NEFROLOGIA • ENDOCRINOLOGÍA

OSTEOPOROSIS

I PARTE

Sergio A. Herra Sánchez, M.B.A.*

SUMMARY

In this review, we present a general view about osteoporosis, with the purpose for a better understanding for can take indications for prevention and lower complications over quality of live and and morbidity and mortality from this entity.

INTRODUCCION

El presente artículo tiene como objetivo ofrecer al médico una visión detallada, pero a la vez actualizada de una entidad que a criterio nuestro debe ser conocida por la mayoría de los colegas, sin importar la especialidad, ya que como se verá a continuación, tiene una enorme morbimortalidad, y es precisamente el manejo preventivo, primario, el que impedirá no sólo disminuir estos factores, sino poder ofrecer a las pacientes postmenopáu-

sicas, o con otro tipo de patología, una mejor calidad de vida.

Si estas consideraciones logran un mejor entendimiento, y por ende prevención y manejo de la misma, será la mejor recompensa para la paciente con riesgo de padecerla.

FISIOLOGIA

Existe alrededor de 1 a 2 kilogramos de calcio en promedio en el cuerpo de un adulto, alrededor del 98% en el esqueleto. La dieta promedio para la mayoría de adultos es de alrededor de 1 gramo al día para prevenir la osteoporosis, muchos adultos ingieren suplementos entre 0.8 y 1.5 gramos al día. La absorción de calcio disminuye con la edad, básicamente por disminución de la eficiencia de absorción en los segmentos distales del intesti-

no. La vitamina D (1, 25 dihidroxicalciferol) aumenta su absorción intestinal.

La excreción renal de calcio varía entre 100 y 400 mg/día, disminuyendo a 200 mg/día cuando la ingesta disminuye. La filtración renal de calcio varía entre 6 a 10 g/día y su reabsorción aumenta en casos de disminución de ingesta. Se reabsorbe alrededor del 60% en el túbulo proximal, 25% en el Asa de Henle y una pequeña proporción en el túbulo distal. La excreción renal puede ser afectada por otros electrolitos como el sodio y el sulfato. El balance del calcio depende de la eficiencia del intestino en absorberlo, así como de la influencia de la Hormona Paratiroidea, la Vitamina D y la ingesta. Aumentos de la resorción ósea de calcio protegen contra la depleción del mismo en estados crónicos de balance negativo, pero a ex-

* Asistente Especialista, Servicio de Nefrología. Hospital San Juan de Dios.

penas de pérdida progresiva de hueso, en la menopausia se han medido disminución de la excreción del fragmento terminal carboxi de la PTH, así como aumento de la excreción urinaria de AMP cíclico, lo que redundará en un aumento de la secreción de PTH y mayor recambio óseo. Las pérdidas de calcio pueden ser medidas al determinar la excreción de calcio de 24 horas, con una dieta hipocalcica o calcular la relación calcio/creatinina en una muestra de orina. Dicha razón es de 0.05 a 0.25 en premenopáusicas, 0.15 a 0.35 en postmenopáusicas y 0.25 a 0.45 en osteoporóticas (6,7,15). El tejido óseo es de actividad metabólica intensa, con remodelación continua a lo largo de la vida, sin embargo esta tasa de remodelación parece alterarse con el avance de la edad (8,17)

FISIOPATOLOGÍA

Para mantener el equilibrio fino entre la resorción ósea por los osteoclastos y la formación de hueso por los osteoblastos, los períodos varían, siendo el de resorción de casi 30 días y el de formación, unos 130 días, este desequilibrio de acoplamiento activo, con mayor resorción que formación origina una pérdida neta de tejido óseo en cada ciclo de remodelación (17). En la Conferencia de Desarrollo de Consenso, copatrocinada por la Fundación Europea para Osteoporosis y Enfermedad Osea, la Fundación Nacional de Osteoporosis y el Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades musculoesqueléticas y dérmicas, se define la osteoporosis como una enfermedad esquelética, sistémica, caracterizada por disminución de la

masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento en la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas (8). El Panel de Desarrollo de Consenso en 1990, había definido la osteoporosis como una enfermedad caracterizada por disminución de la masa ósea, con deterioro microarquitectónico del tejido óseo, que lleva a incremento de la fragilidad ósea y riesgo subsecuente de fractura (9).

La osteoporosis se clasifica en dos tipos:

- **Osteoporosis tipo I**, que por lo general ocurre antes de los 65 años, principalmente en mujeres por su relación con la menopausia. Ocurre entre 5-25% de mujeres en la postmenopausia inmediata. Se acelera la pérdida de hueso trabecular, de modo que son comunes las fracturas de vértebras porque éstas se componen ante todo de tejido trabecular (17,21,33,34). En este tipo parece que la pérdida de estrógenos "sensibiliza" los huesos a los efectos de la hormona paratiroidea (PTH), de tal forma que en el período postmenopáusico se pierde más hueso por unidad de PTH que en el período premenopáusico (13).

- **Osteoporosis tipo II u osteopenia**, ocurre tanto en hombres como en mujeres y comprende la pérdida de hueso trabecular y cortical, suele afectar a personas de más de 70 años, y origina fracturas de cadera, en que hay principalmente hueso cortical, así como vertebrales (17,21,33,34). En esta entidad los dos factores más importantes son la menor producción de 1,25 dihidroxivitamina D y la función

de los osteoblastos. Pareciera que la génesis primaria radica en la disminución de la función renal asociada al envejecimiento, lo cual disminuye la producción de 1-alfa hidroxilasa con menor producción de la vitamina D activa (2,6,13). A pesar que la pérdida ósea ocurre relacionada con la edad tanto en hombres como mujeres, durante y después de la menopausia, la disminución de los estrógenos causa un incremento en la tasa de intercambio óseo y rápido deterioro de la masa ósea (9), los estrógenos controlan la liberación de interleucinas 1 y 6 a partir de precursores mesodérmicos e inhiben el reclutamiento y activación de los osteoclastos, reduciendo la tasa de resorción ósea. La progesterona, por otra parte, a través de receptores específicos, puede actuar directamente sobre el osteoblasto estimulando la formación de nueva matriz mineral (6,18), se ha demostrado una cantidad relativamente pequeña de receptores de estrógenos en las células óseas (tanto osteoblastos como osteoclastos), sin embargo por su acción sobre las citocinas como interleucina 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral, ejercen sus efectos moduladores locales (8,25). Se estima que anualmente 25 millones de pacientes, con más de 250 000 fracturas de cadera ocurren cada año, lo que representa un costo de diez billones de dólares anuales para reparar las fracturas y el cuidado crónico de estos pacientes (4,37), así como un riesgo de 1.3 millones de fracturas (38) y se calcula un aumento alrededor del mundo de 6 000 000 de fracturas de cadera relacionadas con la osteoporosis postmenopáusica en los próximos 50 años (38). La osteoporosis es una

de las enfermedades crónicas más prevalentes, estimándose que más de la mitad de las mujeres en los Estados Unidos sufrirán alguna fractura osteoporótica durante su vida, con una mortalidad arriba del 20% durante el primer año de vida, y solamente el 25% podrán recuperarse suficientemente para lograr realizar actividades sin asistencia (9,35,36). En reportes recientes en Arabia Saudita se encontró un 76% de mujeres osteoporóticas posmenopáusicas en este grupo la incidencia de fracturas relacionadas con osteoporosis se estima en 5.9% en los siguientes 24 meses (38,39). En el Reino Unido esta entidad causa 44 000 fracturas anualmente, de las cuales 9 000 pacientes fallecen y 22 000 quedan inválidos (27). En las mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años, el riesgo de fractura de cadera se reporta como 15.6%, fractura de Colles como 15% y fractura vertebral del 32%. (43) La enfermedad osteoporótica en los Estados Unidos sólo es superada por la enfermedad coronaria e iguala la incidencia del cáncer de mama como causa de muerte (12), de acuerdo a los estudios realizados por Cummings en calcular la probabilidad de una mujer de desarrollar cáncer de mama y enfermedad coronaria, el riesgo de una mujer con fractura de cadera iguala el de cáncer de mama, de tal forma de dados los riesgos de fractura de cadera, enfermedad coronaria, cáncer de mama y cáncer endometrial, se considera apropiado el tratamiento preventivo con reemplazo hormonal (12,16), de hecho algunos estudios demuestran que la terapia hormonal postmenopáusica puede reducir en un 50% el riesgo de enfermedad cardio-

vascular (18), reduciendo los niveles de colesterol total, LDL y aumentando los de HDL (18). asimismo parecen reducir la actividad plasmática de la enzima convertidora de angiotensina hasta en un 20% (18). Se estima que en los Estados Unidos el número de prescripciones de preparados hormonales se ha duplicado entre 1982 y 1992, y cerca de una cuarta parte de todas las mujeres los han recibido o los están tomando en la actualidad (18). Se mencionan como contraindicaciones relativas para recibir terapia de suplemento hormonal la leiomiomatosis uterina, la endometriosis, la migraña, la colelitiasis, la enfermedad hepática, la hipertrigliceridemia, y la historia de trombosis relacionada con el embarazo o con la anticoncepción hormonal (18). Como contraindicaciones absolutas se mencionan el sangrado vaginal inexplicado, la sospecha de cáncer de mama y endometrial, la trombosis venosa activa. Como causas de contraindicación absoluta pero en controversia la historia de cáncer de seno o endometrial y el melanoma (18). Se utilizan preparados continuos o ciclico combinado de estrógenos y progesterona, salvo en aquellas pacientes sin útero (18), las indicaciones de terapia estrogénica son las siguientes (6,25):

- Prevención de la osteoporosis asociada a la pérdida ósea en mujeres con riesgo para desarrollar esta entidad.
- Mujeres con osteoporosis establecida, dentro de los 20 años posteriores a la menopausia, sin contraindicaciones para recibir el tratamiento.
- Mujeres posmenopáusicas, con hiperparatiroidismo primario, y contraindicación de tratamiento quirúrgico.

Las reacciones adversas más importantes a estos medicamentos son el riesgo de cáncer de endometrio (prevenible con la adición de progesterona secuencial), cáncer de mama (cuyo riesgo parece ser menor de lo indicado anteriormente, dado por problemas metodológicos de los estudios). Otros efectos adversos lo son la litiasis vesicular, asociada a aumento de producción hepática de ácidos biliares, los fenómenos tromboembólicos. Estos efectos se han visto reducidos con la terapia hormonal transdérmica (22,23,25).

PATOGÉNESIS

En la osteoporosis, un exceso en la resorción ósea mayor que la formación ósea predispone a las fracturas, a pesar de la ausencia de anomalías en la histología o bioquímica ósea (4). Existen dos procesos importantes que parecen contribuir al patrón de alta incidencia de la osteoporosis en la mujer adulta: una relacionado a la edad, con disminución de la masa ósea total, exacerbado por la pérdida de hueso, asociada con la pérdida de hormonas gonadales, generalmente debido a la menopausia. A partir de los 30 años, ambos sexos pierden masa ósea a una tasa mayor del 0.5% anual. También el factor dietético se encuentra ligado a esta entidad, en donde un alto contenido de proteínas de origen animal aumenta las demandas metabólicas, por el exceso de ácido generado (11). Las fracturas osteoporóticas son el resultado de un proceso crónico y otros factores que contribuyen a su desarrollo. Un componente mayor del riesgo de fractura lo es la pérdida de la integridad ósea con

la edad (1,29). El hallazgo de defectos de acidificación en pacientes osteoporóticos, puede estar en relación a hipercalciuria, en donde la acidosis tubular renal incompleta debe considerarse como una entidad capaz de producir osteoporosis o agravar la pérdida ósea involucional (40).

DIAGNOSTICO

La Organización Mundial de la Salud, basa el diagnóstico en una densidad ósea espinal mayor de 2.5 desviaciones standard por debajo del valor pico, esto es, el valor que ocurriría en una persona adulta sana, con o sin ocurrencia de fractura (4). La disminución de la masa ósea por ser suficiente para confirmar el diagnóstico de osteoporosis (35). Más recientemente la Organización Mundial de la Salud ha propuesto tres categorías:(35)

1. Disminución de densidad de la masa ósea, entre 1 y 2.5 desviaciones estandar por debajo de la media de adultos jóvenes saludables (30-40 años).
 2. Osteoporosis, definida como valores de densidad de masa ósea mayores de 2.5 debajo de la media de una persona adulta joven.
 3. Osteoporosis severa o establecida, con valores de densidad de masa ósea menores de 2.5 desviaciones estandar e historia de fractura no violenta. Pocos diagnósticos emergen a la edad de 45 años y sustancialmente más a los 55 años. Para la edad de 60 años, la mayoría de las pacientes son candidatas a tratamiento y por encima de los 90 virtualmente todas las mujeres. (4)
- Además de la relación urinaria cal-

cio/creatinina mencionada anteriormente, se pueden realizar mediciones de la relación hidroxiprolina/creatinina ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$) en orina, siendo de 10 a 18 en premenopáusicas, 12 a 24 en posmenopáusicas y de 16 a 28 en osteoporóticas, asimismo la relación molar sodio/creatinina varía acorde con la ingesta de sodio y es un factor importante en la relación calciocreatinina (12). Se recomienda el uso del ultrasonido calcáneo, como método inicial de estudio para osteoporosis (31,37), también se mencionan otros métodos como la absorptimetría dual por fotones, la tomografía cuantitativa cuantificada (37). Para establecer la densidad ósea, el método clínico de elección es el Rayo X de energía dual, por absorptimetría (DEXA). Esta técnica implica poca exposición a los Rayos X y ofrece en pocos minutos un cuadro del cuerpo entero, algunos centros, sin embargo limitan los datos de interés a la espina lumbar y la cadera. La técnica también puede valorar la grasa corporal y muscular. El contenido de mineral óseo se expresa en gramos/centímetros (16,31). El uso de sistemas más simples como establecer la densidad del calcáneo (o las muñecas, cadera o espina), pueden ser realizados previos al DEXA (27), aunque su utilización no ha sido aún aprobada por la FDA, sin embargo su utilización como método de búsqueda de osteoporosis significa un ahorro en los costos, idealmente un estudio de densidad del calcáneo sugestivo de esta entidad debe ser complementado mediante la densitometría ósea (DEXA) (38). El definir la densidad de masa ósea para establecer el diagnóstico de osteoporosis, incluyen los siguientes factores (30).

1. La medición de la densidad de masa ósea es un método no invasivo y fácil de utilizar.

2. Una densidad de masa ósea baja e específica para baja resistencia ósea.

3. La densidad de masa ósea puede designar aquellos casos de indicación terapéutica.

Los grupos estudiados por Sadat-Al y colaboradores en Arabia Saudit compararon la medición de densidad mineral del hueso, con contenido mineral del hueso, del radio distal con gamma densidad de Rayos X mineralómetro, con métodos de análisis (software) similar a los utilizados en Europa, y encontrando un mayor riesgo de enfermedad osteoporótica y de fracturas osteoporóticas en las mujeres saudíes, en relación con mujeres occidentales de la misma edad (37). La incidencia y prevalencia de la osteoporosis aumenta con la edad (15,28), sin embargo como dato interesante su incidencia es menor en negros, cuyos estudios revelan que tienen una mayor densidad de minerales óseos, así como una menor frecuencia de remodelación ósea (12,43). Factores como la utilización de corticosteroides (por reducción en la masa ósea) (25), influencia genética, raza blanca y diversas enfermedades que se sospecha contribuyen a la pérdida ósea (gastrectomía, hipogonadismo, cirrosis y enfermedades que afectan el metabolismo del calcio, como hiperparatiroidismo I ó II, enfermedad de Paget, osteomalacia, algunas enfermedades neoplásicas, hipertiroidismo, hipercortisolismo y enfermedades renales), osteoporosis no asociada a otras enfermedades (tipo I ó II, hiperparatiroidismo, escorbuto, inmovilización, administración crónica

de heparina, los cumarínicos, levotiroxina, antiácidos, anticonvulsivantes, aluminio de diálisis, psicotrópicos, mastocitosis sistémica, osteogénesis imperfecta, homocistinuria, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, artritis reumatoidea (tratamiento esteroideal ?), malnutrición, alcoholismo, epilepsia, cirrosis biliar primaria, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hemoglobinopatías como la drepanocitosis, la enfermedad de Parkinson y en anorexia nervosa con casos reportados desde 1984 (6,7,13,18,19,21,35,38,45). Igualmente se ha reportado la presencia de acidosis tubular incompleta como posible causa de osteoporosis o factor de empeoramiento de la misma (40). También existen factores genéticos que explican hasta un 80% de la variación total de la densidad ósea, así como contribuciones ambientales importantes (29). Los factores de riesgo para fractura de cadera osteoporótica se anotan en la tabla No 1 (10). La significancia de los 16 factores de riesgo confirmada por estudios, es dramáticamente amplificada cuando cada factor de riesgo se sobrepone a la medición de la medida de densidad ósea del calcáneo. Los resultados demuestran que en ciertas circunstancias, el riesgo de fracturas osteoporóticas de cadera puede aumentar hasta 25 veces (10). Los pacientes (hombres o mujeres) que han sufrido una fractura de cadera tienen un riesgo de 2 a 5 veces más elevado de morir en los primeros 12 meses posteriores a la fractura que la población del mismo sexo y edad, sin fracturas de cadera (15,34). El promedio de hospitalización posterior a una

TABLA # 1

FACTORES DE RIESGO PARA FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA

- 1• Edad de 80 o más años.
- 2• Historia materna de fractura de cadera.
- 3• Historia personal de cualquier fractura desde los 50 años.
- 4• Mala o pobre nivel de salud.
- 5• Hipertiroidismo previo.
- 6• Terapia anticonvulsivante crónica.
- 7• Terapia crónica con benzodiazepinas de larga acción.
- 8• Estatura de al menos 168 centímetros a la edad de 25 años.
- 9• Peso usual menor que a los 25 años.
- 10• Ingesta crónica de cafeína, excediendo más de dos tasas de café al día.
- 11• No permanecer de pie por más de cuatro horas diarias.
- 12• No caminar por ejercicio.
- 13• Imposibilidad de levantarse de una silla sin el uso de uno de los brazos.
- 14• Disminución de percepción profunda (mayor de 2.44 desviaciones standard).
- 15• Disminución de percepción visual de contraste (menor de 0.7 unidades de sensibilidad de contraste)
- 16• Pulso en reposo que excede 80 latidos por minuto.

fractura de cadera, en Europa está entre 20 y 30 días. Igualmente existe una severa disminución en la funcionalidad durante el primer año para aquellos pacientes que sobreviven (34).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La profilaxis de la pérdida de densidad ósea, mediante ejercicio y dieta son factores importantes en la prevención. El ejercicio y la dieta, así como el asegurarse adecuadas ingestas de calcio y vitamina D pueden ser de beneficio para el ulterior desarrollo de osteoporosis (4), aunque algunos reportes sugieren que el calcio, los bisfosfonatos y las sales de flúoruro no están indicadas en la prevención primaria (3). En el climaterio o después de ooforectomía la utilización de estrógenos conjugados en

preparaciones cíclicas con progesterona (18,34), es una medida racional de proteger contra la osteoporosis y la fractura de cadera, esto explica el por qué cada mujer en estos casos debe someterse a estudios de determinación de densidad ósea (4), dicha medida terapéutica, disminuye la pérdida de la masa ósea alrededor de 40% que las mujeres que no los utilizan (14), su mecanismo de acción e indicaciones fueron comentados anteriormente. El calcio oral ha sido ampliamente utilizado en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis (24), su utilidad radica en lograr un balance adecuado de calcio, especialmente en jóvenes con dietas insuficientes en calcio. Sus efectos adversos principales incluyen el desarrollo de litiasis renal, nefrocalcinosis, síndrome de leche-alkali e hipercalcemia (24), su dosis de prescripción puede variar

entre 1000 mg/día en mujeres adolescentes y 1500 mg de calcio elemental para las mujeres postmenopáusicas (24), siendo el citrato de calcio el más recomendado. Debe administrarse preferentemente en la noche (12), y si la absorción de calcio es baja, como ocurre en el 50% de los casos, puede agregarse calcitriol, que ayuda a incrementar los niveles séricos de calcio y disminuye las concentraciones urinarias de hidroxoprolina (12). El fluoruro parece combatir la osteoporosis por directa inducción de formación ósea, en la espina trabecular ósea, no en el hueso cortical, sin embargo a pesar de aumentar en forma pronunciada la densidad ósea vertebral, no altera la tasa de fracturas y microfracturas espinales (25, 28). El fluoruro, parece causar alteraciones en la mineralización, realizándola en forma esponjosa e irregular. Se utiliza preferentemente la presentación de fluoruro de sodio. Su uso puede causar sinovitis, anemia, irritación gástrica y síndrome doloroso periarticular, especialmente en las extremidades inferiores asociado a microfracturas de stress. En estos momentos no parece disponerse de información adecuada acerca de su uso y dosis (25). La tirocalcitonina también puede ser utilizada, especialmente en la forma de spray nasal, no solo previniendo la reabsorción ósea a través de inhibición de la capacidad de los osteoclastos para resorber hueso, sino como efecto analgésico (19, 25), también puede ser un sustituto de los estrógenos, cuando están contraindicados (25), igualmente se menciona la utilización de anabólicos (19). El calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3 es el metabolito más activo de la Vita-

mina D, la cual estimula la absorción de calcio del intestino (25), actúa también disminuyendo los niveles de hormona paratiroidea (PTH), y favoreciendo la mineralización normal del hueso, asimismo aumenta la resorción osteoclástica del hueso de promueve la diferenciación de las células por un fenómeno de tipo osteoblástico, afectando también la actividad osteoclástica por acción sobre citocinas osteotrópicas como interleucina 1 y el factor de lisis tumoral. (12,25). Se recomienda especialmente en pacientes con enfermedad ósea renal e hiperparatiroidismo secundario. Su uso en Japón es muy amplio, como forma directa de tratar la osteoporosis a través de sus metabolitos. Otros autores han encontrado que puede reducir la masa ósea e incrementar el riesgo de fracturas. Su indicación principal es en pacientes con alteración de la absorción intestinal de calcio (25). Se menciona la aplicación de mitramicina (especialmente en hipercalcemia de malignidad), así como la terapia con fosfato oral (también en hipercalcemia de malignidad o en hiperparatiroidismo primario con fósforo bajo (25). La utilización del nitrato de galio, no está ampliamente investigada, no presenta formulación oral, por lo que no parece representar ventajas sobre los bisfosfonatos (25,27,43 cuyo uso se analiza en la segunda parte de la presente revisión.

CONCLUSIONES

1. La esperanza de morir de complicaciones de una fractura de cadera es de 2.8% para la mujer blanca postmenopáusica de 50 años de edad.

2. Se ha demostrado claramente el efecto benéfico de los estrógenos en los primeros 10 años postmenopáusicos, aunque algunos médicos los están prescribiendo hasta 20 años después de la misma, especialmente la combinación estrógenos-progesterona (25).

3. El estudio de la densidad ósea mineral es un buen predictor para fracturas de cadera, espina y cualquier otro sitio.

4. La medida de la densidad ósea mineral en el fémur proximal predice el subsecuente riesgo de fractura de cadera, mejor que la medida en otros sitios del esqueleto.

5. La combinación de disminución de la densidad ósea mineral y fractura previa es un fuerte predictor para el riesgo de futuras fracturas vertebrales. (8,11,37).

Aunque en estos momentos no está aprobado por la FDA, el ultrasonido de calcáneo es un excelente método de selección de pacientes con riesgo de fractura osteoporótica, el cual debe complementarse con los otros métodos existentes, especialmente el DEXA.

RESUMEN

Cada día la osteoporosis adquiere más importancia, alcanzando costos de tratamiento y de morbi-mortalidad tan elevados, que el conocimiento de esta entidad con la consiguiente prevención se vuelven un problema de salud pública. Debido a esta situación hemos considerado necesario y justificada la revisión de la misma, con el fin de disminuir su incidencia y catastróficas consecuencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ayre JC: Risk of Osteoporosis in women: Importance of distinguishing between physical activity and aerobic capacity. *Mayo Clin Proc* 1993, 68 (8) p 821.
2. Armbrecht H, Zenser T, Davis B: Effect of age on the conversion of 25-hydroxyvitamin D3 to 1,25-Dihydroxyvitamin D3 by kidney of rat. *J Clin Invest* 1980, 66:1118.
3. Avouac B. Indications and limitations of non-hormonal treatment of osteoporosis. *Rev-Fr-Gynecol-Obstet* 1993, Jul-Sep 88 (7-9), 419.
4. Barzel, US: Osteoporosis: Taking a fresh look 1996, *Hospital Practice*, May 15. P. 59.
5. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al: Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1993, 118: 657.
6. Birge SJ, Morrow-Howell N, Proctor EK: Fractura coxofemoral. *Clinicas de Medicina Geriátrica* 1994, 4:569.
7. Bohannon AD, Lyles KW: Osteopatía farmacoinducida. *Clinicas de Medicina Geriátrica* 1994, 4: 589.
8. Consensus Development Conference Definition of Osteoporosis. <http://www.merck.com/rbhs3TolrtbjC21wU/disease/osteoporosis/ebd0037.html>.
9. Consensus Development Conference. Prophylaxis and Treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991, 90: 107.
10. Cummings SR: Risk factors for hip fracture in white women. *N. Engl J Med* 1995 332:767.
11. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles, or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989, 149: 2445.
12. Christopher Nordin BE, Need AG, Horowitz M, Morris HA: Tratamiento de la osteoporosis. *Clinicas de Medicina Geriátrica* 1994, 4: 601.
13. Edwards BJ, Perry III HM: Osteoporosis senil. *Clinicas de Medicina Geriátrica* 1994, 4: 555.
14. Ettinger B, Genant HK, Cann CE: Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures *Ann Intern Med* 1985, 102:319.
15. Fernández L, Martín M, Fernández M: Calcitonin, estradiol, and hydroxyproline as parameters in the early diagnosis of involutional osteoporosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1990, 109:181
16. Gallagher JC, Melton LM, Riggs BL, et al: Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop* 1980, 163:71.
- 17 Gundy MC, Morley JE: Epidemiología de la pérdida ósea con el envejecimiento. *Clinicas de Medicina Geriátrica* 1994, 4.
18. Iladiba. Septiembre 1995. p.8.
19. Kocian J: Advances in the pharmacotherapy of osteoporosis. *I Interni Klinika* 1995, Mar 41(3), 207.
20. Laan RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, van Erning LJTO, van t Hof MA, Lemmens JAM: Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993, 119:963.
- 21 Lindsay R: Prevention of osteoporosis. *Clin Orthop* 1987, 222:44.
22. Lufkin EG, Ory SJ: Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations *Mayo Clin Proc* 1994, 69: 131.
23. Lufkin EG, Wahner HW, O Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen 1992, 1 17:1.
24. Maugars Y, Prost A: Osteoporosis in anorexia nervosa. *Presse-Med* 1994, Feb 5, 23(4), 156.
25. Mundy GR: Bone Remodeling and its disorders 1995, Martin Dunitz Ltd. Chapter 5, Great Britain.
- 26 Olbriicht T, Benker G: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic disease. *J Intern-Med* 1993 Sep 234 (3), 237.
27. Osteoporosis Consensus Conference. *JAMA* 1984, 252: 799.
28. Pak CYC: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride: Final report of a randomized controlled trial *Ann Intern Med*. 1995, 123:401.
29. Petrie RS, Sinaki M, Squires RW & Bergström EJ: Physical activity, but not aerobic capacity, correlates with back strength in healthy premenopausal woman from 29 to 40 years of age. *Mayo Clin Proc* 1993, 68 (8) p. 738.
30. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al: Genetic determinants of bone mass in adults: A twin study. *J Clin Invest* 1987, 80:706.
31. Pocock NA, Noakes KA, Howard GM, et al: Screening for osteoporosis: what is the role of heel ultrasound? *Med J Aust* 1996, Mar 18, 164 (66: 367)
32. Prelevic GM: *Srp-ArchCelok-Lik* 1991, May-Jun, 119(S6), 155.
33. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982, 70: 716
34. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, et al: Differential changes of bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: Relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest* 1981, 67:328.
35. Riggs, BL, Melton LJ III: The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992, 327:620.
36. Ross PD: Osteoporosis: frequency, consequences and risk factors. *Arch Intern Med* 1996, July 8, 1399.
37. Ross PD, Davis JW, Espstein, Wasnich RD: K preexisting fractures and bone mass predict vertebral fracture in women. *Ann Intern Med* 1991, 114: 919.
38. Sadat-Ali M, PJ-Habdam I, Marwah S: Bone mineral density measurements of distal radius in Saudi Arabian females. *Ann Saudi Med* 1996, 16 (4): 414.
39. Sadat-Ali M, El-Hassan AY, Ibrahim EM, Al-Frehi H, AWMuhanna F. Postmenopausal osteoporosis in Saudi women. A pilot-screening. *Ann Saudi Med* 1993, 13(3): 272.
40. Sánchez A, Libman J: Trastornos de los mecanismos renales de acidificación en pacientes osteoporóticos. *Medicina B Aires* 1995, 55(3):197.
41. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CCJr: Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med*. 1992, 117:286.
42. Warrell RP, Coonley CJ, Straus DJ, et al: Treatment of patients with advanced malignant lymphoma using gallium nitrate administered as a seven day continuous infusion. *Cancer* 1983, 51: 1982.
43. Warrell RP, Bockman RS, Coonley CJ, et al: Gallium nitrate inhibits calcium resorption from bone and is effective treatment for cancer-related hypercalcemia. *J Clin Invest* 1984, 73: 1487.
44. Weinstein RS, Bell NH: Diminished rate of bone formation in normal black adults. *N Engl J Med* 1988, 319:1698.
- 45 Yamada T, Kachi T, Ando K: Osteoporosis and fractures in Parkinson's disease. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1995 Oct 32(10): 637.