

ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

IMPORTANCIA RELATIVA DE LAS MODIFICACIONES DEL CONTENIDO MINERAL ÓSEO Y DEL ÁREA EN LA DETERMINACIÓN DEL DESCENSO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DEL CUELLO FEMORAL EN LA POSMENOPAUSIA *

Haraldo Claus-Hermberg, María Pía Lozano Bullrich, Magdalena Rey, María Josefina Pozzo. **

Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La densidad mineral ósea (DMO, g/cm²) del cuello femoral (CF) está determinada por el contenido mineral óseo (CMO, g) y el área (A, cm²) de la región escaneada. En el presente trabajo nos propusimos estudiar el comportamiento relativo del CMO y del A en la determinación del descenso de la DMO en las etapas tempranas y más tardías de la menopausia. Se evaluó la DMO del CF de 191 mujeres peri y posmenopáusicas. Las mismas fueron divididas en grupo 1: ≤ 60 años de edad y grupo 2: > 60 años. Se analizó el efecto de la edad sobre la DMO, el CMO y el A en toda la población y en ambos grupos mediante análisis de regresión univariado y se compararon las diferencias de las medias de las tres variables de ambos grupos. Resultados: DMO 0,897±0,12 vs. 0,80±0,11 y CMO 4,2±0,7 vs. 3,87±0,53 fueron significativamente mayores (p<0,01) en el grupo 1 que en el grupo 2 respectivamente, mientras que el A fue menor en el grupo 1 que en el grupo 2: 4,69±0,3 vs. 4,81±0,3 (p<0,01). La DMO, el CMO y el A correlacionaron con la edad en toda la población: r = -0,49; -0,34 y 0,26 respectivamente (todas p < 0,01). La DMO se correlacionó significativamente con la edad, r = -0,38 y -0,31

en los grupos 1 y 2 respectivamente, mientras que el CMO solamente lo hizo en el grupo 1, r = -0,27 y A solamente en el grupo 2, r = 0,3. CMO y A no correlacionaron con la edad en grupo 2 y grupo 1 respectivamente. Conclusiones: la pérdida de masa ósea (disminución del CMO) y la expansión perióstica (aumento del A) son respectivamente los principales determinantes de la caída de la DMO del CF en las etapas temprana y tardía de la menopausia.

Palabras clave: contenido mineral óseo, área, cuello femoral, menopausia.

Summary

DECREASE IN FEMORAL NECK BONE MINERAL DENSITY AFTER MENOPAUSE: RELATIVE IMPORTANCE OF CHANGES IN BONE MINERAL CONTENT AND AREA

Bone mineral density (BMD) of the femoral neck (FN) is determined by two variables: bone mineral content (BMC) and area (A). We evaluated the changes of these two factors in women after menopause. In a cross sectional study, BMD, BMC and A of the FN were measured with DXA (Lunar Prodigy) in 191

* Este trabajo obtuvo el 2º Premio "Investigación Clínica Günther Fromm" en la XXVI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral, Buenos Aires, Agosto 2009.

** Correo electrónico: hclaus@fibertel.com.ar



women who required bone evaluation. The population was divided in two groups: group 1 (≤ 60 years old) and group 2 (> 60 years old). The effect of age on BMD, BMC and A were evaluated by univariate analysis regression in the whole population and in both groups and means of the three variables were compared between groups. Results: BMD: $0,897 \pm 0,12$ vs. $0,80 \pm 0,11$ and BMC: $4,2 \pm 0,7$ vs. $3,87 \pm 0,53$ were significantly higher ($p < 0,01$) in group 1 than in group 2 respectively, while A was smaller in group 1 than in group 2: $4,69 \pm 0,3$ vs. $4,81 \pm 0,3$ ($p < 0,01$). BMD, BMC and A correlated with age in whole population: $r = -0,49$, $-0,34$ and $0,26$ respectively ($p < 0,01$). BMD correlated significantly with age, $r = -0,38$ and $-0,34$ in groups 1 and 2 respectively, while BMC only did so in group 1, $r = -0,27$ and A only did so in group 2, $r = 0,3$. BMC and A did not correlate with age in group 2 and 1 respectively. Conclusions: loss of bone mass (decrease of BMC) and periosteal expansion (increase of A) are respectively the principal determinants of the decrease of BMD in the early and late stages of menopause.

Key words: bone mineral content, area, femoral neck, menopause

Introducción

La densidad mineral ósea (DMO, g/cm^2) del cuello femoral (CF) está determinada por dos magnitudes: el contenido mineral óseo (CMO, g) –la masa ósea– y el área (A, cm^2) –el componente geométrico– de la región escaneada. La evolución de la DMO del cuello femoral a lo largo de la vida de mujeres adultas ha sido evaluada en estudios transversales y longitudinales. Existe discordancia en cuanto a su comportamiento en el período de vida fértil. Algunos estudios no encuentran cambios significativos,^{1,2} mientras que otros reportan una disminución anual de hasta un 0,6%.³⁻⁵ Hay una mayor coincidencia respecto a los patrones de cambio relacionados con la menopausia, que se caracteriza por un descenso más acelerado de la DMO que se inicia alrededor de 2 años antes de la última menstruación y

se prolonga en forma asintótica por un período de 4 a 8 años (varía según distintos autores) luego de ese evento.⁵⁻¹¹ Todos estos estudios adjudican la disminución de la DMO a una pérdida de la masa ósea interpretándolos como sinónimos, lo que implicaría aceptar que la disminución de la DMO se explicaría exclusivamente por una disminución del CMO, el numerador de la expresión $\text{DMO} = \text{g}/\text{cm}^2$. Hay sin embargo evidencias de que la DMO en distintas edades luego del pico máximo es el resultado de un proceso más complejo y no tan lineal. Las mismas se basan en que además de una disminución del espesor y número de trabéculas y una disminución del ancho cortical por erosión endocortical, el periostio está activo, depositando hueso compacto en la superficie de los mismos. Este proceso ha sido relacionado tanto al esqueleto en general como a estructuras anatómicas definidas como las vértebras y el cuello femoral.¹¹⁻¹⁵ Este tejido depositado en la periferia de las estructuras anatómicas mencionadas aumenta también el área de las mismas. Es por lo tanto muy probable que el descenso de la DMO areal del cuello femoral a partir de la perimenopausia sea el resultado de las modificaciones relativas entre su masa (g) y su área (cm^2).

Por lo tanto, en el presente trabajo nos propusimos examinar los cambios en el CMO y el A del CF en mujeres posmenopáusicas de un amplio rango de edades y su implicancia en la determinación de la DMO. Con el objeto de determinar si el comportamiento de estas variables difiere en la menopausia temprana con respecto a los años más tardíos se compararon los resultados obtenidos en mujeres menores de 60 años con los de las mayores de esa edad. Tentativamente se tomó esa edad de corte estimando una edad de perimenopausia entre 48 y 52 años.

Población y Métodos

El diseño del estudio es observacional y transversal. Se incluyeron 191 mujeres peri o posmenopáusicas que en el contexto de una

evaluación de rutina de su salud ósea efectuaron una DMO de cadera izquierda con un equipo DXA (Lunar Prodigy). Se computaron los datos correspondientes a la DMO, el CMO y el A de la región del CF.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva para toda la población. Test *t* de Student para la comparación de medias entre mujeres \leq de 60 años de edad (grupo 1) y mujeres $>$ 60 años de edad (grupo 2). Test de regresión de Pearson para evaluar la influencia de la edad sobre DMO, CMO y A en toda la población y en cada uno de los grupos.

Resultados

Acorde con el criterio con el que se constituyeron los grupos, las edades de ambos difirieron significativamente (Tabla). La tabla muestra también que las mujeres de mayor edad (grupo 2) tienen una talla significativamente menor que las más jóvenes (grupo 1), hecho observado por varios autores, mientras

que no hay diferencias con respecto al peso entre ambos grupos. En cuanto a las magnitudes que cuantifica y parámetros que calcula la DXA a nivel del cuello del fémur, las mujeres del grupo 2 exhiben una DMO y un CMO menor y un A mayor que el grupo 1. Estas diferencias son altamente significativas ($p < 0.01$). Las tres variables correlacionan significativamente ($p < 0.01$) con la edad en la muestra total de mujeres, el CMO y la DMO lineal y negativamente ($r = -0,49$ y $-0,32$ respectivamente) mientras que el A lo hizo en forma positiva ($r = 0,26$) (Figura 1). Es por lo tanto posible que las diferencias observadas en el CMO, DMO y A entre ambos grupos sea simplemente la consecuencia de estas correlaciones con la edad. Esta presunción es válida para la DMO (Figura 2, panel A). El panel B en cambio muestra que el CMO sólo disminuye significativamente en el grupo de mujeres jóvenes, mientras que el A sólo aumenta en las mujeres de mayor edad (panel C).

Tabla. Características demográficas y estadística descriptiva de la población total, grupo 1 y grupo 2 (Media \pm DE)

	Población Total n=191	Grupo 1 \leq 60 años n=73	Grupo 2 $>$ 60 años n=118
Edad (años)	63 \pm 11	51 \pm 6	70 \pm 7*
Talla (cm)	158 \pm 6,5	160 \pm 6,4	157 \pm 6,0*
Peso (kg)	65 \pm 11	64 \pm 11	66 \pm 10 (ns)
CMO (g)	4 \pm 0,62	4,2 \pm 0,7	3,87 \pm 0,53*
Área (cm)	4,76 \pm 0,30	4,69 \pm 0,30	4,81 \pm 0,30*
DMO (g/cm²)	0,841 \pm 0,120	0,897 \pm 0,120	0,80 \pm 0,11*

ns: no significativo

* Grupo 1 vs. Grupo 2 $p < 0.01$

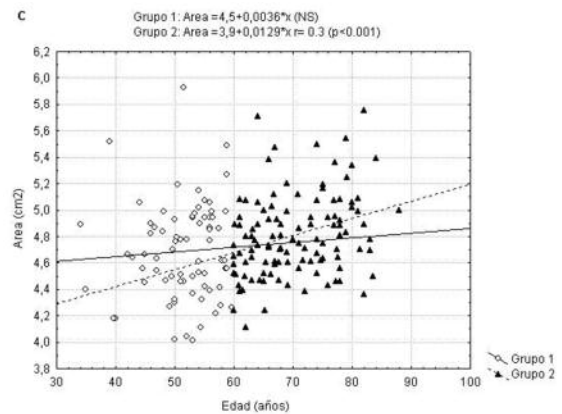
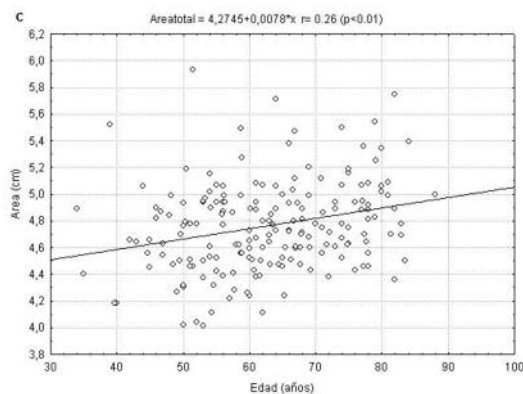
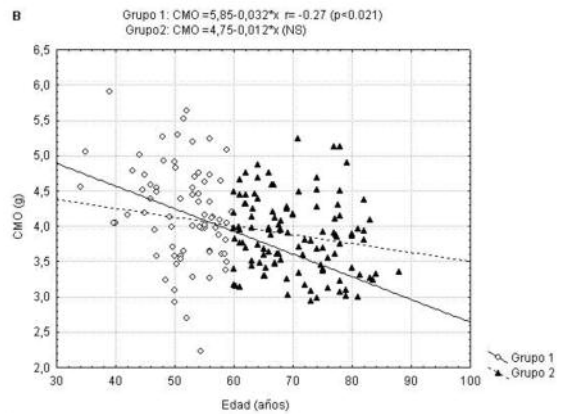
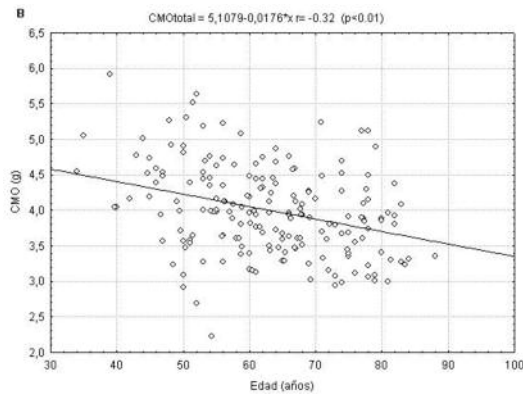
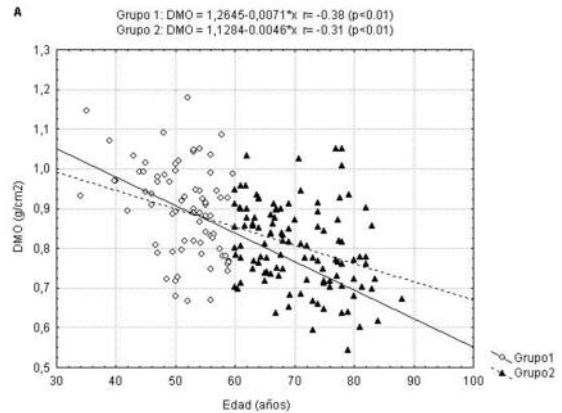
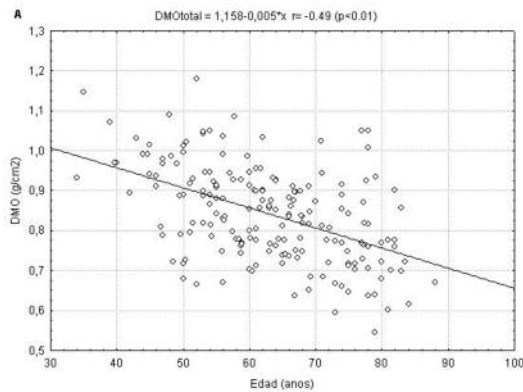


Figura 1: Regresión de la DMO (A), el CMO (B) y el A (C) en función de la edad en todo el conjunto de mujeres.

Figura 2: Regresión de la DMO (A), el CMO (B) y el A (C) en mujeres del grupo 1 (rombos vacíos) y del grupo 2 (triángulos llenos).

Discusión

Los datos del presente estudio muestran que en el rango de edades de las mujeres estudiadas, la DMO y el CMO del cuello femoral

descienden mientras que el A aumenta con la edad, relación que es lineal para las tres variables dependientes. Como consecuencia de ello el grupo de mujeres más jóvenes tienen

DMO y CMO más elevados y A más pequeña que las mujeres mayores de la población estudiada (Tabla). Si bien no se indagó en forma específica la historia ginecológica ni menstrual de cada una de las mujeres, hemos considerado que 60 años es una edad que razonablemente permite separar a las mujeres perimenopáusicas y/o con no más de 5-7 años de menopausia (grupo 1) de aquéllas con más años de exposición menopáusica (grupo 2). Repitiendo en forma diferencial en cada grupo las regresiones realizadas en el conjunto de la población observamos que la DMO correlaciona en forma negativa y con coeficientes de regresión similares en ambos grupos, mientras que no ocurre lo mismo con el CMO y el A. El descenso que la DMO experimenta a partir de la perimenopausia es avalado por abundante información bibliográfica.⁵⁻¹¹ Existen controversias referidas especialmente al comportamiento más o menos asintótico de la curva de descenso de la DMO con el incremento de la edad. Estudios basados en metodologías variadas como el balance cálcico, comportamiento cinético del calcio, histomorfometría estática y cinética (doble marcación con tetraciclina), marcadores del recambio óseo,¹⁷⁻²¹ coinciden en demostrar que a partir de la perimenopausia se produce un aceleramiento de la remodelación ósea con un desequilibrio a favor de la reabsorción sobre la formación en las unidades que la componen. El descenso de la DMO durante esa etapa de la vida de las mujeres, sería una manifestación más del proceso de pérdida de masa ósea, es decir del CMO, el numerador de la expresión $DMO = CMO/A$. No solamente en determinadas condiciones fisiológicas como el embarazo²² y patológicas como el hiperparatiroidismo primario y secundario²³ se produce una expansión de los huesos por aposición perióstica, sino también a lo largo de la vida en ambos sexos, pero especialmente en la menopausia en las mujeres.¹²⁻¹⁶ Esto tiene una doble implicancia sobre el CMO y el A. Ya no sería válido el concepto de que el CMO de una mujer posmeno-

páusica es simplemente el resultado de la masa pico obtenida en la juventud menos la pérdida experimentada a partir de la perimenopausia, por cuanto la ecuación tendría tres términos: masa pico - pérdida + aposición subperióstica. El aumento del A disminuye la DMO independientemente de lo que ocurre con el CMO. La aposición perióstica implica una disposición más periférica del tejido cortical, de gran significación biomecánica para estructuras anatómicas como el cuello femoral.¹² Las diferencias de la evolución relativa del CMO y del A en las mujeres menores y mayores de 60 años de edad constituyen una observación del presente estudio, cuya interpretación permitiría integrar procesos biológicos de distinta índole que operarían en forma sucesiva o simultánea a partir de la perimenopausia. Desde el punto de vista fisiológico los estrógenos son un factor fundamental para la adquisición de la masa ósea en las mujeres y los varones.²⁴⁻²⁹ Durante el período de edad fértil la mayor exposición a los estrógenos sería responsable de la adquisición y mantenimiento de una masa ósea (reserva de calcio) adicional a la requerida desde un punto de vista biomecánico.³⁰⁻³² Esa "reserva" de calcio es transferida al feto durante el embarazo pero especialmente a la leche durante la lactancia, período que entre otras cosas se caracteriza por una privación de estrógenos.^{33,34} El hueso sería así un efector metabólico más de los estrógenos en el marco de las funciones reproductivas. La privación estrogénica de la menopausia moviliza hueso desde las superficies endósticas, subcorticales e intracorticales cuyas consecuencias biomecánicas son sensadas por el mecanostato que responde con una aposición ósea que, aunque cuantitativamente menor que la reabsorbida, por su distribución periférica, compensa en forma muy eficiente el efecto negativo de esa pérdida sobre las propiedades biomecánicas de los huesos, al mejorar el componente geométrico de estas últimas.^{16,35} Esta interpretación de que en el descenso de la DMO a partir de la perimenopausia operarían



dos procesos fisiológicos distintos, metabólico y biomecánico, está acorde con la perspectiva propuesta por Jarvinen y col.³⁶

El presente trabajo es un aporte más respecto de la expansión perióstica a nivel del cuello femoral y sus implicancias en la determinación de la DMO y contribución al mantenimiento de la capacidad biomecánica en mujeres peri y posmenopáusicas. Es oportuno mencionar que se han señalado controversias con los datos y conclusiones aquí expuestas, para los cuales no tenemos explicación.³⁷ Se basan en que no sería posible un aumento del área del CF por cuanto esta región anatómica se encuentra integrada a la cápsula de la articulación de la cadera y por ello carece de periostio.

(Recibido: octubre de 2009.

Aceptado: noviembre de 2009)

Referencias

1. Chapurlat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustrat B, Delmas PD. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 493-8.
2. Arlot ME, Sornay-Rendu E, Garnero P, Vey-Marty B, Delmas PD. Apparent pre- and postmenopausal bone loss evaluated by DXA at different skeletal sites in women: The OFELY cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 683-90.
3. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 24-31.
4. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass and bone loss: a prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996; 97: 14-21.
5. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1965-73.
6. Ravn P, Hetland ML, Overgaard K, Christiansen C. Premenopausal and postmenopausal changes in bone mineral density of the proximal femur measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1975-80.
7. Harris S, Dawson-Hughes B. Rates of changes in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. *Bone Miner* 1992; 17: 87-95.
8. Mazess RB, Barden H. Bone density of the spine and femur in adult white females. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:91-9.
9. Hedlund LR, Gallagher JC. The effect of age and menopause on bone mineral density of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 639-42.
10. Aloia JF, Vaswani A, Ross P, Cohn SH. Aging bone loss from the femur, spine, radius and total skeleton. *Metabolism* 1990; 39:1144-50.
11. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Effect of menopause on femoral and vertebral bone loss *J Bone Miner Res* 1995; 10:1531-6.
12. Garn SM, Sullivan TV, Decker SA, Larkin FA, Hawthorne VM. Continuing bone expansion and increasing bone loss over a two-decade period in men and women from a total community sample. *Am J Hum Biol* 1992; 4: 57-67.
13. Duan Y, Turner CH, Kim BT, Seemam E. Sexual dimorphism in vertebral fragility is more the result of gender differences in age-related bone gain than loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2267- 75.
14. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349: 327-34.
15. Pauwels F. Principles construction of the lower extremity. Their significance for the stressing of the skeleton of the leg. En: Pauwels F (ed.) *Biomechanics of the*

- locomotor apparatus. Springer-Verlag; Berlin 1980: 193-204.
16. Beck JT, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: Analysis of the Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2297-304.
 17. Frost HM. Postmenopausal osteoporosis: a disturbance in osteoclasia. *J Am Geriatr Soc* 1961; 9: 1078-85.
 18. Heaney RP, Whedon GD. Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 1246-67.
 19. Nordin BEC. Osteoporosis. *Adv Metab Dis* 1964; 1: 125-51.
 20. Nordin BEC. The pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1961; 1: 1011-4.
 21. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-49.
 22. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 129-37.
 23. Parfitt M. PTH and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1741-3.
 24. Canalis E. The hormonal and local regulation of bone formation. *Endocr Rev* 1983; 4: 62-77.
 25. Riggs BL, Khosla S, Melton L Jr. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
 26. Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; 22: 1-6.
 27. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1056-61.
 28. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689-98.
 29. Carani C, Quin K, Simoni M, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997; 337: 91-5.
 30. Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: a new model. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 1473-7.
 31. Schonau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 613-8.
 32. Schonau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. Gender-specific pubertal changes in volumetric cortical bone mineral density at the proximal radius. *Bone* 2002; 31: 110-3.
 33. Holmberg-Marttila D, Sievanen H. Prevalence of bone mineral changes during postpartum amenorrhea and after resumption of menstruation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 537-8.
 34. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 693-701.
 35. Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1539-46.
 36. Jarvinen TLN, Kannus P, Sievanen H. Estrogen and bone: a reproductive and locomotor perspective. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1921-31.
 37. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distribution within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1995; 5: 252-61.