



## TRABAJO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

# RELACIÓN ENTRE NIVELES DE FSH Y DIAGNÓSTICO DE OSTEOPENIA VS. OSTEOPOROSIS EN MUJERES PERIMENOPÁUSICAS

### Resumen

**Objetivos:** Demostrar la correlación entre los niveles de FSH y la disminución de la densidad ósea en mujeres perimenopáusicas. **Diseño:** Estudio de casos y controles. **Institución:** Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. **Pacientes:** Mujeres perimenopáusicas. **Métodos:** Se revisó las historias clínicas de 114 mujeres perimenopáusicas que acudieron al Consultorio A de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza, durante los meses de septiembre 2007 a septiembre 2009. Los casos estuvieron conformados por 38 pacientes perimenopáusicas con osteopenia u osteoporosis y, los controles, por 76 pacientes perimenopáusicas con valores de densidad mineral ósea normales. El análisis fue desarrollado con el programa SPSS v.17. **Principales medidas de resultados:** Correlación de niveles de FSH y disminución de la densidad ósea. **Resultados:** Se encontró una incidencia estimada de 30,7% para osteopenia y 2,6% para osteoporosis. Las pacientes con FSH >40 mUI/mL presentaron 5 veces más riesgo de desarrollar osteopenia u osteoporosis que aquellas con FSH <25 mUI/mL (OR=5,024, IC95% 1,9 a 13,3). Las pacientes con niveles de FSH entre 25 y 40 mUI/mL mostraron 5 veces más riesgo de presentar osteopenia u osteoporosis que aquellas con FSH <25 mUI/mL (OR=5,024, IC95% 1,4 a 17,8). **Conclusiones:** Por cada 10 mUI/mL de aumento de FSH, el riesgo de osteopenia u osteoporosis aumentó 39% (OR=1,39, IC95% 1,37 a 1,42). **Palabras clave:** Hormona folículo estimulante, densidad mineral ósea, perimenopausia, osteopenia, osteoporosis, densitometría ósea.

LILY MARIELA PALMA-VERGARA <sup>1</sup>, BRENDA SILVANA RETIZ-FLORES <sup>1</sup>, JUAN FRANCISCO MERE-DEL CASTILLO <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico-Cirujano, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia

<sup>2</sup> Médico Ginecoobstetra, Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Doctor en Medicina. Docente de la Facultad de Medicina "Alberto Hurtado"

Trabajo recibido el 8 de noviembre de 2010 y aceptado para publicación el 19 de enero de 2011.

Correspondencia:

Lily Palma Vergara 23514@upch.edu.pe  
Brenda Retiz Flores 25179@upch.edu.pe  
Juan Mere Del Castillo juan.mere@upch.pe,  
jfmereidelc@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2011; 57: 99-105

### Relation between FSH levels and diagnosis of osteopenia vs. osteoporosis in perimenopausal women

### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the correlation between FSH levels and the decrease in bone mineral density in perimenopausal women. **Design:** Case-control study. **Setting:** Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Peru. **Patients:** Perimenopausal women. **Methods:** Clinical charts of 114 perimenopausal women attending Gynecology office A Hospital Arzobispo Loayza, during September 2007 through September 2009 were reviewed. Cases consisted in 38 perimenopausal women with osteo-

penia or osteoporosis and controls by 76 perimenopausal women with normal bone mineral density. Analysis was performed with SPSS v.17 program. **Main outcome measures:** Correlation of FSH levels and decreased bone density. **Results:** We found an estimated incidence of 30.7% for osteopenia and 2.6% for osteoporosis. Patients with FSH levels >40 mUI/mL showed 5 times more risk of developing osteopenia than those with FSH <25 mUI/mL (OR=5,024, 95%CI 1,9-13,3). Patients

with FSH levels 25 to 40 mUI/mL presented 5 times more risk than those with levels <25 mUI/mL (OR=5,024, 95%CI 1,4-17,8). **Conclusions:** For every 10 mUI/mL FSH increase either osteopenia or osteoporosis risk increased 39% (OR=1,39, 95%CI 1,37-1,42).

**Key words:** Follicle-stimulating hormone, bone mineral density, perimenopause, osteoporosis, osteopenia, bone densitometry.



## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, originando fragilidad ósea. Sin embargo, es una enfermedad asintomática hasta la aparición de complicaciones (fracturas). La Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasifica como el quinto problema de salud a nivel global, afectando actualmente a más de 200 millones de personas en el mundo. Su prevalencia se estima en 30% de las mujeres y asciende hasta 50% en mujeres de más de 70 años <sup>(1)</sup>.

Un estudio realizado por Ibáñez A y col., en el 2005, mostró que en la costa del Perú 37,8% de las mujeres tuvo un puntaje T normal en la densitometría ósea (DMO), 46,3% osteopenia y 15,9% osteoporosis <sup>(2)</sup>. En otro estudio, Rokes C y col., en 2006, encontraron similares resultados, demostrando que en la costa la prevalencia de osteoporosis fue 17,2%, de osteopenia 45,5% y masa ósea normal 37,3% <sup>(3)</sup>.

La perimenopausia está definida como el periodo en el que aparecen trastornos del ciclo menstrual acompañados de síntomas tales como bochornos, cefalea, insomnio. Es la transición desde los ciclos regulares de la vida reproductiva madura hasta la amenorrea permanente; se caracteriza por una etapa de irregularidades menstruales, con niveles de hormona folículo estimulante (FSH) plasmática en aumento <sup>(4)</sup>. Las guías clínicas y protocolos recomiendan indicar tratamiento antirresortivo y suplementos de calcio en mujeres menopáusicas y posmenopáusicas. En el Hospital Loayza, algunos ginecólogos solicitan FSH y DMO cuando son consultados por mujeres

que presentan irregularidades en el ciclo menstrual acompañadas de síntomas propios de la perimenopausia. Sin embargo, no hay estudios que avalen este proceder. Nuestra investigación pretende encontrar que la disminución de masa ósea se iniciaría durante la perimenopausia, determinando si existe correlación entre los niveles de FSH y la disminución de la densidad ósea en mujeres perimenopáusicas. De esta manera, modificando factores de riesgo y aplicando medidas preventivas podríamos llegar a disminuir la incidencia de osteoporosis, o al menos retardar su aparición en las mujeres peruanas

## MÉTODOS

El presente estudio es un diseño de casos y controles retrospectivo. Los casos estuvieron conformados por pacientes perimenopáusicas con osteopenia u osteoporosis, y los controles por pacientes perimenopáusicas con valores de densidad mineral ósea normales. La población estuvo conformada por todas las mujeres que asistieron al Consultorio Externo A del Servicio de Ginecología del Hospital Arzobispo Loayza, entre septiembre 2007 y septiembre 2009, seleccionándose a las que cumplían los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 35 años, que continuara menstruando y sin uso de terapia hormonal, ooforectomía previa o uso de antirresortivos.

El tamaño muestral fue calculado en el programa Open Epi y, con la corrección de Fleiss, se obtuvo como mínimo un tamaño muestral de 31 casos y 31 controles. Se decidió emplear una relación 1:2 de casos:controles. Finalmente, nuestra muestra estuvo conformada por 38 casos y 76 controles (114 pacientes evaluadas en total).

Según la distribución de datos, se dividió en 3 grupos los niveles de FSH hallados: FSH <25 mUI/mL, entre 25 y 40 y >40 mUI/mL. Para el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, se empleó el puntaje T de la clasificación de la OMS (5) (puntaje T mayor a -1 es normal, un valor de T entre -2,5 y -1 se considera osteopenia y si T es < -2,5, osteoporosis). Se utilizó una ficha para la extracción de datos, los que fueron recolectados e ingresados al programa Microsoft Excel, y el análisis tanto descriptivo como inferencial fue desarrollado con el programa SPSS v.17. Las diferencias entre casos y controles fueron determinadas aplicando la prueba t-student y la prueba U de Mann-Whitney, en el caso de variables sin distribución normal. En el análisis de correlación, entre los niveles de L1-L4 y la hormona FSH, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. Las medidas de riesgo fueron determinadas con el odds ratio, aplicando el producto cruzado en tablas de contingencia. Finalmente, la causalidad entre los niveles séricos de FSH y los valores de la densidad ósea se determinó aplicando dos modelos de ajuste de los datos: regresión lineal y regresión logística. El primero para determinar en cuánto disminuye la densidad ósea por cada unidad de FSH, y el segundo para discernir en cuánto aumenta el riesgo de osteoporosis por cada unidad de FSH.

## RESULTADOS

La edad más frecuente entre los casos (pacientes con osteopenia u osteoporosis) fue 47 a 50 años, mientras que en los controles (mujeres sanas), 43 a 46 años (tabla 1 y gráfica 1), siendo esta diferencia significativa ( $t = 2,033$ ,  $p = 0,044$ ). En cuanto al índice de masa corporal (IMC), ambos grupos presentaron si-



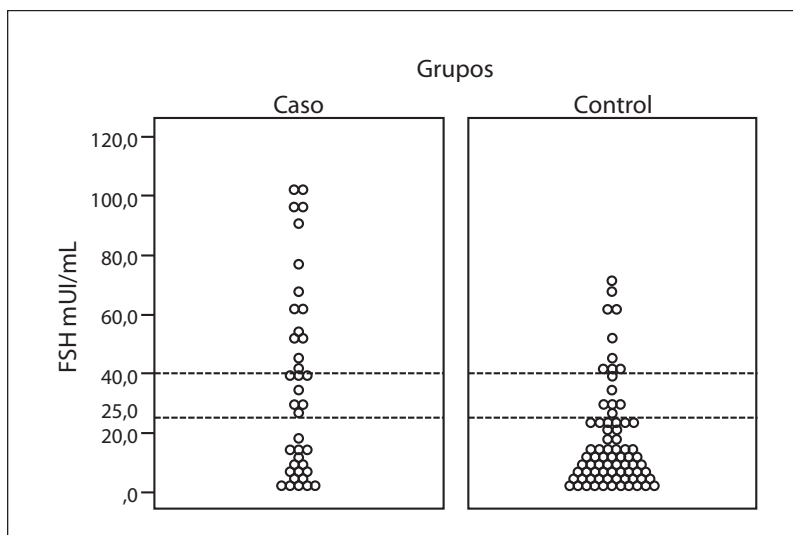
Tabla 1. Características generales según grupos.

Edad	Controles (n=76)		Casos (n=38)		Total (n=114)	
	n	%	n	%	n	%
36 a 38	6	7,9	1	2,6	7	6,1
39 a 42	18	23,7	7	18,4	25	21,9
43 a 46	27	35,5	12	31,6	39	34,2
47 a 50	23	30,3	16	42,1	39	34,2
51 a 53	2	2,6	2	5,3	4	3,5
<b>IMC</b>						
Peso bajo	0	0,0	1	2,6	1	0,9
Peso normal	17	22,4	8	21,1	25	21,9
Sabrepeso	39	51,3	18	47,4	57	50,0
Obesidad I	17	22,4	10	26,3	27	23,7
Obesidad II	1	1,3	1	2,6	2	1,8
Ob mórbida	2	2,6	0	0,0	2	1,8
<b>Gestaciones</b>						
0 a 1	17	22,4	3	7,9	20	17,5
2 a 4	38	50,0	23	60,5	61	53,5
5 a 9	21	27,6	12	31,6	33	28,9

IMC: Índice de masa corporal

milares medidas ( $t = -0,163$ ,  $p = 0,871$ ). Las pacientes con osteopenia u osteoporosis tuvieron más gestaciones que las pacientes normales (gráfica 2), sin embargo, esa diferencia no fue significativa ( $ZU = -1,708$ ,  $p = 0,088$ ). Al aplicar la prueba t-student para comparar ambos grupos respecto a los valores de FSH, talla, peso y demás características antropométricas, se encontró que hubo diferencias muy significativas entre ambos grupos de los niveles séricos de la hormona FSH ( $ZU = -2,948$ ,  $p = 0,003$ ), la talla ( $t = -2,924$ ,  $p = 0,004$ ) y la edad ( $t = 2,033$ ,  $p = 0,044$ ), como se muestra en la tabla 2. Con estos resultados podemos establecer que el perfil de la paciente control fue una mujer de 44,4 años de edad, con 1,53 metros de talla, peso 65,6 kilogramos, 3,4 gestaciones en promedio y nivel sérico de FSH de 16,79 mUI/mL. En relación a los casos, las pacientes presentaron menor talla (1,50 m), pero mayor edad

Gráfica 1. Niveles de FSH según grupos.



(45,9 años), más gestaciones (4 en promedio) y más del doble en niveles séricos de FSH (36,15 mUI/mL).

La tabla 3 muestra la incidencia de osteopenia y osteoporosis en la población estudiada, siendo 30,7% para osteopenia y 2,6% para osteoporosis.

Al distribuir a las pacientes según sus niveles séricos de la hormona FSH, se obtuvo que el 36,8% de casos tuvo niveles mayores de 40 mUI/mL, mientras que en los controles este porcentaje se redujo a la tercera parte, es decir, a 13,2% (tabla 4). Por el contrario, los casos con niveles de FSH

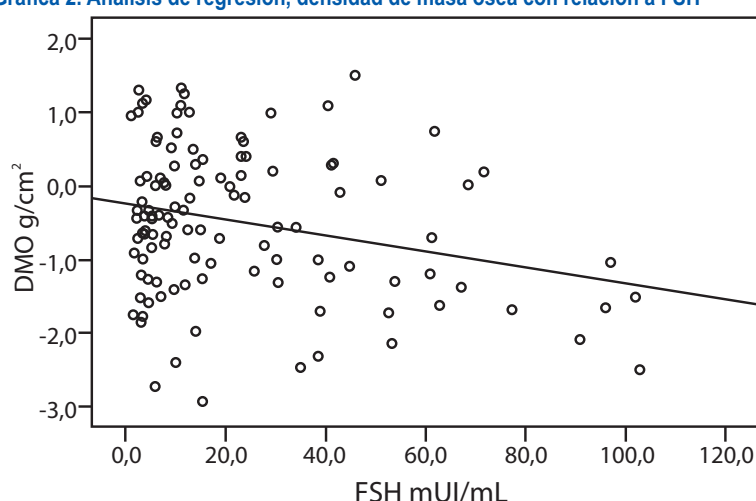


Tabla 2. Características según grupos y comparativamente.

Características	Controles (n=76)		Casos (n=38)		p
	Promedio	DE	Promedio	DE	
L1-L4	0,07	0,66	-1,63	0,50	0,000
FSH	16,79	16,60	36,15	32,05	0,003
Talla	1,53	0,05	1,50	0,06	0,004
Edad	44,41	3,73	45,89	3,58	0,044
Gestaciones	3,36	2,21	4,00	1,99	0,088
Peso	65,58	11,74	62,52	11,17	0,185
IMC	27,95	4,62	27,81	4,8	0,871

DE: Desviación estándar FSH: Hormona Folículo Estimulante

Gráfica 2. Análisis de regresión, densidad de masa ósea con relación a FSH



En el análisis de regresión, al ajustar los datos se ha estimado dos ecuaciones:

$$DMO = -0,248 - 0,011 (FSH) \quad (1)$$

$$P(DMO < -1) = \frac{1}{1 + e^{-(1,519 - 0,033 \cdot FSH)}} \quad (2)$$

La primera (1) es un modelo de regresión lineal, útil para saber la tasa de cambio, disminución, en la densidad ósea por cada unidad de aumento del nivel sérico de la hormona FSH. Y la segunda (2) es un modelo no-lineal, que nos indica en qué porcentaje se incrementa el riesgo de osteoporosis por cada unidad de aumento del nivel sérico de la hormona FSH. En la fórmula (2), el OR para FSH es, pero este es por cada unidad de aumento de FSH, y como nosotros estamos considerando "por cada 10 unidades" entonces el OR será

$$OR = e^{10 \times 0,033} = e^{0,33} = 1,39$$

Tabla 4. Niveles de FSH según grupos.

Niveles de FSH	Controles (n=76)		Casos (n=38)		Total (n=114)	
	n	%	n	%	n	%
<25	61	80,3	17	44,7	78	68,4
25 a 40	5	6,6	7	18,4	12	10,5
40	10	13,2	14	36,8	24	21,1
Total	76	100,0	38	100,0	114	100,0

p=0,001 Muy significativo

( $\chi^2 = 14,798$ ,  $p = 0,001$ ). En la gráfica 3, se observa esta relación, donde el grupo control es más denso en la zona inferior al nivel 25 mUI/mL de FSH, y el grupo de casos es más denso en la zona superior al nivel 40 mUI/mL de FSH.

En la misma tabla 4 podemos analizar la probabilidad de osteopenia u osteoporosis en una paciente, en términos de riesgo, en función de sus niveles séricos de la hormona FSH. Aplicando el producto cruzado (odds ratio) se obtuvo que las pacientes con un nivel de FSH mayor de 40 mUI/mL tuvieron 5 veces más riesgo de desarrollar osteoporosis que las pacientes con niveles me-

menores a 25 mUI/mL fueron solo 44,7%, 80,3% en los controles. Así, mostraron una relación inversa entre densidad ósea y la FSH, relación que resultó muy significativa

Tabla 3. Incidencia de osteopenia y osteoporosis.

Grupos según L1-L4	n	%
Osteoporosis	3	2,6
Osteopenia	35	30,7
Normales	76	66,7
Total	114	100,0





nores de 25 mUI/mL (OR = 5,024, IC95% 1,9 a 13,3). De igual forma, las pacientes con niveles de FSH entre 25 y 40 mUI/mL presentaron 5 veces más riesgo que las pacientes con niveles menores a 25 mUI/mL (OR = 5,024, IC95% 1,4 a 17,8).

Hubo una correlación inversamente proporcional entre los valores de L1-L4 y los valores de FSH, pues al aplicar la correlación de Pearson se halló un  $r = -0,262$  que, a pesar de ser regular, resultó significativa ( $t = 2,87$ ,  $p = 0,005$ ). Este  $r$ , por ser negativo, indica que valores bajos de FSH se asociaron con valores altos de L1-L4 e, inversamente, valores altos de FSH se asociaron a valores bajos de L1-L4, quedando clara la importancia de considerar los niveles séricos de la hormona FSH en la aplicación de medidas preventivas contra el desarrollo de la osteopenia u osteoporosis.

Completando el análisis de correlación, en la gráfica 4 hemos ajustado los puntos a una recta, para determinar la razón de cambio o disminución de la densidad ósea en función del incremento de la hormona FSH. La pendiente de la recta es  $-0,011$ , y nos indica que por cada 10 mUI/mL de aumento de la hormona, la densidad ósea disminuye  $0,11 \text{ g/cm}^2$ , tal como se observa en la figura 4, donde el grupo de pacientes con niveles mayores a 25 mUI/mL está conformado por 55% de casos y 20% de controles (ver tabla 4). Finalmente, luego del análisis de regresión, se obtuvo que por cada 10 mUI/mL de aumento de la hormona FSH, el riesgo de osteoporosis u osteopenia aumentó 39% (OR = 1,39, IC95% 1,37 a 1,42).

## DISCUSIÓN

Múltiples guías de manejo de osteoporosis recomiendan indicar terapia antirresortiva y suplemento de calcio en la mujer menopáusica y posmenopáusica<sup>(5-9)</sup>. No obstante, las tasas de incidencia en la población estudiada, 30,7% para osteopenia y 2,6% para osteoporosis, nos permite concluir que en el periodo de la perimenopausia sí es posible encontrar mujeres con riesgo de fractura, pese a que sus niveles de FSH no coinciden con la clínica que presentan.

En un estudio de 1997, Gonzales G y Villena A encontraron que la edad promedio de menopausia es 47,1 años en Lima, al nivel del mar<sup>(10)</sup>. En el estudio de Salas, en Arequipa, la menopausia ocurrió a los 46 años<sup>(11)</sup>, a diferencia de estadísticas internacionales, en donde se reporta que la presentación de la menopausia es entre los 50 y 51 años<sup>(12)</sup>. En la etapa de la perimenopausia, podemos decir que la edad promedio de inicio fue 45,2 años, según nuestro análisis. Es decir, la perimenopausia se estaría iniciando 1 a 2 años antes del establecimiento de la menopausia en nuestras pacientes, las cuales tendrían sus sistemas esqueléticos con menos años bajo la influencia de los estrógenos, a diferencia de mujeres americanas o europeas.

Se eligió la FSH como indicador de la función ovárica debido a que el estradiol y la progesterona cambian de manera cíclica en el periodo transicional. Además, la FSH tiene efectos directos sobre el tejido óseo e incrementa el efecto del estradiol sobre la formación de los osteoclastos. Se requiere FSH para la pérdida de masa ósea, puesto que la FSH estimula la formación y función de osteoclastos<sup>(13)</sup>.

El incremento de FSH parece no deberse a retroalimentación negativa de estrógenos y/o progesterona, sino a la reducción de la sensibilidad del sistema neuroendocrino, probablemente del hipotálamo o a la disminución de la inhibina producida en el folículo<sup>(14)</sup>. Se utilizó el promedio del puntaje T entre L1-L4 debido a que, para el diagnóstico de osteoporosis por DMO, se emplea valores de huesos centrales. Además, Sowers M. y col. concluyeron que la pérdida de la densidad mineral ósea en la espina lumbar y cadera está estrechamente relacionada a la interacción inicial de niveles de FSH y los cambios longitudinales de esta hormona y no a los niveles de estradiol o andrógeno<sup>(15)</sup>.

En relación al índice de masa corporal, no se observó asociación entre este y la osteopenia u osteoporosis. Asimismo, no hubo diferencia en cuanto a IMC entre los casos y controles. R. Hardy y col., en Gran Bretaña, en el 2000<sup>(16)</sup>, no evidenció una relación significativa entre el IMC y la menopausia.

Allali F. y col. encontraron que la densidad mineral ósea de la espina lumbar y de la cadera disminuye con el aumento del número de gestaciones, en mujeres posmenopáusicas<sup>(17)</sup>. En el presente estudio no se halló relación significativa entre estas variables.

Por otro lado, realizamos un análisis separando peso y talla y enfrentándolos a la incidencia de osteopenia y osteoporosis en las pacientes, obteniéndose que la talla tendría una asociación significativa. Recomendamos realizar más estudios para establecer claramente el papel de la talla en la mujer peruana y sus efectos sobre la masa ósea.



Hemos observado que hay pacientes que, pese a tener niveles de FSH por encima de 40 mUI/mL, aún continúan menstruando. Por ende, no recomendamos guiarnos solo de este valor para determinar si la mujer se encuentra o no en la menopausia. Un estudio realizado en Michigan demostró que incrementos de FSH por encima de 20 mUI/mL están asociados a una pérdida progresiva de la masa ósea<sup>(18)</sup>. Si bien es cierto que nosotros tomamos como punto de corte una FSH en 25 mUI/mL debido a la distribución de valores en nuestra muestra, sin embargo, pudimos observar el mismo efecto en las mujeres peruanas. Además, se estableció que tanto las pacientes con FSH mayor de 40 mUI/mL como aquellas con valores de esta hormona entre 25 y 40 mUI/mL tienen el mismo riesgo (5 veces más) de desarrollar osteopenia u osteoporosis. Esto nos demuestra que, basta encontrar en nuestra paciente niveles de FSH en 25 mUI/mL para advertir el riesgo al que está expuesta y brindarle las recomendaciones y tratamientos necesarios para prevenir la osteoporosis, entidad que una vez establecida es difícil de revertir. El mayor riesgo de la osteoporosis es la muerte por fracturas. La tasa de fracturas excede a la suma de la incidencia del cáncer de mama y de problemas cardíacos<sup>(19)</sup>. En Estados Unidos ocurren entre 850 000 y 1 500 000 fracturas anualmente en personas mayores de 65 años. De estas, 50% son vertebrales, 25% en antebrazo distal (fractura de Colles) y el 25% restante, de cadera, dando cuenta así de las principales fracturas de tipo osteoporótico. El 40% de mujeres mayores de 50 años sufrirá alguna fractura relacionada con esta enfermedad a lo largo de su vida. La mortalidad de la fractura de cadera en el año si-

guiente alcanza hasta 20%; la mitad de las sobrevivientes requiere asistencia para caminar y 25% necesita atención institucionalizada permanente<sup>(20)</sup>.

Con nuestros resultados se evidencia la necesidad de solicitar FSH y DMO en la mujer peruana desde la perimenopausia. De esta manera podríamos prevenir la aparición de osteopenia u osteoporosis y sobre todo las fracturas que existen por la disminución de masa ósea. Esta aseveración se refuerza por los estudios de Pacheco J y Salvador J, publicados en 1998, donde demuestran que la mujer peruana tiene una deficiente ingesta de leche y aporte bajo de calcio en la dieta<sup>(21)</sup>. Es importante también resaltar los cambios en el estilo de vida, como actividad física, dieta baja en carnes rojas, sal, alcohol y evitar el tabaco, no solo en la mujer que presenta alteraciones menstruales, sino promoverlos incluso en mujeres jóvenes<sup>(22)</sup>. Todas estas consideraciones (aporte bajo de calcio en la niñez, estilos de vida inadecuados, presentación de la menopausia casi 5 años antes en comparación a mujeres del primer mundo, y nuestros hallazgos) nos permite afirmar el gran riesgo de la desmineralización ósea en mujeres peruanas, por lo que debemos actuar a distintos niveles: lactancia materna absoluta, ejercicio, prevención, entre otros. Sin embargo, es necesario realizar más estudios, sobre todo para determinar los factores que influyen en que la disminución de masa ósea inicie a una edad más temprana.

En el presente estudio se concluyó que, por cada 10 mUI/mL de aumento de FSH, el riesgo de osteopenia y osteoporosis aumenta en 39% por

lo que es necesario solicitar el nivel de FSH en cada paciente perimenopáusica desde la primera consulta, de manera que sea posible evaluar la razón del aumento de la FSH en el tiempo. Es por todo ello que recalamos la importancia de la aplicación de medidas preventivas, para ofrecer una mejor calidad de vida a la mujer peruana adulta mayor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Guidelines for Preclinical Evaluation and Clinical Trials in Osteoporosis. Geneva, 1998.
2. Ibáñez A, Rokes C, León G, Calvo A. Evaluación de la densidad mineral ósea radio en ultradistal en mujeres y hombres de la costa, sierra y selva del Perú. *Rev Peru Reumatol.* 2003;9(1):9-25.
3. Rokes C, Yamanija J, Best L, León G, Becerra F, Calvo A. Evaluación de masa ósea en costa y sierra del Perú. *Osteodiagnosis.* Lima-Perú; Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2006.
4. Brambilla DJ, McKinlay SM, Johannes CB. Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol.* 1994;140(12):1091-5.
5. O'Neill S, MacLennan A, Bass S, Diamond T, Ebeling P, Findlay D, Flicker L, Markwell A, Nowson C, Pocock N, Sambrook P, Singh MF; Osteoporosis Australia Medical Scientific Committee. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Aust Fam Physician.* 2004;33(11):910-9.
6. Brown J, Fortier M. Canadian Consensus Conference on osteoporosis, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006;28(2 Suppl 1):S95-112.
7. Reid R, Blake J, Khan A, Abramson B, Fortier M, Senikas V. Menopause



- and Osteoporosis: Update 2009. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. January 2009; Clinical Practice Guideline No. 222.
8. Institute for clinical systems improvement. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. Sixth Edition; September 2008.
  9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Edinburgh-Scotland. Scottish. June 2003; N° 71:45.
  10. Gonzáles G, Villena A. Age at menopause in Central Andean Peruvian women. *Menopause*. 1997;4:32-8.
  11. Salas R. Factores relacionados con la edad de la menopausia. (Tesis de Bachiller en Medicina). Arequipa-Perú: UNSA; 1990.
  12. Pines A, Shapira I, Mijatovic V, Margalioth EJ, Frenkel Y. The impact of hormonal therapy for infertility on the age at menopause. *Maturitas*. 2002;41(4):283-7.
  13. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell*. 2006;125(2):247-60.
  14. Aranda Gallegos J, Barrón Vallejo J, Ortega Diaz, R, Pereyra Quiñones R, Kably Ambe A. Un punto de vista fisiopatológico del climaterio y la menopausia. *Ginecol Obstet Méx*. 1998;66(6):253-8.
  15. Sowers M, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale G, Finkelstein J, et al. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1261-7.
  16. Hardy R, Kuh D. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol*. 2000;29:845-51.
  17. Allali F, Maaroufi H, Aichaoui SE, Khazani H, Saoud B, Benyahya B, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Influence of parity on bone mineral density and peripheral fracture risk in Moroccan postmenopausal women. *Maturitas*. 2007; 57(4):392-8.
  18. Sowers M, Crutchfield M, Bandekar R, Randolph JF, Shapiro B, Schork MA, Jannausch M. Bone mineral density and its change in pre- and perimenopausal white women: the Michigan Bone Health Study. *J Bone Miner Res*. 1998;13(7):1134-40.
  19. Stepnick LS. The frequency of bone disease. Bone health and osteoporosis: A Report of the Surgeon General. McGowan JA, Raisz LG, Noonan AS, Elderkin AL, editors; 2004:68-87.
  20. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994.
  21. Pacheco J, Salvador J. Conocimientos y actitudes de la mujer peruana sobre climaterio y menopausia. *Ginecol Obstet Perú*. 1998;44(3):225-30.
  22. Khan A, Bachrach L, Brown J, Hanley D, Josse R, Kendler D, et al. Standards and guidelines for performing central dual-energy x-ray absorptiometry in premenopausal women, men, and children. *J Clin Densitom*. 2004;7:51-64.
  23. Blake G, Fogelman I. Osteoporosis: applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(2):267-85.
  24. Bélisle S, Blake J, Basson R, Desindes S, Graves G, Grigoriadis S, et al. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 update. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(2 Suppl 1):S1-S112.
  25. Hinojosa Linares W. Menopausia antes de los 45 años y osteoporosis según densitometría ósea (Tesis doctoral). Lima-Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2005.
  26. Consenso sobre climaterio. AAPEC, Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio. Argentina: 1992
  27. Korenman S, Sherman B, Korenman J. Función de las hormonas reproductoras: periodos perimenopáusicos y posterior. *Endocrinología Reproductiva*. Salvat. 1980.
  28. Colegio de Bioquímicos. Santa Fe Argentina: Bioq. Stella Mahieu - Cátedra de Fisiología Humana de la Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas; El laboratorio en el estudio de la paciente climatérica. Setiembre 1992.
  29. Sociedad Peruana de Reumatología. Osteoporosis Primaria: Consenso para su Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento. Febrero 2000.
  30. Aliya K. Premenopausal women and low bone density. *Can Fam Phys*. 2006;52:743-7.
  31. Kornstein de Farré A. Biología y patología en la mujer: La impronta hormonal desde la menarca hasta la postmenopausia. En: Serra C, autor. Enfermedad coronaria en la mujer ¿Dónde están las diferencias? Córdoba: 2005:34-99.
  32. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Geneva, Switzerland; 2000.
  33. National Institute of Health. Consensus Conference: Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.