



Niveles de FSH en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Moggia MS, Larroudé MS, Lichtcajger SG, Man Z. *

PREMIO AAPEC CONGRESO 2012

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis posmenopáusica es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Tradicionalmente, esta pérdida de masa ósea ha sido atribuida solamente a la disminución de los niveles de estrógenos. Este concepto ha sido sustentado por estudios que mostraban la pérdida de masa ósea luego de la ovariectomía y la minimización de esta pérdida con tratamiento con estrógenos¹⁻³.

Estudios prospectivos han descripto una tasa anual de pérdida ósea del 2-2,5% durante los primeros 5 años posteriores a la menopausia⁴⁻⁶. Sin embargo, la pérdida de masa ósea comienza antes de la menopausia, como ha sido demostrado tanto en estudios prospectivos⁷⁻¹⁰ como en transversales que han comparado la diferencias en densidad mineral ósea (DMO) entre mujeres pre, peri y posmenopáusicas, utilizando el patrón menstrual¹¹⁻¹³ o los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH) sérica como subrogante de la función ovárica¹⁴. Esta pérdida de masa ósea que se observa durante la transición a la menopausia se presenta cuando aún son normales los niveles de estrógenos y los niveles de FSH están aumentados¹⁵.

Los datos que surgen del *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) muestran que la pérdida de masa ósea en columna y cadera

durante la transición a la menopausia están fuertemente relacionados con los niveles de FSH inicial y sus cambios longitudinales y no con los niveles de estradiol o de andrógenos¹⁶ y en mujeres pre y perimenopáusicas tempranas, los mayores niveles de FSH se correlacionan con un aumento de los marcadores de recambio óseo¹⁷.

La FSH recombinante estimula la formación de osteoclastos a partir de precursores de médula ósea humanos y murinos en presencia del *receptor activator for nuclear factor κ B ligand* (RANKL) y estimula la resorción ósea por osteoclastos humanos maduros^{18, 19}.

Además de estas acciones directas en el patrón de señalización osteoclástica, se ha descripto que la FSH estimula la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) de los precursores macrofágicos de la médula ósea²⁰. Con respecto a la formación ósea, se han descripto receptores de FSH en las células mesenquimáticas humanas pero no en los osteoblastos maduros¹⁸. Por todo lo expuesto, se sugiere que los altos niveles de FSH contribuyen a la génesis de la osteoporosis posmenopáusica.

OBJETIVO

Correlacionar la densidad mineral ósea (DMO) y el índice de masa corporal (IMC) con los niveles de FSH en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.



MATERIAL Y MÉTODO

Población: se evaluaron 69 pacientes de sexo femenino de la Ciudad de Buenos Aires mujeres, con una edad media de 60 años (51-75), con ≥ 5 años de menopausia.

Se las estratificó de acuerdo con el tiempo de menopausia en 3 grupos: ≥ 5 a 10 años; >10 a 15 años y >15 años.

Se realizó densitometría mineral ósea de columna lumbar por absorciometría de doble haz de rayos X (DXA) con un equipo Lunar Prodigy. La FSH se midió por radioinmunoensayo (RIA). Se midió y se pesó a las mujeres estadiómetro digital y se calculó su índice de masa corporal (IMC); las pacientes fueron clasificadas en: bajo peso, <20 ; normopeso, 20-25; sobrepeso, >25 -30; obesas >30 .

El análisis estadístico se realizó mediante el test de Student.

RESULTADOS

Se evaluaron 69 pacientes que fueron agrupadas según el tiempo de menopausia en 3 grupos:

- Grupo A: tiempo de menopausia de 5 a 10 años; 18 pacientes de 58,8 (51-59) años.
- Grupo B: tiempo de menopausia >10 a 15 años; 26 pacientes de 59,5 (52-66) años.
- Grupo C: tiempo de menopausia >15 años; 25 pacientes de 64,4 (54-75) años.

Los valores de DMO, expresados en g/cm^2 ; de IMC y de FSH expresados en UI/l se muestran en la Tabla I.

Se observó una correlación negativa clínicamente significativa entre el IMC y los valores de FSH ($p=0,034$), y entre los años de menopausia y la DMO ($p=0,05$). La correlación entre DMO e IMC fue positiva ($p=0,27$) al igual que entre DMO y FSH ($p=0,55$), pero estas relaciones no alcanzaron significación estadística.

DISCUSIÓN

Resulta dificultoso tratar de establecer causalidad de estudios como el SWAN. Posiblemente la FSH sea un mejor predictor de los cambios en la densitometría ósea ocurridos durante la perimenopausia que una única medición sérica de estradiol, porque es un marcador más sensible de la dinámica ovárica.

Un pequeño estudio realizado en mujeres amenorreicas menores de 40 años con similares niveles de estrógenos demostró que aquellas con niveles séricos de FSH de 35 UI/l presentaban una menor densidad mineral ósea que aquellas con valores de FSH de 8 UI/l²¹. Sin embargo, estos resultados no pueden ser comparados con los de nuestro estudio, ya que nuestra población es más añosa y presenta más de 5 años de menopausia.

Tabla I. Valores de DMO, IMC y FSH de acuerdo con el tiempo de menopausia

Años de menopausia n= 69	Edad (años)	DMO g/cm^2	IMC (20-25) n=31	IMC (25-39) n=26	IMC >30 n=12	FSH UI/l
≥ 5 -10 (n=18)	58,8 (51-59)	0,827 (0,718-0,872)	n=11	n=5	n=2	82,75 (37,7-125,7)
≥ 10 -15 (n=26)	59,5 (52-66)	0,804 (0,618-0,878)	n=13	n=9	n=4	74,5 (33,4-127,3)
>15 (n=25)	64,4 (54-75)	0,794 (0,602-0,871)	n=7	n=12	n=6	72,3 (30-130)

Por otro lado, se ha demostrado, que la supresión de los niveles de FSH en mujeres posmenopáusicas a rango de premenopausia por 4 meses no ha logrado reducir los marcadores de resorción ósea, lo que indica que posiblemente la FSH no sea un importante regulador de la resorción ósea en mujeres posmenopáusicas²². Es de interés señalar que en este estudio participaron mujeres con más de 5 años de menopausia, de manera de minimizar los otros cambios hormonales que ocurren durante la transición a la menopausia y que podrían ser factores de confusión. Los niveles de inhibina y progesterona se encuentran estables en mujeres de este rango etario^{23, 24}.

En un estudio multivariado, luego de ajustar por factores de riesgo de osteoporosis y mediciones hormonales, los altos niveles de FSH se asociaron de manera independiente con menores niveles de masa magra, pero no se registró una asociación estadísticamente significativa con la DMO arial en ninguno de los sitios medidos (columna lumbar, cuello de fémur y cadera total), ni en la DMO volumétrica medida por *peripheral quantitative computed tomography* (pQCT) en el radio distal²⁵.

La aromatización de andrógenos es la principal fuente de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas. Además de las gónadas,

la aromatasas está presente en numerosos tejidos como es el sistema nervioso, el hueso, el músculo y la grasa; esta última es la principal fuente en la posmenopausia. Los niveles séricos de estradiol se correlacionan con la masa grasa de la mujer posmenopáusica y se ha descrito una relación inversa entre peso corporal y riesgo de osteoporosis^{26, 27}. Sin embargo, en este estudio no pudimos demostrar una correlación estadísticamente significativa entre IMC y DMO.

La correlación negativa clínicamente significativa entre el IMC y los valores de FSH puede ser explicada ya que se han descrito mayores niveles de estrógenos libres y menores niveles de FSH en pacientes obesas en comparación con las que presentan normopeso^{25, 28}.

CONCLUSIÓN

A pesar de que el nivel de FSH es propuesto como un factor involucrado en la fisiopatología de la pérdida ósea posmenopáusica, en nuestra población no se ha encontrado esta relación, posiblemente debido al tiempo de menopausia transcurrido o al bajo número de pacientes estudiadas. El mayor determinante de la DMO fueron los años de menopausia.

REFERENCIAS

1. Richelson LS, Wahner HW, Melton 3rd LJ y cols. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984; 311:1273-1275.
2. Otha H, Masuzawa T, Ikeda T y cols. Which is more osteoporosis-inducing, menopause or oophorectomy? *J Bone Miner Res* 1992; 19:273-285.
3. Lindsay R. Sex steroids in the pathogenesis and prevention of osteoporosis. En: Riggs BL, Melton LJ (ed.). *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. New York: Raven Press. 1988:333-358.
4. Pouilles JM, Tremolieres F, Ribot C. The effects of menopause on longitudinal bone loss from the spine. *Calcif Tissue Int* 1993; 52:340-343.
5. Ahlberg HG, Johnell O, Nilsson BE y cols. Bone loss in relation to menopause: a prospective study during 16 years. *Bone* 2001; 28:327-331.
6. Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. *J Clin Endocrinol and Metab* 1987; 65:327-331.



7. Bainbridge KE, Sowers MF, Crutchfield M y cols. Natural history of bone loss over 6 years among premenopausal and early postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2002; 156:410-417.
8. Melton 3rd LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK y cols. Determinants of bone loss from the femoral neck in women of different ages. *J Bone Miner Res* 2000; 15:24-31.
9. Sowers MF, Crutchfield M, Bandekar RJF y cols. Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: The Michigan Bone Health Study. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1124-1140.
10. Slemenda C, Longcope C, Peacock M y cols. Sex steroids, bone mass, and bone loss: a prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996; 7:14-21.
11. Elders PJ, Netelenbos JC, Lips P y cols. Accelerated vertebral bone loss in relation to the menopause: a cross-sectional study on lumbar bone density in 286 women of 46 to 55 years of age. *J Bone Miner Res* 1988; 5:11-19.
12. 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; 9:1975-1980.
13. Mazess RB, Barden H. Bone density of the spine and femur in adult white females. *Calcif Tissue* 1999; 65:91-99.
14. Garton M, Martin J, New S y cols. Bone mass and metabolism in women aged 45-55. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44:563-570.
15. Randolph JF, Sowers MR, Bondarenko IV y cols. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1555-1561.
16. Sowers MR, Jannausch M, McConnell D y cols. Hormone predictors of bone mineral density changes during menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(4):1261-1267.
17. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I y cols. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int* 2003; 14:191-197.
18. Sun L, Peng Y, Sharrow AC y cols. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006; 125: 247-260.
19. Zaidi M, Blair HC, Iqbal J y cols. New insights: Elevated Follicle-stimulating hormone and bone loss during the menopausal transition. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11:191-195.
20. Iqbal J, Sun L, Kumar TR y cols. Follicle stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblasts and osteoclast formation. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103:14925-14930.
21. Devleta B, Adem B, Seneda S. Hypergonadotropic amenorrhea and bone density: new approach to an old problem. *J Bone Min Metab* 2004; 22:360-364.
22. Drake MT, McCready L, Hoey KA y cols. Effects of suppression of follicle stimulating hormone secretion on bone resorption markers in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5063-5068.
23. Perrien DS, Achenbach SJ, Bledsoe SE y cols. Bone turnover across the menopause transition: correlations with inhibins and follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1948-1854.
24. Prior J. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990; 11:386-398.
25. Gourlay ML, Specker BL, Li C y cols. Follicle-stimulating hormone is independently associated with lean mass but not BMD in younger postmenopausal women. *Bone* 2012; 50:311-316.
26. Reid IR. Relationship between fat and bone. *Osteoporos Int* 2008; 19:595-606.
27. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A y cols. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:161-170.
28. Yeung EH, Zhang C, Albert PS y cols. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: The Biocycle study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:237-243.