por fragilidad con FRAX en población mexicana para el primer nivel de salud. *Gaceta Médica de México* 2016;152(S2):22-31.
- Riancho JA, González-Macias J, Pérez-Castrillon JL. Guías de práctica clínica en la OP postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14(1):13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
- Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male OP: A review. *World J Orthop* 2012;3(12):223-34. DOI: 10.5312/wjo.v3.i12.223
- Stagi S, Cavalli L, Iurato C, Seminara S, Brandi ML, de Martino M. Bone metabolism in children and adolescents: main characteristics of the determinants of peak bone mass. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10(3):172-9.
- Cossio-Bolanos M, Vidal-Espinoza R, Fuentes-Lopez J, Castelli Correia de Campos LF, Andruske CL, Urra-Albornoz C, et al. Reference values for bone density and bone mineral content from 5 to 80 years old in a province of Chile. *PeerJ* 2022;10:e13092. DOI: 10.7717/peerj.13092
- Chen JF, Lin PW, Tsai YR, Yang YC, Kang HY. Androgens and Androgen Receptor Actions on Bone Health and Disease: From Androgen Deficiency to Androgen Therapy. *Cells* 2019;8(11):1318. DOI: 10.3390/cells8111318
- Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) alpha or beta. *Endocrinology* 2002;143(6):2349-56. DOI: 10.1210/endo.143.6.8854
- Marie JC, Bonnellye E. Effects of Estrogens on Osteoimmunology: A Role in Bone Metastasis. *Front Immunol* 2022;13:899104. DOI: 10.3389/fimmu.2022.899104
- Kim HN, Ponte F, Nookaew I, Ucer Ozgurel S, Marques-Carvalho A, Iyer S, et al. Estrogens decrease osteoclast number by attenuating mitochondria oxidative phosphorylation and ATP production in early osteoclast precursors. *Sci Rep* 2020;10(1):11933. DOI: 10.1038/s41598-020-68890-7
- Pierce JL, Begun DL, Westendorf JJ, McGee-Lawrence ME. Defining osteoblast and adipocyte lineages in the bone marrow. *Bone* 2019;118:2-7. DOI: 10.1016/j.bone.2018.05.019
- Muruganandan S, Govindarajan R, Sinal CJ. Bone Marrow Adipose Tissue and Skeletal Health. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16(4):434-42. DOI: 10.1007/s11914-018-0451-y
- Dang ZC, van Bezooijen RL, Karperien M, Papapoulos SE, Löwik CW. Exposure of KS483 cells to estrogen enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis. *J Bone Miner Res* 2002;17(3):394-405. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.3.394
- Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res* 2022;10(1):48. DOI: 10.1038/s41413-022-00219-8
- Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, et al. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med*. 1997;186(4):489-95. DOI: 10.1084/jem.186.4.489
- Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor ex-

- pression in human osteoblasts. *Bone* 2003;32(2):136-41. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00953-5
23. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med* 2013;19(2):179-92. DOI: 10.1038/nm.3074
 24. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. OP Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1376. DOI: 10.3390/ijms23031376
 25. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, et al. Sex steroid actions in male bone. *Endocr Rev* 2014;35(6):906-60. DOI: 10.1210/er.2014-1024
 26. Phillip M, Maor G, Assa S, Silbergeld A, Segev Y. Testosterone stimulates growth of tibial epiphyseal growth plate and insulin-like growth factor-1 receptor abundance in hypophysectomized and castrated rats. *Endocrine* 2001;16(1):1-6. DOI: 10.1385/ENDO:16:1:01
 27. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016;11:1317-24. DOI: 10.2147/CIA.S115472
 28. McBride JA, Carson CC, Coward RM. Diagnosis and management of testosterone deficiency. *Asian J Androl* 2015;17(2):177-86. DOI: 10.4103/1008-682X.143317
 29. Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Testosterone and Bone Health in Men: A Narrative Review. *J Clin Med* 2021;10(3):530. DOI: 10.3390/jcm10030530.
 30. O'Brien CA. Control of RANKL gene expression. *Bone* 2010;46(4):911-9. DOI: 10.1016/j.bone.2009.08.050
 31. Thu HE, Mohamed IN, Hussain Z, Shuid AN. Dihydrotestosterone, a robust promoter of osteoblastic proliferation and differentiation: understanding of time-mannered and dose-dependent control of bone forming cells. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20(8):894-904. DOI: 10.22038/IJBMS.2017.9111
 32. Li X, Ominsky MS, Stolina M, Warmington KS, Geng Z, Niu QT, et al. Increased RANK ligand in bone marrow of orchietomized rats and prevention of their bone loss by the RANK ligand inhibitor osteoprotegerin. *Bone* 2009;45(4):669-76. DOI: 10.1016/j.bone.2009.06.011
 33. Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):699-712. DOI: 10.1038/nrendo.2013.179
 34. Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, et al. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010;30(12):3071-85. DOI: 10.1128/MCB.01428-09
 35. Bellido T. Osteocytes and their role in bone remodeling. *Actual Osteol* 2013;9(1):56-64.
 36. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev* 2017;97(1):135-87. DOI: 10.1152/physrev.00033
 37. Kotwal N, Upreti V, Nachankar A, Hari Kumar KVS. A Prospective, Observational Study of OP in Men. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22(1):62-6. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_414_16
 38. Liu ZY, Yang Y, Wen CY, Rong LM. Serum Osteocalcin and Testosterone Concentrations in Adult Males with or without Primary OP: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017; 9892048. DOI: 10.1155/2017/9892048
 39. Hsu B, Seibel MJ, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, Bleicher K, et al. Progressive Temporal Change in Serum SHBG, But Not in Serum Testosterone or Estradiol, Is Associated with Bone Loss and Incident Fractures in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *J Bone Miner Res* 2016;31(12):2115-22. DOI: 10.1002/jbmr.2904
 40. Rochira V, Antonio L, Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 2018;6(2):272-85. DOI: 10.1111/andr.12470
 41. Vescini F, Chiodini I, Falchetti A, Palermo A, Salcuni AS, Bonadonna S, et al. Management of OP in Men: A Narrative Review. *Int J Mol Sci* 2021;22(24):13640. DOI: 10.3390/ijms222413640
 42. Stumper NA, Wientgen H, Al-Hashimi L, Müller HW, Ohrndorf S, Gaber T, et al. Aromatase mutation in men as a rare cause of OP: a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2023. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/gj7xal
 43. Lindberg MK, Alatalo SL, Halleen JM, Mohan S, Gustafsson JA, Ohlsson C. Estrogen receptor specificity in the regulation of the skeleton in female mice. *J Endocrinol* 2001;171(2):229-36. DOI: 10.1677/joe.0.1710229
 44. Zheng Z, He Y, Long L, Gan S, Chen S, Zhang M, et al. Involvement of PI3K/Akt signaling pathway in promoting osteogenesis on titanium implant surfaces modified with novel non-thermal atmospheric plasma. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:975840. DOI: 10.3389/fbioe.2022.975840
 45. Greenblatt MB, Shim JH, Glimcher LH. Mitogen-activated protein kinase pathways in osteoblasts. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2013;29:63-79. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101512-122347
 46. Nakagami H, Morishita R. Hormones and OP update. Effect of angiotensin II on bone metabolism. *Clin Calcium* 2009;19(7):997-1002.
 47. Gebru Y, Diao TY, Pan H, Mukwaya E, Zhang Y. Potential of RAS inhibition to improve metabolic bone disorders. *Biomed Res Int* 2013;2013:932691. DOI: 10.1155/2013/932691
 48. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, Bisaccia M, Ceccarini P, Caraffa A. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci* 2021;22(4):2105. DOI: 10.3390/ijms22042105
 49. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1802-22. DOI: 10.1210/jc.2011-3045
 50. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:435-48. DOI: 10.2147/DDDT.S31504
 51. Cauley JA, Ellenberg SS, Schwartz AV, Ensrud KE, Keaveny TM, Snyder PJ. Effect of testosterone treatment on the trabecular bone score in older men with low serum testosterone. *Osteoporos Int* 2021;32(11):2371-5. DOI: 10.1007/s00198-021-06022-1
 52. Movérare S, Venken K, Eriksson AL, Andersson N, Skrtic S, Wergedal J, et al. Differential effects on bone of estrogen receptor alpha and androgen receptor activation in orchidectomized adult male mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(23):13573-8. DOI: 10.1073/pnas.2233084100