

Ariel Iván Ruiz Parra

Especialista en Ginecología y Obstetricia y en Biología de la Reproducción. Profesor Asociado, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Subdirector General Instituto Materno Infantil.

I. Introducción

La relación entre la privación estrogénica y el desarrollo de osteoporosis se reconoce desde las observaciones del Dr. Fuller Albright hace varias décadas; sin embargo, los mecanismos de acción de los estrógenos sobre el hueso sólo se conocen aún en forma parcial y constituyen un activo campo de investigación actual.

Los estrógenos pueden actuar sobre el metabolismo y la remodelación ósea por mecanismos indirectos afectando la actividad o la concentración de las hormonas calciotrópicas y modificando la absorción y excreción del calcio y por mecanismos directos actuando sobre receptores en las células óseas. En éste artículo se hace una síntesis de éstos mecanismos.

II. Efectos sobre las hormonas calciotrópicas

A. PTH

No se han descrito receptores para estrógenos en las glándulas paratiroides de bovinos ni en adenomas de la glándula en humanos; sin embargo, recientemente se ha demostrado la presencia de mRNA para receptores de estrógeno en tejido paratiroideo de rata utilizando la técnica de PCR¹. También se ha informado un aumento de la expresión de PTH y de los niveles de mRNA de calcitonina causados por el 17 β -estradiol, sugiriendo una acción sinérgica de los estrógenos y de las hormonas paratiroides / tiroideas sobre la fisiología ósea¹.

Los estudios de infusión de PTH han demostrado que los estrógenos disminuyen la sensibilidad del hueso a la PTH disminuyendo de esta forma la resorción ósea.

Otros efectos de los estrógenos sobre la concentración de Hormona Paratiroidea pueden ser secundarios a las modificaciones que causan sobre los niveles séricos de calcio. Cuando se inicia la terapia de reemplazo estrogénico, ocurre depósito de calcio a nivel óseo lo cual trae como consecuencia una disminución de la concentración sérica del calcio. La disminución del calcio produce un aumento transitorio de la concentración de la PTH; este efecto se observa en los primeros 12 a 18 meses de la terapia estrogénica².

Es interesante señalar además que el uso clínico de PTH tiene efectos anabólicos muy importantes sobre esqueleto axial en pacientes quienes reciben terapia de reemplazo hormonal³.

B. Calcitonina

Se ha informado que la calcitonina no se modifica, aumenta o disminuye con la terapia estrogénica⁴⁻⁶. En cualquier caso, los efectos de los estrógenos sobre la calcitonina podrían ser también secundarios a los cambios en la concentración sérica del calcio y la PTH.

C. Calcitriol

Los estrógenos aumentan la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal con lo que se aumenta la conversión de la 25-hidroxivitamina D3 en la forma activa 1,25 dihidroxivitamina D3. Los estrógenos pueden además aumentar la concentración sérica de Vitamina D como consecuencia de la disminución de los niveles de fósforo que provocan⁷.

III. Absorción y excreción de calcio

Se ha demostrado la presencia de receptores para estrógenos en las células del epitelio del intestino delgado donde el estradiol aumenta la absorción intestinal del calcio. Por otro lado, actuando a nivel renal, bien sea directamente o a través de las modificaciones de las hormonas calciotrópicas ya descritas, el estradiol disminuye la excreción urinaria de calcio. Este efecto no se explica únicamente por la disminución del calcio sérico que se presenta al inicio de la terapia estrogénica².

En la hipoestrogenemia, por el contrario, se presenta una disminución de la absorción intestinal y un aumento de la excreción renal del calcio lo que conduce a un balance negativo del mismo; de persistir este balance, con el tiempo se presentará un hiperparatiroidismo secundario con el aumento correspondiente de la resorción ósea. En consecuencia, la osteoporosis senil también podría estar relacionada con los efectos de la disminución prolongada de los estrógenos².

IV. Efectos directos sobre las células óseas

En el esqueleto se han demostrado receptores para estrógenos aunque en una concentración mucho más baja que en las células blanco de los tejidos reproductivos de los mamíferos (200 a 1.000 moléculas por célula blanco en tejidos reproductivos⁸). Los receptores para estrógenos se han encontrado en células óseas de rata y humanas con linaje de osteoblastos, en osteosarcoma humano, en osteoclastos de aves, en una línea celular de endotelio óseo bovino y en células estromales del hueso⁹.

El proceso de remodelamiento óseo se puede simplificar como sigue: los monocitos sanguíneos periféricos secretan Factor de Necrosis Tumoral α (TNF- α) e Interleukina 1 (IL-1) en mayores cantidades en mujeres con bajas concentraciones de estrógenos¹⁰. El TNF- α y la IL-1, a su vez, actúan rápidamente sobre los osteoblastos para inducir la producción y secreción de Factor Estimulante de Colonias Granulocito-Macrófago (GM-CSF) e Interleukina 6 (IL-6) que estimulan el proceso de diferenciación de osteoclastos a partir de células precursoras de la médula ósea y por lo tanto aumentan las poblaciones de osteoclastos y la resorción ósea¹¹.

El estradiol mantiene un control inhibitorio permanente sobre la producción de GM-CSF, TNF- α e IL-1 por parte del osteoblasto reduciendo de esta forma la resorción ósea; al contrario, en los estados de hipoestrogenemia se presenta un aumento de estos factores y citoquinas con lo que aumenta el reclutamiento de osteoclastos a partir de sus precursores y la activación de los mismos.

El estradiol también aumenta la concentración del factor de crecimiento linfocito/hematológico o Interleukina 4 (IL-4), la cual actúa dirigiendo la diferenciación hacia osteoclastos, con lo cual también disminuye la población disponible de precursores de osteoclastos y por ende de estas células⁸.

Además de los efectos que tienen los estrógenos sobre la transcripción de los genes de las citoquinas, poseen otros efectos sobre la actividad y ciclo vital de osteoclastos y osteoblastos:

En los osteoclastos activos, el estradiol inhibe la síntesis de las enzimas lisosomales y de membrana que requiere para su acción lítica sobre el hueso: fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP), catepsinas A y D, Lep-100.

El estradiol actuando a través de receptores nucleares, también activa la transcripción de los protooncogenes c-fos y c-jun; los mRNA correspondientes se dirigen al citoplasma donde se sintetizan las proteínas Fos y Jun C que se acoplan formando el complejo de transcripción AP-1. Este complejo a su vez regula la expresión de muchos genes (tardíos), incluyendo genes de factores de crecimiento tales como el Factor Transformante del Crecimiento b (TGF- β); el mRNA correspondiente sale al citoplasma donde se sintetiza la proteína⁸. El TGF- β actúa de manera autocrina sobre los osteoclastos desencadenando la apoptosis (muerte celular programada) de los mismos, es un potente inhibidor de la función de los osteoclastos y disminuye su reclutamiento y también actúa sobre los osteoblastos estimulando su proliferación¹².

Los estrógenos también modifican las concentraciones de la Hormona de Crecimiento y del Factor de Crecimiento Insulinoide tipo Y (IGF I) aunque, al parecer, existen efectos diferenciales de los estrógenos sobre estos factores dependiendo de la vía de administración del esteroide. Así, los estrógenos administrados por vía oral aumentan la concentración de la Hormona de Crecimiento y disminuyen la de IGF-I, mientras que el estradiol administrado por vía transdérmica aumenta la concentración del IGF-I sin modificar las concentraciones de la Hormona de Crecimiento¹³. En estudios a corto plazo, los estrógenos transdérmicos aumentan la concentración de los marcadores bioquímicos de síntesis de colágeno tipo III (principal colágeno del tejido conectivo laxo) y de colágeno tipo I (colágeno fundamental del hueso); dichos

marcadores son los procolágenos III (PIIINP) y I (PICP), respectivamente. Por el contrario, no parece haber aumento inicial de estos marcadores bioquímicos cuando se administran los estrógenos por vía oral. Como en estos mismos estudios, la excreción urinaria de Calcio disminuye en forma inmediata, se infiere que, al menos en el corto plazo, los mecanismos de acción sobre la resorción ósea y la síntesis de colágeno pueden ser diferentes dependiendo de si se administran los estrógenos por vía oral o por vía transdérmica. La observación de que los índices de función osteoblástica son paralelos a los cambios en el IGF-I circulante apoyan un efecto mucho mayor de la IGF-I circulante sobre la función osteoblástica que la que surgiría de una posible producción local de IGF-I inducida por los estrógenos a nivel del hueso¹⁴.

V. Conclusiones

Hay abundante evidencia de los efectos benéficos de los estrógenos sobre la densidad mineral ósea y de la reducción en un 50% de la tasa de fracturas en mujeres postmenopáusicas a quienes se les administra terapia de reemplazo hormonal⁸. Los estrógenos, la calcitonina de salmón y el alendronato reducen el recambio óseo disminuyendo la activación de nuevas unidades de remodelamiento óseo en el esqueleto¹⁵.

Los estrógenos actúan por mecanismos indirectos afectando la concentración o la acción de las hormonas calcitónicas o por mecanismos directos sobre las células óseas. Entre los primeros se encuentran: disminución de la sensibilidad del hueso a los efectos resorptivos de la PTH; disminución inicial del calcio sérico y, como consecuencia, aumento transitorio de la PTH y modificaciones secundarias en la calcitonina; y aumento de la hidroxivitamina D₃ por aumento de la actividad 1- α hidroxilasa y por disminución del fósforo. Los estrógenos además aumentan la absorción intestinal del calcio y disminuyen la excreción renal del mismo y podrían tener efectos directos sobre la secreción de PTH y calcitonina. Entre las acciones de los estrógenos a nivel de las células óseas se encuentran: la inhibición de la resorción ósea por disminución de la síntesis y/o respuesta a la IL-1, la IL-6 y el TNF- α ; disminución de la diferenciación de células precursoras hacia osteoclastos por aumento de la IL-4; promoción de la apoptosis de los osteoclastos del TGF- β ; disminución de la actividad enzimática lítica de los osteoclastos y modificaciones en el IGF-I, entre otras.

La dirección futura de las terapias para la osteoporosis seguramente incluirá el desarrollo de nuevas hormonas esteroideas, nuevos agonistas y antagonistas de los estrógenos y de moduladores de la síntesis o actividad de las interleukinas involucradas en los procesos de remodelamiento óseo.

BIBLIOGRAFIA

1. Naveh-Many T, Almogi Gm Livni N, Silver J. Estrogen receptors and biological response in rat parathyroid tissue and C Cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 2434-2438.
2. Prince RL. Counterpoint: estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocrine Rev* 1994; 15: 301-309.
3. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350:550-355.
4. Selby PL, Peacock M. The effect of transdermal oestrogen on bone, calcium-regulating hormones and liver in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 543-547.
5. Morimoto S, Tsuji M, Okada Y, Onishi, Tumahara Y. The effect of oestrogens on human calcitonin secretion after calcium infusion in elderly females subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 13: 135-143.
6. Body JJ, Struelens M, Borkowski A, Mandan G. Effects of estrogens and calcium on calcitonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 223-226.
7. Packer EL, Halloway L, Newhall K, et al. Effects of estrogens on daylong circulating calcium, phosphorus, 1,25-dihydroxyvitamin D, and parathyroid hormone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1990; 5:877-884.
8. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocrine Rev* 1994; 15:275-300.
9. Ciocca DR, Vargas LM. Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications. *Endocrine Rev* 1995; 16: 35-62.
10. Pacifici R, Brown C, Puseck E, et al. Effects of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Pro Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5134-5138.
11. Girasole JRL, Passeri G, Boswell S, et al. Marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro a potential mechanism for the antiosteoporotic effects of estrogens. *J. Clin Invest* 1992; 89:883-891.
12. Marcelli C, Yates AJ, Mundy GR. In vitro effects of human recombinant transforming growth factor beta on bone turnover in normal mice. *J Bone Miner Res* 1990; 5:1087-1096.
13. Weissberger AJ, Ho KY, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, Insuline-like growth factor 1 and GH binding protein in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 374-381.
14. Ho KY, Weissberger AJ. Impact of short-term estrogen administration on growth hormone secretion and action: distinct route-dependent effects on connective and bone tissue metabolism. *J Bone Min Res* 1992; 7: 821-827.
15. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 797-801.

Maribel Arango Hernández

Centro de Atención Nutricional. Medellín.

Hoy, los factores dietéticos se consideran un medio importante para disminuir el riesgo de enfermedades comúnmente encontradas en la población occidental como cáncer de mama, próstata y endometrio (dependientes de hormonas), cáncer de colon, enfermedad coronaria y osteoporosis. Además de las vitaminas y minerales, algunos compuestos biológicamente activos, llamados fitoquímicos, han sido identificados en plantas comestibles que parecen ser los responsables de la reducción de estos riesgos.

Uno de los fitoquímicos más estudiados recientemente son los fitoestrógenos y más ahora cuando se realizan discusiones en torno a la menopausia y las nuevas alternativas para la terapia de reemplazo hormonal.

Los fitoestrógenos son un grupo de compuestos encontrados en las plantas con similitud estructural con los estrógenos esteroidales y que tienen habilidad para actuar como un estrógeno débil o proveer precursores de sustancias que afectan la actividad estrogénica. Los fitoestrógenos más comunes estudiados son los isoflavonoides, los lignanos y los cumestranos encontrados en grandes cantidades en la soya, la linaza y la alfalfa respectivamente, pero también en menor cantidad en otras plantas comestibles como granos, otras leguminosas, frutas y verduras.

El metabolismo de estos compuestos es complejo y variable; normalmente se encuentran como glicósidos en las plantas, los cuales son hidrolizados a aglicones y luego metabolizados por la microflora intestinal para luego ser conjugados con glucoronato o sulfato; sin embargo, se requieren técnicas analíticas muy selectivas y sensitivas para estudiar la biodisponibilidad, el metabolismo y la farmacocinética de estos compuestos; la cromatografía a gas o líquida con detección espectrométrica muy costosa y necesita expertos con un alto nivel.

Históricamente, muchas de las plantas mencionadas anteriormente han sido usadas para la regulación hormonal y el control de la fertilidad en animales. Muchas investigaciones tempranas sobre los fitoestrógenos que ellas contienen fue-

ron realizadas en animales, pero durante la última década ha surgido un gran interés sobre sus efectos en los humanos, pues según la evidencia epidemiológica y algunos trabajos in vitro realizados sugieren que los fitoestrógenos pueden ser protectores contra el desarrollo de algunas enfermedades comunes durante la menopausia como cáncer de mama, endometrio, cáncer de colon y osteoporosis.

Llama la atención los bajos índices de cáncer de mama y próstata en poblaciones asiáticas cuyas dietas tienen un alto consumo de fitoestrógenos y la facilidad con la cual las mujeres asiáticas pasan a través de la menopausia.

Uno de los estudios más recientes sobre los efectos de los fitoestrógenos en mujeres postmenopáusicas fue presentado en el "Segundo Simposio Internacional sobre el papel de la soya en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas" realizado en Bélgica en septiembre de 1996; el estudio se realizó en Australia con 52 mujeres postmenopáusicas a las cuales se dieron dietas con un alto consumo de soya (Alta en fitoestrógenos) vs un grupo de control con dietas con alto consumo de trigo (bajo en fitoestrógenos).

Los sujetos con alto consumo de fitoestrógenos tuvieron una excreción urinaria más alta comparada con el grupo de bajo consumo. Una significativa mejoría en la citología vaginal se observó en el grupo que consumió soya, también se observó una significativa reducción en las "oleadas de calor" y un incremento en el contenido mineral óseo. Estos resultados soportan la hipótesis de que los fitoestrógenos de la soya mejoran algunos síntomas de la menopausia. Para nuestro conocimiento este es el primer estudio en humanos que demuestra un mejoramiento en el contenido mineral óseo con un incremento en la ingesta de soya.

A pesar de todos los estudios que se vienen realizando sobre el tema de los fitoestrógenos en los alimentos, se necesita más investigación y más pruebas clínicas para poder concluir sobre sus efectos reales en los humanos.

BIBLIOGRAFIA

1. Adams-NR. Phyto-estrogens: lessons from their effects on animals. *Proceedings of the Nutrition Society of Australia*. 1996; 20: 156-162.
2. Beckham N. Phytoestrogens and compounds that affect estrogen metabolism, 1995; Vol. 7(1).
3. Cassidy A. Physiological effects of phyto-oestrogens in relation to cancer and other human health risks. *Proceedings of Nutrition Society* 1996; 55: 399-417.
4. Harmlainen EK et al. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *Nutr* 1995;125: 1960.
5. Harding G et al. Dietary soy supplementation is oestrogenic in menopausal women. *Poster Abstracts, Second International Symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease*. Brussels. Belgium, september 1996; 15-18.
6. Hutchins AM et al. Vegetables, fruits, and legumes: effect on urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion. *Journal of the American Dietetic Association*, 1995; 95: 7, 769-771.

7. Mazur W et al. Phytoestrogens in legumes. Poster, preventing and treating chronic disease, Brussels, Belgium, september 1996; 15-18.
8. Miksicek F. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. *Molecular Pharmacology* 1993; 44: 37-43.
9. Naik HR et al. An in vitro and in vivo study antitumor affects of phytoestrogen genistein on hormone refractory prostate cancer. *Anticancer Res* Nov-dec: 1994; 14:2617-2619.
10. Soy Symposium Home <http://soyfoods.com> symposium Dietary soy supplementation increases vaginal citology maturation index and bone mineral content in postmenopausal women. Sep. 15-18, Brussels, 1996.
11. Wobmaster esainc. Com. Analysis of phytoestrogens including coumestrans, isoflavones and Lignans. August 30, 1996.