

11222



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN



CORRELACIÓN DEL IGF-1 Y LA DENSIDAD ÓSEA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS DEL SEXO FEMENINO

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

T E S I S

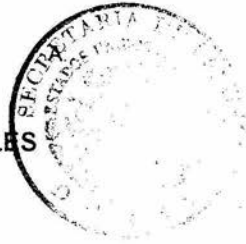
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T

DR. JOSÉ TRINIDAD TOVAR MORALES

PROFESOR TITULAR:

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA



C. I. R.
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

PROFESORES ASESORES:

DRA. MA. DEL PILAR DIEZ GARCÍA
DR. DANIEL D. CHÁVEZ ARIAS
DR. SAÚL RENÁN LEÓN HERNÁNDEZ



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haber permitido concluir mis estudios, por estar presente en todos los momentos de mi vida, por guiarme y permitirme ser un instrumento de su grandeza.

A MIS PADRES

Abundio Tovar Rico y Ma. del Socorro Morales Navarrete + (q.e.p.d.)
Por todo su apoyo y amor brindado, especialmente a mi madre, que ahora desde el cielo ha continuado cuidando de mí, y por darme el mejor regalo: LA VIDA.

A LIC. DEYANIRA GONZÁLEZ MENDIETA

Por su paciencia amorosa, por su apoyo y fortaleza permanente.

A MIS HERMANOS

Abundio, María, Yolanda y Minerva.
Por su apoyo, comprensión y por permanecer unidos.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Dr. Saturnino Sánchez, Dra. Paula Campos, Dr. Cuauhtémoc Torres, Najila Woods, Psic. Lidia A. Gutiérrez, Lic. Andrea González
Por tener siempre una palabra de aliento para continuar el camino.

A DR. LUIS GUILLERMO IBARRA

Con respeto y admiración ya que su trayectoria profesional me motiva a seguir su ejemplo.

A TODOS LOS PROFESORES Y ASESORES

Que intervinieron en mi formación.

A TODO EL PERSONAL DEL CENTRO DE REHABILITACION

En especial al servicio de informática

A TODOS LOS PACIENTES

Fuente inagotable de conocimiento y experiencia;
especialmente a las pacientes que participaron en este estudio

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo reconocial.

NOMBRE: Jose Trinidad

Tovar Morales

FECHA: 8 de Junio del 2004

FIRMA: 

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y MÉTODOS	2
RESULTADOS	3
DISCUSIÓN	6
CONCLUSIONES	7
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	8
ANEXO	11

Correlación del IGF-1 y la densidad ósea en pacientes mayores de 50 años del sexo femenino.

Introducción

La osteoporosis se define como la reducción en la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que provoca un incremento en la fragilidad ósea por consiguiente un incremento de la susceptibilidad a fracturas. La pérdida de masa ósea se presenta como parte normal del proceso de la edad, sin embargo en el individuo con osteoporosis, la pérdida puede ser tan extensa y profunda que se incrementa hasta tres veces más la probabilidad de sufrir una fractura en cadera, vértebras o antebrazo. (1) Esta reducción en la masa puede ser el resultado de un excesivo índice de pérdida ósea después de la menopausia o de un índice normal de pérdida que se presenta en un esqueleto con insuficiente masa ósea pico. Las mujeres alcanzan su masa ósea pico entre los 30 a 35 años de edad. (1,2).

Se han desarrollado diversas técnicas para evaluar la masa ósea, el contenido óseo y otros aspectos relacionados de masa esquelética o estructural. A la que más atención se le ha puesto en términos de desarrollo técnico y validación biológica es la Densitometría de energía de rayos X dual (DXA o DEXA) (2). Considerando la distribución de Gausse, los valores de la densidad ósea en un individuo pueden expresarse con relación a una población de referencia en unidades de desviación estándar (SD). De ésta manera se reducen las dificultades asociadas con las diferencias de calibración entre los instrumentos. Cuando se emplean desviaciones estándar con relación a la población sana joven, ésta medición es referida como índice T (3).

Se ha reportado en la literatura internacional que el Factor de Crecimiento similar a la Insulina 1 (IGF-1) está relacionado con la densidad mineral ósea (4,5,6) y en algunos estudios la mencionan como pronóstico alternativo de fractura (7,8).

Las somatomedinas o factores de crecimiento similar a la insulina (IGFs), son una familia de péptidos que circulan en la sangre y juegan un papel importante en el desarrollo y crecimiento de los mamíferos. El IGF-1 es una proteína básica de 70 residuos de aminoácidos el cual es un mediador de la acción hormonal de crecimiento en la vida postnatal. La hormona de crecimiento (GH) puede estimular la biosíntesis del IGF-1 en hígado y posiblemente otros tejidos. (9,10,11) El IGF-1 juega un papel en la patofisiología del cáncer, diabetes mellitus, isquemia cerebral, osteoporosis y enfermedad renal. Los niveles de circulación del IGF-1 están influenciados por la hormona del crecimiento, insulina y las hormonas sexuales endógenas. (4)

Durante la resorción ósea activa, el IGF-1 es liberado de la matriz ósea para reparar nuevos osteoblastos. Es probable que el IGF-1 sea uno de los factores de acoplamiento en el proceso de la remodelación ósea. (12,13,14).

Los receptores del IGF-1 son abundantes en el hueso y en el cartílago. En trabajos *in vitro*, se ha indicado un efecto anabólico del IGF-1 en los condrocitos y los osteoblastos. (5,7,15).

Holloway y colaboradores estudiaron un grupo de mujeres postmenopáusicas y les restauraron las concentraciones del IGF-1 al nivel de las concentraciones de los adultos jóvenes, incrementando la densidad mineral ósea (BMD) en la columna lumbar y áreas selectas del cuello femoral. (16).

En el estudio de Garner y colaboradores se corroboró que las concentraciones bajas de IGF-1 estaban fuertemente asociadas con un incremento en el riesgo de fractura osteoporótica independientemente de la densidad mineral ósea (8).

A causa de sus propiedades mitógenas potentes en los osteoblastos, el IGF-1 tiene potencial como droga estimulante de formación ósea en el tratamiento de la osteoporosis (17).

Otros ensayos clínicos han proporcionado evidencia que el IGF-1 actúa al incrementar el índice de nacimiento de los osteones de remodelación, por lo tanto promueve el cambio óseo (6).

El objetivo del presente estudio fue determinar y correlacionar los valores del IGF-1 en sangre y la densidad mineral ósea por densitometría DXA en pacientes femeninas mayores de 50 años en el Centro Nacional de Rehabilitación (CNR).

Material y Métodos:

Se realizó un estudio transversal y observacional. El Cálculo del tamaño de la muestra acuerdo con las tablas de Browner et al (21), el tamaño mínimo de la muestra es de 113 pacientes. Si $r = -0.28$ en literatura, para alfa 5% o nivel de confianza del 95% y potencia estadística del 90% $n = 113$.

Se reclutaron 125 pacientes femeninas mayores de 50 años de la consulta externa de rehabilitación del Centro Nacional de Rehabilitación con diagnóstico de osteoporosis de Junio del 2002 a Septiembre del 2003.

A cada paciente se le pidió consentimiento por escrito para participar dentro de éste estudio, se les tomó densitometría DXA de cadera y columna lumbar y la determinación de los valores del IGF-1 en sangre (plasma) se realizó en el laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en colaboración con Specialty Laboratories en Santa Mónica, California, USA.

Estadística:

Para el análisis estadístico se utilizó la determinación del coeficiente de correlación de Pearson, la regresión lineal simple y múltiple; Se empleó el programa estadístico SPSS versión 10 para Windows.

RESULTADOS.

La descripción de las características de la muestra (n = 125) se puede observar a continuación.

EDAD	años	IGF-1	ng/ml
Mínima	50	mínima	21
Máxima	95	máxima	190
Media	65.33	media	84.78
Desviación estándar	9.11	desviación estándar	32.77

BMD cadera	gr/cm2	T cadera	d.s.
Mínima	.412	mínima	-.05
Máxima	.886	máxima	-4.27
Media	.60573	media	-2.3653
Desviación estándar	0.092283	Desviación estándar	.7828

BMD columna	gr/cm2	T columna L1-L4	d.s.
Mínima	.451	mínima	-3.18
Máxima	1.023	máxima	-5.42
Media	.69720	media	-3.0679
Desviación estándar	.10324	Desviación estándar	1.0327

El IGF-1 correlacionó significativamente con edad y BDM de cadera, no así con los valores de la BDM de columna, como se aprecia en la tabla .

Tabla. Coeficientes de correlación de Pearson entre IGF-1 y las variables medidas.

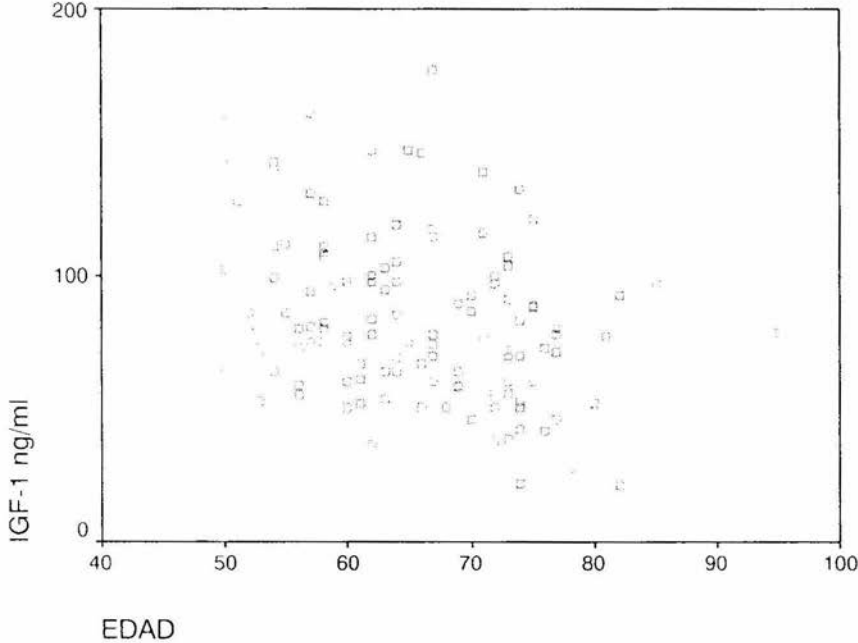
Variables medidas	Coeficiente r de Pearson	Valor de p
Edad	- 0.373	0.0001*
BDM cadera	0.238	0.008 *
T de cadera	0.154	0.087
BDM de columna	0.155	0.085
T de L1-L4	0.123	0.171

*Significativas p < 0.05

Obsérvese en la tabla 2 que el coeficiente de correlación entre edad e IGF-1 es negativo (- 0.373), lo cual implica que al aumentar la edad disminuye la IGF-1 tal como se aprecia en el gráfico 1 de dispersión:

Gráfico 1

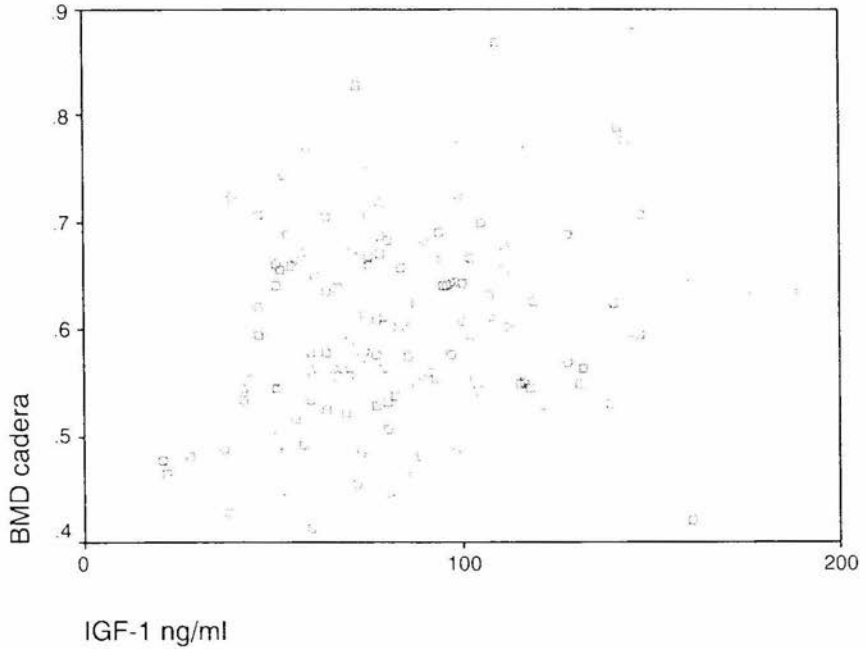
Gráfico de dispersión Edad e IGF-1



Por otra parte, la IGF-1 correlacionó positivamente con la BDM de cadera ($r = 0.238$) como se ve en el gráfico 2 de dispersión.

Gráfico 2.

Gráfico de dispersión IGF-1 y BDM cadera



El análisis de regresión lineal simple entre IGF-1 y BDM de cadera arrojó un coeficiente b de 0.0006692 para cada valor de IGF-1 ($p = 0.008$) y una constante a partir de 0.549 de la BDM de cadera.

Sin embargo, la regresión lineal múltiple destaca claramente que la edad es una variable confusora que, al ser controlada, modifica la correlación entre IGF-1 y BDM de cadera.

La p de la constante es significativa (0.0001) al igual que la de la edad (0.002) y la correspondiente a la IGF-1 varía a 0.157, la cual no es significativa.

DISCUSIÓN:

El envejecimiento normal está asociado con cambios característicos en la composición corporal, incluyendo decrementos en la masa ósea el cual progresa rápidamente después de la menopausia. (4,5,7,8,12,13,18,19,22,23) En el presente estudio el IGF-1 se correlaciona significativamente con la edad, no así con la densidad mineral ósea, lo cual está de acuerdo con la literatura internacional previamente citada.

En el estudio de Goodman y colaboradores de 419 mujeres y 420 hombres en un periodo de 2 años con una edad promedio de 77 y 74 años respectivamente y reportaron que los niveles de IGF-1 decremantan con la edad y fueron más bajos en la mujer que en el hombre, también menciona que el decremento del IGF-1 con la edad es el resultado del estilo de vida sedentaria (4). Además el IGF-1 es una hormona dependiente que en individuos con deficiencia en la hormona de crecimiento pueden tener bajos niveles de IGF-1 y sus concentraciones se incrementan con esta hormona. (5,8,16,20). Boonen estudió una población de pacientes mayores de 70 años y concluyó que hay un efecto independiente en las concentraciones del IGF-1 en suero de la densidad mineral ósea, e indica que la deficiencia en el eje somatotropico puede contribuir a la pérdida mineral ósea y por lo tanto hay mayor incidencia de fractura osteoporotica (7).

Garnero y colaboradores estudiaron 435 mujeres con un rango de edad de 50 a 89 años con promedio de 69 años, cada paciente fue revisada una vez al año por un periodo de seis años y registraron la incidencia de fracturas osteoporoticas encontrando 21 fracturas vertebrales y 37 fracturas periféricas en 55 mujeres y reportaron que el decremento del IGF-1 estuvo asociado con un incremento del riesgo de sufrir fracturas osteoporoticas independiente de la densidad mineral ósea. (8)

En el presente estudio, sólo dos pacientes tenían antecedentes de fractura de compresión, una de ellas en el nivel de columna T 11 y la otra en el nivel de columna T12 L1.

En los Estados Unidos actualmente se aprueban drogas para la osteoporosis, que sólo contienen agentes que actúan principalmente para inhibir la producción o acciones de los osteoclastos. El efecto principal de éstas drogas es reducir la magnitud de un déficit en hueso llamado el espacio de remodelación. Para ganancias mayores en la masa ósea es necesario desarrollar medicamentos que sean anabólicos reales y que éstos agentes muestren estimulación directa en los osteoblastos. (16)

Este estudio concuerda con la literatura internacional de que no hay relación entre la densidad mineral ósea y las concentraciones de IGF-1.

Jansen incluyó en su estudio 218 pacientes (103 hombres y 115 mujeres) de 55 a 80 años y no encontraron relación entre el IGF-1 y la densidad mineral ósea en la mujer pero sí una relación entre los hombres (12). En nuestro estudio no se incluyeron hombres debido a que la mayor afluencia de pacientes con osteoporosis son mujeres.

Loyd en el estudio que hizo a 761 mujeres de 44 a 64 años de edad no encontró asociación entre la IGF-1 en suero y la densidad mineral ósea ni encontró una relación con las fracturas (15).

Kassem estudió 15 pacientes con osteoporosis en columna y un grupo control de mujeres normales con rangos de edad de 61 a 74 y 59 a 76 años respectivamente y no encontraron diferencias en los pacientes osteoporóticos y los controles (20). Rosen no difiere entre los resultados de las mujeres sanas y el grupo de mujeres con fracturas de cadera o columna (21) Sólo dos pacientes de las 125 que incluyó nuestro estudio, presentaron fracturas a nivel de columna vertebral. Bennett fue incapaz de demostrar una correlación entre las concentraciones del IGF-1 y la densidad mineral entre las 57 mujeres de control y las 29 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 66 años (22).

Hay diferencias en el rango de edad de los estudios donde incluso había grupos con una media mayor que la del presente estudio, así como variaciones en el número de pacientes incluidos.

Conclusión:

De acuerdo a los resultados de éste estudio se concluye que no existe una relación importante entre el IGF-1 y la densidad mineral ósea en nuestras pacientes valoradas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Assemprey Jeannie A. Exercise and Prevention and management of Osteoporosis. *Physical Therapy*, 1987,67,7:1100-1104.
2. Cumming Steven R, MD et al. Clinical Use of Bone Densitometry. *Jama*, 2002,288,15:1889-1897.
3. Kanais John A. Diagnosis of Osteoporosis and assessment of fracture risk. *The Lancet* 2002,359:1929-1936.
4. Goodman Groen Deborah, Barret Connor Elizabeth. Epidemiology of Insuline like growth factor 1 in elderly men and women. *American Journal of Epidemiology*, 1997; 145:11 970-976.
5. Sugimoto T, Nakaoka D, Nasu M, Kanzakawa M, Sugishita T, and Shihara K. Age-dependent changes in body composition in postmenopausal Japanese Women: relationship to growth hormone secretion as well as serum of insuline-like growth factor (IGF)-1 and IGF-binding protein-3. *European Journal of Endocrinology* 1998,138:633-639.
6. Rosen J. Bilezikian J. Clinical review 123: Hot topic, Anabolic therapy for osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology & metabolism* 2001, 86, 3: 957-964.
7. Garnero P, Sornay-Rendu E., Delmas P. Low serum IGF-1 and occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *The Lancet* 2000, 355,11:898-899.
8. Boonen et al. Deficiency of the growth hormone–insuline-like growth factor -1 axis potentially involved in age-related alterations in body composition. *Gerontology*, 1996, 42:330-338.
9. Rotwein P, Pollock K, Didier D, Krivic G. Organization and sequence of the human insuline-like growth factor 1 gene. *The Journal of Biological Chemistry* 1986,261,11:4828-4832.
10. Sabharwal P, Varma S. Growth hormone synthesized and secreted by human thymocytes acts via insulin-like growth factor 1 as an autocrine and paracrine growth factor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996, 81, 7: 2663-2669.
11. Centrella M, McCarthy T, Canalis E. Receptors for insulin-like growth factors-1 and II in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1990,126,1: 39-44

12. Janssen J, Burger H, Stolk RP, Grobbee DE, Gender – specific relationship between serum free and total IGF-1 and bone mineral density in elderly men and women. *European Journal of Endocrinology*, 1998, 138: 627-632.
13. Rosen CJ, Kurlan ES, Vereault D, et al. Association between serum insulin growth factor 1 (IGF-1) and a simple sequence repeat in IGF-1 gene: Implications for genetic studies of bone mineral density. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, 83, 7: 2286-2290.
14. Kveiborg M, Fly Vbjerg A, Rattan S.I.S, Kassem M. Changes in the insuline-like growth factor- system may contribute to in vitro age related impaired osteoblast functions. *Experimental Gerontology*. 2000, 35:1061-1074.
15. Lloyd M, Hart D. et al. Relation between insulin-like growth factor –I concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: Chingford study. *Annals of Reumathology Disease*, 1996, 55: 870-874.
16. Holloway L, Kohlmeier L, Kent & Marcus R. Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82: 1111-1117
17. Ebelyn PR, Jones JD, Ofallon WM, Janes CH, and Riggs BL. Short - term effects of recombinant human Insuline-Like growth factor I on bone turnover in normal women. *Journal of Clinical Endrocrinology and Metabolism*, 1993, 77, 5: 1384-1387.
18. Martini et al. Influence of Insuline Like Growth Factor 1 and Leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone*; 2001; 28, 1: 113-117.
19. Collins et al. Insuline – Like Growth Factor 1 and bone mineral density. *Bone* 1998; 23: 13-16.
20. Kassem et al. No evidence for reduce spontaneous or growth – hormone – stimulated serum level of Insuline – Like Growth Factor (IGF) –1, IGF-II or IGF binding protein 3 in women with spinal osteoporosis. *European Journal of Endocrinology* 1994; 131:150-5.
21. Rosen et al. The 24/25-kDa Serum insuline-Like Growth factor- Binding protein is increased in elderly women with hip and spine fractures. *Journal of Clinical Endrocrinology and Metabolism*, 1992,74,1:24-27.
22. Bennett AE, Wahner HW, Riggs BL and Hintz RL. Insuline-Like Growth factors I and II: Aging and bone density in women *Journal of Clinical Endrocrinology and Metabolism*, 1984, 59,4:701-704.

23. Holloway Leah, Butterfield Gail, Hintz Raymond, Gesundheit Neil and Marcus Robert. Effects of Recombinant Human Growth Hormone on Metabolic Indices, Body Composition, and Bone Turnover in Healthy elderly Women, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1994, 79,2:470-479
24. Stephen B. Hulley. Diseño de la Investigación Clínica. Un enfoque epidemiológico. Edic. DOYMA, 1993, p. 234.

ANEXO

