

ARTÍCULOS ORIGINALES /Originals

## DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES TRANSGÉNERO PREVIAMENTE AL TRATAMIENTO HORMONAL CRUZADO. ¿HAY DIFERENCIAS CON HOMBRES CISGÉNERO?

Rubén Abdala<sup>1,2</sup>, Alberto Nagelberg<sup>3</sup>, Mariela Sesta<sup>1</sup>, María Belén Zanchetta<sup>1,2</sup>

1. Instituto de Diagnóstico e Investigaciones Metabólicas (IDIM). 2. Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. 3. División Endocrinología Hospital Carlos G. Durand, GAPET. Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

Se denomina transgénero mujer (TM) a un varón biológico con identidad de género femenina. El tratamiento hormonal cruzado (THC) es una de las opciones para lograr caracteres sexuales del género autopercebido. Realizamos un estudio de diseño transversal, observacional y analítico para evaluar la densidad mineral ósea, composición corporal y fuerza muscular antes de iniciar la hormonización. Un total de 26 TM en condiciones de ingresar en el estudio fueron comparadas con hombres cisgénero de similar edad (mediana 23,5 vs. 25,5 años). Basalmente, las TM presentaron menor densidad ósea en columna lumbar (1,040 vs. 1,280 g/cm<sup>2</sup>; p=0,01), cade-

ra total (0,970 vs. 1,070 g/cm<sup>2</sup>; p=0,01) y cuerpo entero (1,080 vs. 1,220 g/cm<sup>2</sup>; p<0,01). Observamos, además, menor masa muscular en brazos (5,033 vs. 6,212 kg; p<0,01) y piernas (16,343 vs. 18,404 kg; p=0,02), acompañada de menor fuerza muscular de puño (p<0,01). Concluimos que las TM presentaron características diferentes de la biología masculina aun sin haber iniciado el THC. Sugerimos incluir la evaluación de la densidad mineral ósea en la evaluación inicial de esta población, dados los hallazgos identificados.

**Palabras clave:** transmujeres, tratamiento hormonal cruzado, densidad mineral ósea, composición corporal, masa muscular.



## Abstract

### **BONE MINERAL DENSITY AND BODY COMPOSITION IN TRANSGENDER FEMALES PRIOR TO CROSS-SEX HORMONE TREATMENT. IS THERE ANY DIFFERENCE WITH CISGENDER MALES?**

A trans-woman (TW) is a biologically male person with female gender identity. Cisgender denotes a person whose sense of personal identity and gender corresponds with its birth sex. Cross-sex hormone therapy (CSHT) is one of the options to achieve secondary characteristics of the self-perceived gender. We performed a cross-sectional study. Bone mineral density (BMD), body composition, and muscle strength before starting CSHT were assessed. Twenty-six TW (median age

23.5 years) and cisgender males (median age 25.5 years) were matched for age. TW had less BMD at the lumbar spine (1.040 vs 1.280 g/cm<sup>2</sup>;  $p=0.01$ ), total hip (0.970 vs 1.070 g/cm<sup>2</sup>;  $p=0.01$ ), and total body (1.080 vs 1.220 g/cm<sup>2</sup>;  $p<0.01$ ). They also had less skeletal muscle mass in the arms (5.033 vs 6.212 kg;  $p<0.01$ ) and legs (16.343 vs 18.404 kg;  $p=0.02$ ), associated with lower grip strength ( $p<0.01$ ). It appears that bone and muscle characteristics of TW before starting CSHT differ from cisgender men. Taking these findings into account, we suggest the inclusion of BMD in the initial evaluation of TW.

**Keywords:** trans woman, cross-sex hormone treatment, bone mineral density, body composition, muscle mass.

## Introducción

Se denomina transgénero mujer (TM) a un varón biológico con identidad de género femenino. En la Argentina, la Ley 26743 de identidad de género fue sancionada en el año 2012.<sup>1</sup> El tratamiento hormonal cruzado (THC) o de reafirmación constituye una opción disponible para lograr cambios corporales acordes con el género autopercibido.<sup>2,3</sup> En nuestra División, la hormonización en TM se realiza mediante preparados de estrógenos administrados por vía oral o transdérmica, solos o asociados con antiandrógenos.

Se denominan personas cisgénero (cis) a aquellas que no presentan discordancia entre su sexo biológico y su identidad de género.<sup>4</sup> El impacto del THC sobre la salud ósea y el metabolismo fosfocálcico en personas trans es materia de estudio en muchos centros de referencia.<sup>5</sup> El pico de masa ósea o máxima ganancia en la densidad mineral ocurre durante la pubertad; en este período, los esteroides sexuales son factores determinantes

para el dimorfismo sexual esquelético entre hombres y mujeres.<sup>6</sup> Esto resulta evidente ya que, antes de esta etapa, la densidad mineral ósea volumétrica (DMOV) es similar en ambos sexos biológicos.<sup>7,8</sup> Van Caenegem y col. reconocieron en su estudio que las TM con una edad media de 30 años presentaban basalmente menor densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello de fémur y cadera total antes del THC en comparación con hombres cis. Además, mediante la realización de tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT) evidenciaron en el radio una menor densidad ósea volumétrica trabecular (trabecular vBMD, mg/cm<sup>3</sup>) 218±42 vs. 244±50, menor densidad ósea volumétrica cortical (cortical vBMD, mg/cm<sup>3</sup>) 1091±36 vs. 1113±28 y menor espesor cortical (mm) 2,21±0,30 vs. 2,46±0,27.<sup>9</sup> Figuera y col. informaron diferencias significativas en parámetros de composición corporal (masa muscular y tejido graso) y densidad mineral ósea al inicio del THC.<sup>10</sup>

Existen diferentes técnicas para la evaluación de la composición corporal. La absorciometría de rayos X de doble energía (DXA), es una técnica que actualmente es ampliamente utilizada; mediante la atenuación de los rayos permite diferenciar los compartimentos óseo, magro y graso. Su coeficiente de variación es bajo y, por lo tanto, permite una correcta reproducibilidad. Al ser comparada con la resonancia magnética nuclear (RMN) presenta una correlación excelente, de 0,99.<sup>11-14</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la composición corporal por DXA, la densidad mineral ósea y la fuerza muscular en TM en condiciones de iniciar el THC.

### Materiales y métodos

Estudio de diseño transversal, observacional y analítico. Se incluyeron en forma consecutiva un total de 27 TM en condiciones de iniciar THC. Se consideraron para el ingreso en el estudio aquellas personas mayores de 18 años, con valores hormonales basales dentro de parámetros normales para nuestro laboratorio y correspondientes al sexo biológico. El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki, se firmó un consentimiento informado y fue aprobado por el Comité de ética. Se excluyeron aquellas TM que recibieron tratamiento hormonal previo o se hubieran realizado implantes glúteos. También fueron excluidos aquellos individuos con causas secundarias de osteoporosis (enfermedad celíaca, HIV, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, etc.).

Basalmente, en las TM, se midieron los niveles de hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH), estradiol y testosterona mediante un método quimioluminiscente.

Para evitar la sobrestimación de la masa muscular fueron retiradas del estudio las TM con IMC > 29,9 kg/m<sup>2</sup> (n=1). Se seleccionó un grupo control de 47 hombres cis de similar edad, talla y peso. Todos eran saludables, además de presentarse clínicamente eugonádicos.

Se recopilaron datos sobre hábitos tóxi-

cos (tabaco, marihuana, alcohol) y actividad física. Ambas variables se recopilaron como variable dicotómica (Sí/No).

La densidad mineral ósea (DMO) fue evaluada mediante absorciometría dual de rayos X (DXA- GE Lunar Prodigy equipment GE Lunar®, Madison, WI, USA) e informada en g/cm<sup>2</sup>. Se registraron las densidades de distintas regiones: cuello de fémur (CF), cadera total (CT) y columna lumbar (L1-L4).

La composición corporal fue evaluada mediante un *software* instalado en el equipo DXA, bajo la licencia del fabricante. El escaneo de cuerpo entero permitió la medición de la masa grasa (g y %), masa muscular de brazos y piernas (masa muscular apendicular, kg), contenido mineral óseo (CMO, g) y densidad mineral ósea de cuerpo entero (g/cm<sup>2</sup>). Además, permitió el análisis regional mediante puntos de referencia (*landmarks*) que se delimitan en forma automática. El índice androide/ginoide (A/G) se obtuvo del cociente entre el tejido graso de ambas regiones; el índice de masa muscular esquelética o IMME corresponde al cociente entre la masa muscular apendicular (suma de masa muscular en brazos y piernas) y la talla al cuadrado. Antes de la realización de la DXA, todos los participantes fueron medidos y pesados con una báscula con estadímetro implementado.

La fuerza de puño fue evaluada mediante dinamómetro hidráulico de mano (Dynamometer, JAMAR®-USA). Para la comparación con la población control se registró el mejor valor de tres determinaciones en cada miembro derecho (D) e izquierdo (I).

### Estadística

Dada la distribución de los datos, se informan como mediana y rango intercuartil (RIQ). Para la inferencia estadística se utilizó la prueba no paramétrica de muestras independientes U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativa una p<0,05. Para el análisis se empleó el *software* INFOS-TAT® versión 2017.



### Resultados

Todas las TM presentaron niveles hormonales basales esperados para el sexo biológico previamente al THC. El 22 % (n=6) de las TM presentaron un Z-score <-2 para el sexo biológico (no autopercibido) en cualquiera de las regiones evaluadas (CF, CL o CT). Las características antropométricas y bioquímicas basales de las TM (n=27) se muestran en la Tabla 1 y se expresan como mediana y rango intercuartil (RIQ). La mediana de testosterona en TM fue de 6,26 ng/ml (RIQ 5,39-7,5; VN: 3-9 ng/ml) y de estrógeno 31,5 pg/ml (RIQ: 17-40; VN: 16-60 pg/ml) (Tabla 1). La mediana de edad fue de 25 años. La mediana de peso e IMC fue de 61 kg y 20,8 kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Posteriormente a la exclusión de una TM con IMC >29,9 kg/m<sup>2</sup>, la comparación entre TM y hombres cis se muestra en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas en edad y talla. Basalmente, la población de TM presentó menor cantidad de tejido graso (19,15% vs. 24,70%) y menor masa muscular en brazos y piernas (MMA 19,370 kg vs. 25,140 kg). La DMO demostró claras diferencias en todas las

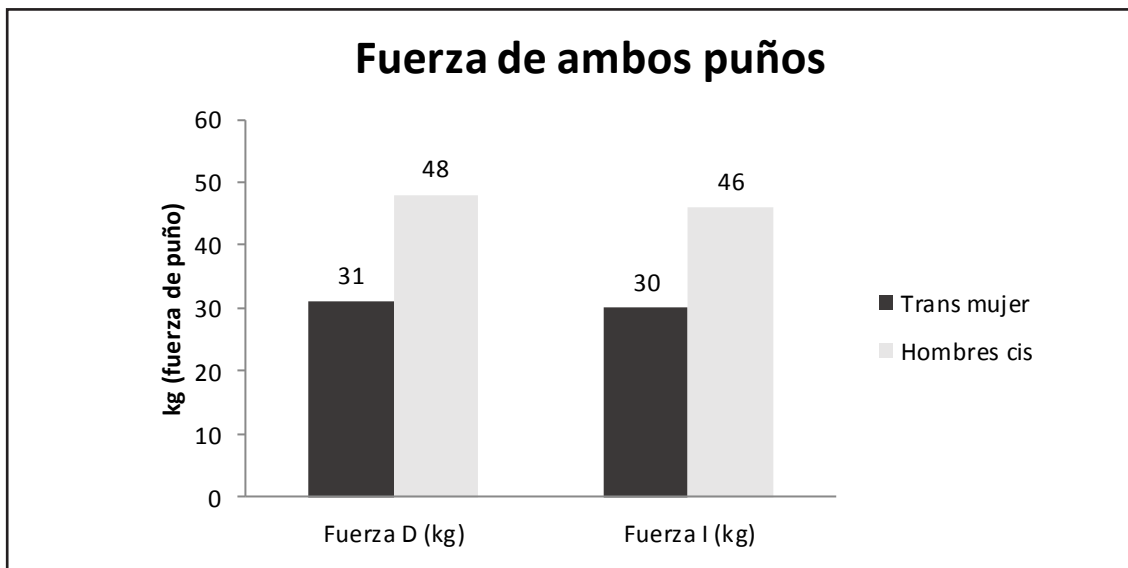
regiones evaluadas (CT, CL y cuerpo entero). También se constató menor CMO (2536 g vs. 2816 g). La Figura 1 muestra las diferencias en la fuerza de puño en ambos miembros (D: derecho I: izquierdo), que fue menor en las TM.

**Tabla 1.** Características basales antropométricas y bioquímicas de las personas transmujeres (n=27).

	Mediana (IQ)
<b>Edad (años)</b>	25,00 (23-33)
<b>Peso (kg)</b>	61,00 (56,00-67,00)
<b>Talla (m)</b>	1,70 (1,66-1,76)
<b>FSH (1,5-7 mUI/ml)</b>	4,45 (4,10-4,70)
<b>LH (1,1-9 mUI/ml)</b>	3,60 (1,30-4,20)
<b>To (3-9 ng/ml)</b>	6,26 (5,39-7,5)
<b>E2 (16-60 pg/ml)</b>	31,5 (17-40)
<b>Fuerza D (kg)</b>	30 (28-34)
<b>Fuerza I (kg)</b>	30 (24-30)

FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona luteinizante, To: testosterona total, E2: estradiol, D: derecha, I: izquierda.

**Figura 1.** Fuerza de puño de ambos miembros en hombres cis y transmujeres.



Se describen las medianas de fuerza en ambos puños evaluada por dinamometría de mano. En ambos miembros (D = mejor valor del puño derecho, I = mejor valor del puño izquierdo)  $p < 0,0001$ .

**Tabla 2.** Tabla comparativa entre hombres cis y transmujeres.

Variable	Hombres cis (n=47)	Mujer Trans (n=26)	p
Edad (años)	23,5 (21,0 -27,0)	25,5 (23,0-33,0)	0,0935
Peso (kg)	69,0 (62-81)	60,5 (56-67)	<b>0,0014</b>
Talla (m)	1,73 (1,67- 1,77)	1,70 (1,66-1,76)	0,3819
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,1 (22,2-26,3)	20,7 (18,3-22,9)	<b>0,0011</b>
Grasa T(%)	24,70 (19,50-31,40)	19,15 (15,90-27,30)	<b>0,0577</b>
Grasa (kg)	17,02 (12,05- 24,15)	11,37 (9,11-18,10)	<b>0,0162</b>
A/G	0,93 (0,81-1,04)	0,86 (0,70-1,04)	0,0609
MM Brazos (kg)	6,212 (4,812-7,175)	5,033 (4,312-5,602)	<b>0,0018</b>
MM Piernas (kg)	18,404 ( 14,786-19,937)	16,343 (14,088-17,395)	<b>0,0252</b>
MMA (kg)	25,14 0 (19,040 -28,520)	19,370 (18,070-22,800)	<b>0,0015</b>
IMME (kg/m <sup>2</sup> )	8,15 ( 6,86- 8,88)	6,96 (6,38-7,73)	<b>0,0023</b>
CMO (g)	2816 (2420-3259)	2536 (2130-2663)	<b>0,0149</b>
DMO cuerpo entero (g/cm <sup>2</sup> )	1,220 (1,120-1,270)	1,080 (1,030-1,180)	<b>0,0010</b>
CL (g/cm <sup>2</sup> )	1,280 (1,080-1,530)	1,040 (1,000-1,170)	<b>0,0125</b>
CF (g/cm <sup>2</sup> )	1,060 (1,020-1,190)	0,984 (0,890-1,160)	0,3862
CT (g/cm <sup>2</sup> )	1,070 (1,040-1,190)	0,970 (0,860-1,030)	<b>0,0158</b>

Test U de Mann-Whitney

IMC: índice de masa corporal, MM: masa muscular, MMA: masa muscular apendicular, IMME: índice de masa muscular esquelética, CMO: contenido mineral óseo, CL: columna lumbar, CF: cuello femoral, CT: cadera total, A/G: índice androide-ginoide.

## Discusión

Hasta donde sabemos, no existen reportes sobre la salud ósea en personas transgénero en la Argentina. Al igual que otros

autores encontramos que, antes del THC, las TM presentaron algunas características diferentes respecto de los hombres cis.<sup>9,10</sup> Estas diferencias fueron observadas en la



composición corporal, fuerza muscular y DMO. Haraldsen y col. evaluaron basalmente TM (n=12) en condiciones de iniciar THC y las compararon con una población control cis. En ese trabajo se encontró que el grupo de personas trans tenía: menor DMO en CL (L2-L4) 1,13 vs. 1,26 g/cm<sup>2</sup>, menor DMO de cuerpo entero 1,18 vs. 1,25 g/cm<sup>2</sup>, menor masa muscular 54,449 vs. 59,059 kg. Todas las diferencias entre los parámetros mencionados fueron significativas. Para estos autores, dichas disparidades ya existentes (patrón feminizado) previas al tratamiento hormonal podrían ser consecuencia de los diferentes estilos de vida entre las poblaciones.<sup>15</sup> Esta hipótesis es postulada de igual manera por otros investigadores, atribuyendo un rol importante al déficit de vitamina D y a la menor actividad física entre estos individuos.<sup>16</sup> En una población de TM de Bélgica se observó una prevalencia de déficit de vitamina D (<20 ng/ml) en el 75% comparado con el 35% de la población control.<sup>16</sup> En adolescentes trans se sugiere iniciar análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en estadio de Tanner 2, para evitar el desarrollo de caracteres sexuales no deseados.<sup>17</sup> Los cambios en el metabolismo óseo en esta etapa de la vida son cruciales, ya que cerca del 95% del pico de masa ósea ocurre durante la pubertad.<sup>18,19</sup>

Janet Y. Lee y col. informaron en un estudio recientemente publicado una prevalencia de 30% (n=10 de 33 TM) de baja DMO (Z-score <-2). Estas adolescentes estaban en condiciones de comenzar análogos de GnRH en etapas tempranas de la pubertad (edad media 12,1 ± 1,3 años). En sus reportes informaron que el 15% de los adolescentes transgénero tenía déficit de vitamina D. Al comparar las TM con transvarones en similar estadio (Tanner 2) observaron que las primeras tenían menor actividad física medidas por el cuestionario PAQ-C y concluyeron que esta diferencia puede ser uno de los tantos factores influyentes.<sup>20</sup> La guía emitida por la *Endocrine Society* propone la medición de la densidad

mineral ósea (DMO) mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) durante la utilización de análogos de GnNRH.<sup>21</sup>

Entre nuestros hallazgos, la prevalencia de baja masa ósea (Z-score <-2) determinada en cualquiera de las regiones evaluadas fue de 22% (n=6) en TV, mientras en la población control ningún individuo presentó estos valores. No existe una causa única atribuible para explicar las diferencias encontradas. Sin embargo, algunas hipótesis sugieren que los factores socioculturales y mecánicos podrían influenciar en estas disimilitudes. Solo 5 TM (20%) refería realizar algún tipo de actividad física, mientras que en la población control era el 80%. Si bien, este parámetro no fue cuantificado y solamente respondido como variable dicotómica (Sí o No); resulta de relevancia remarcar estas diferencias basales entre los grupos.

Es conocido que las cargas desempeñan un rol fundamental para el crecimiento óseo; estas señales mecánicas son censadas por los osteocitos y posteriormente convertidas en señales bioquímicas.<sup>22</sup> Las señales bioquímicas generan una respuesta celular que varía de acuerdo con las necesidades fisiológicas, impulsando ya sea el modelado o remodelado óseo.<sup>23</sup> Esta interacción del músculo y el hueso o unidad músculo-hueso se denomina “mecanostato óseo de Frost”.<sup>24</sup>

Además de los esteroides sexuales en la pubertad, el estímulo mecánico es determinante para la formación ósea periosteal en hombres.<sup>25</sup> El ejercicio físico durante la etapa de crecimiento estimula una mayor aposición de tejido óseo, aunque el tiempo de entrenamiento requerido todavía se desconoce.<sup>36</sup> Diversos estudios en animales observaron que, aplicando varios modelos de carga, estos generan una respuesta anabólica sobre el tejido óseo.<sup>27</sup> En los seres humanos, la actividad física de resistencia demostró ganancias significativas en la masa ósea, resultando un complemento fundamental para el tratamiento integral de la osteoporosis.<sup>28-30</sup>

La evaluación ósea en personas transgénero es materia de estudio. La interpretación de los resultados densitométricos puede ser dificultosa ya que no existen calculadores de riesgo de fractura en personas transgénero, además porque el *software* original del densitómetro informa y compara por sexo biológico (no por identidad de género). Sumado a esto, las recomendaciones de la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) no contemplan la evaluación ósea basal, salvo en ciertas circunstancias.<sup>31,32</sup>

### Conclusiones

En este trabajo observamos que las TM antes de iniciar el THC presentaron menor DMO en cuerpo entero, CL y CT en comparación con hombres cis. Además, tenían menor masa muscular en miembros superiores e inferiores, al igual que menor fuerza muscular evaluada por dinamometría de puño. Entre las causas de estas diferencias podemos pensar en el estilo de vida más sedentario: solamen-

te el 20% de ellas realizaba actividad física al momento de las evaluaciones, diferente de lo que se vio en hombres cis (80%) (dato que no se muestra en la Tabla 2). Si bien las guías no recomiendan la evaluación de la DMO de rutina en mujeres trans que van a iniciar tratamiento hormonal de reafirmación, creemos que la realización de una densitometría previa al THC nos proporcionaría conocimiento sobre el pico de masa ósea alcanzado y para su seguimiento en el futuro. Además, su realización facilitaría el reconocimiento de aquellos individuos en mayor riesgo.

### Agradecimiento

A la Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM) por brindarnos las herramientas para la medición de la densidad mineral ósea y composición corporal.

Recibido: agosto 2020  
Aceptado: noviembre 2021

### Referencias

1. "Ley N.º 26743. Identidad de género. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación. Secretaría de Derechos Humanos; 2014.
2. Deutsch MB, Bhakri V, Kubicek K. Effects of cross-sex hormone treatment on transgender women and men. *Obstet Gynecol* 2015; 125(3):605-10.
3. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of Transgender Medicine. *Endocr Rev* 2019; 40(1):97-117.
4. Aparicio-García ME, Díaz-Ramiro EM, Rubio-Valdehita S, López-Núñez MI, García-Nieto I. Health and Well-Being of Cisgender, Transgender and Non-Binary Young People. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15(10):2133.
5. Davidge-Pitts C, Clarke BL. Transgender bone health. *Maturita* 2019; 127: 35-42.
6. Cadogan J, Blumsohn A, Barker ME, Eastell R. A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates. *J Bone Miner Res* 1998; 13(10):1602-12.
7. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999; 104(6):795-804.
8. Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, et al. Bone structure at the distal radius during



- adolescent growth. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6):1033-42.
9. Van Caenegem E, Taes Y, Wierckx K, et al. Low bone mass is prevalent in male-to-female transsexual persons before the start of cross-sex hormonal therapy and gonadectomy. *Bone* 2013; 54(1):92-7.
  10. Figuera TM, da Silva E, Lindenau JD, Spritzer PM. Impact of cross-sex hormone therapy on bone mineral density and body composition in transwomen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(6):856-62.
  11. Laskey MA. Review Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition* 1996; 12(1):45-51.
  12. Prior BM, Cureton KJ, Modlesky CM, et al. In vivo validation of whole body composition estimates from dual-energy X-ray absorptiometry. *J Appl Physiol (1985)* 1997; 83(2):623-30.
  13. Albanese CV, Diessel E, Genant HK. Clinical applications of body composition measurements using DXA. *J Clin Densitom* 2003; 6(2):75-85.
  14. Borga M, West J, Bell JD, et al. Advanced body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *J Investig Med* 2018; 66(5):1-9.
  15. Haraldsen IR, Haug E, Falch J, Egeland T, Opjordsmoen S. Cross-sex pattern of bone mineral density in early onset gender identity disorder. *Hormones and Behavior* 2007; 52(3):334-43.
  16. Van Caenegem E, T'Sjoen G. Bone in trans persons. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22(6):459-66.
  17. Klink D, Caris M, Heijboer A, van Trotsenburg M, Rotteveel J. Bone mass in young adulthood following gonadotropin-releasing hormone analog treatment and cross-sex hormone treatment in adolescents with gender dysphoria. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2):E270-5.
  18. Bass S, Delmas PD, Pearce G, Hendrich E, Tabensky A, Seeman E. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999; 104(6):795-804.
  19. Kirmani S, Christen D, van Lenthe GH, et al. Bone structure at the distal radius during adolescent growth. *J Bone Miner Res* 2009; 24(6):1033-42.
  20. Lee JY, Finlayson C, Olson-Kennedy J, et al. Low Bone Mineral Density in Early Pubertal Transgender/Gender Diverse Youth: Findings from the Trans Youth Care Study. *J Endocr Soc* 2020; 4(9):bvaa065.
  21. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Endocr Pract* 2017; 23(12):1437.
  22. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 1994; 55:287-99.
  23. Yavropoulou MP, Yovos JG. The molecular basis of bone mechanotransduction. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2016; 16(3):221-36.
  24. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec* 1987; 219:1-9.
  25. Callewaert F, Venken K, Kopchick JJ, et al. Sexual dimorphism in cortical bone size and strength but not density is determined by independent and time-specific actions of sex steroids and IGF-1: evidence from pubertal mouse models. *J Bone Miner Res* 2010; 25(3):617-26.
  26. Tan VP, Macdonald HM, Kim S, et al. Influence of physical activity on bone strength in children and adolescents: a systematic review and narrative synthesis. *J Bone Miner Res* 2014; 29(10):2161-181.
  27. Hsieh YF, Turner CH. Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation [published correction appears in *J Bone Miner Res* 2002 Jan;17(1):182]. *J Bone Miner Res* 2001; 16(5):918-24.
  28. Lanyon LE, Rubin CT. Static vs. dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J Biomech* 1984; 17:897-905.
  29. Kelley GA, Kelley KS, Khort WM. Exercise and



- bone mineral density in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2013; 53:103-11.
30. Bolam KA, Van Uffelen JGZ, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: A systematic review. *Osteoporos Int* 2013; 24:2749-62.
31. Rosen HN, Hamnvik OR, Jaisamrarn U, et al. Bone Densitometry in Transgender and Gender Non-Conforming (TGNC) Individuals: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom* 2019; 22(4):544-53.
32. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delemarre-van de Waal HA, et al. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(9):3132-54.
-