

*“PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACIÓN RURAL DE MONTAÑA.”*

---

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TESIS DOCTORAL EN MEDICINA Y CIRUGÍA

***“PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y  
DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN UNA  
POBLACIÓN RURAL DE MONTAÑA.”***

CARLA ANDREA GOBBI  
AÑO 2008

Comisión de Seguimiento:

Director: Prof. Dr. Felipe Martínez

Integrantes: Prof. Dr. Daniel A. Salica  
Prof. Dr. Alberto Strusberg

**Artículo 30:** Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía de la Universidad Nacional de Córdoba: “LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”

Dedicatoria:

A mi esposo Gustavo y mis hijos Antonella Josefina, Augusto Pablo y Álvaro Emanuel

## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis no hubiera sido posible sin la colaboración y el apoyo de familiares, amigos y colegas.

Deseo agradecer al Prof. Dr. Felipe Martínez por su constante apoyo a mi superación como profesional y por incentivarme para realizar este proyecto; al Prof. Dr. Daniel Salica por su apoyo espiritual, su colaboración en la realización de los métodos complementarios de diagnóstico y por sus aportes científicos permanentes durante todo el proceso de elaboración de la tesis; al Prof. Dr. Alberto Strusberg por sus valiosos aportes científicos y por su confianza en el proyecto.

Mi más profundo reconocimiento a los docentes que hicieron posible mi formación médica de pos grado, tanto en Medicina Interna como en Reumatología, José Raúl Moyano, Eduardo Petenian, Eleonora Gigena, Eduardo Albiero, Ida Exeni, Alejandra Babini y Rafael Gallerano. A todos mis compañeros del Hospital Córdoba, del Hospital Misericordia y del Sanatorio Allende, especialmente Emilia Cavillón y Nidia Merás quienes trabajaron los sábados en la tarea de campo.

Un agradecimiento especial a todos los que hicieron posible el arduo trabajo del trasladar a los pacientes y retornarlos a sus hogares, especialmente mi marido Gustavo Pepe, mi hermano Guillermo Gobbi y nuevamente mi amigo Eduardo Petenian.

Al médico radiólogo Marcelo Ovejero y su padre Prof. Dr. Miguel Ángel Ovejero, a la bioquímica Gladys Dotto, a la técnica Verónica Gómez y la licenciada en enfermería Analía Almirón sin los cuales la realización de los métodos de diagnóstico radiológico y bioquímico hubiera sido imposible.

A los estadísticos Mabel Brunotto y María Marta Santillán por su colaboración y paciencia en la obtención de los resultados.

A la licenciada en nutrición Yanina Frezzi, quién colaboró en la elaboración y el procesamiento de datos de la encuesta alimentaria.

Por la colaboración constante y el apoyo en la logística familiar y afectivo a mis padres Carlos y Graciela y mis hermanos Enrique, Gabriela y Guillermo.

Por último un agradecimiento especial y mayúsculo a todos los habitantes de la Pampa de Achala, que con gran responsabilidad concurren los días que fueron citados. Sin su colaboración no hubiera sido posible la realización de este estudio.

## **ÍNDICE**

Resumen.....	7
Summary.....	9
Introducción.....	11
Objetivos.....	33
Material y Métodos.....	35
Resultados.....	43
Discusión.....	69
Conclusiones.....	143
Abreviaturas.....	145
Bibliografía.....	147
Anexos.....	230
Anexo 1. Aprobación CIEIS.....	230
Anexo 2. Consentimiento Informado.....	231
Anexo 3. Encuestas.....	234
Anexo 4. Abstract.....	241

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio de corte transversal, descriptivo simple, observacional, correlacional, estudiando osteoporosis y factores de riesgo asociados en 31 personas, 16 varones y 15 mujeres mayores de 50 años que viven en una población rural de montaña, en la pampa de Achala, Provincia de Córdoba, República Argentina. Se realizó cuestionario para detectar factores de riesgo para osteoporosis, examen físico, laboratorio de metabolismo fosfocálcico, radiografías de columna dorsal y lumbar y densitometría ósea de columna lumbar y caderas.

Considerando las dos regiones estudiadas 66% de la muestra tuvo baja densidad mineral ósea. 19% tuvo osteoporosis en columna lumbar y 19% en caderas, 29% osteopenia en columna lumbar y 25% en caderas. Si consideramos población femenina, el 33% tuvo osteoporosis y el 33% osteopenia en columna lumbar, mientras que el 26% tuvo osteoporosis y el 20% osteopenia en cadera. En cuanto a la población masculina, el 6% tuvo osteoporosis y el 25% osteopenia en columna lumbar, y el 12,5% osteoporosis y 31% osteopenia en caderas.

10 personas, que equivale al 32% de la muestra, tuvieron fracturas vertebrales radiológicas, de las cuales el 40% fueron asintomáticas.

Los factores de riesgo que demostraron asociación significativa fueron por test de chi cuadrado fueron antecedentes familiares ( $p < 0.05$ ), la hipocalcemia ( $p < 0.05$ ) y hubo una tendencia que no alcanzó significación estadística con la vitamina D ( $p < 0.07$ ), por coeficiente de Spearman fueron el índice de masa corporal en mujeres, el antecedente personal de fractura, en ambas regiones, ambos sexos, el consumo de calcio por día en columna en varones, las horas de caminata en ambos sexos y la vitamina D con mejores resultados en trocanter en mujeres.

No se pudo demostrar asociación con el consumo de alcohol, tabaco, dieta con insuficiente contenido de calcio en mujeres, ni antecedentes ginecoobstétricos, probablemente por el escaso número de pacientes.

El ejercicio físico se relacionó con mejores niveles de densidad mineral ósea en cadera en el sexo masculino y el índice de masa corporal se correlacionó con mejor densitometría ósea, especialmente en la región intertrocantérica en el sexo femenino por el Coeficiente de Spearman.

El 100% de las mujeres y el 75% de los varones tuvieron dieta insuficiente en calcio, menor de 444 mg por día.

Conclusiones: En la población de Pampa de Achala, las mujeres tienen más osteoporosis diagnosticada por densitometría en columna lumbar que en España, Polonia y Estados Unidos (Minnesota) y menos que el 56,8% descrito para mapuches chilenos y 42% para la población rural de Tailandia. Mientras que en cadera el porcentaje supera a España, Estados Unidos e Inglaterra y esta diferencia es mayor en la población masculina. Los factores de riesgo identificados en esta población fueron los antecedentes familiares y la hipocalcemia. Los factores protectores fueron el ejercicio físico en varones y el índice de masa corporal en mujeres. La hipovitaminosis D tuvo una tendencia a relacionarse con menor densidad mineral ósea aunque no alcanzó significación estadística.

## **SUMMARY**

A cross-cut simple descriptive, observational, correlational study, analysing osteoporosis and associated risk factors in 31 people - 16 men and 15 women over 50 years of age who live in a rural area in the mountains of Pampa de Achala, Province of Córdoba, Argentina - was carried out. A questionnaire to identify risk factors for osteoporosis, a physical examination, x-rays of dorsal and lumbar spine, and lumbar spine and hips bone densitometry were done, and phosphocalcic metabolism laboratory samples were drawn.

Regarding the two regions studied, 66% of the sample has low bone mineral density. 19% has osteoporosis in lumbar spine and 19% in hips. 29% has osteopenia in lumbar spine and 25% in hips. Considering the female population, 33% has osteoporosis and 33% osteopenia in lumbar spine; while osteoporosis is present in 26% of the female population and osteopenia in 20% in the hips. In the male population, 6% has osteoporosis and 25% osteopenia in lumbar spine, while in the hips; osteoporosis is present in 12, 5% of the male population and osteopenia in 31%.

10 people - 32% of the sample - had radiological vertebral fractures; 40% of them were asymptomatic.

Risk factors showing significant association were: family history ( $p < 0, 05$ ), hypocalcemia ( $p < 0, 05$ ) and the tendency did not reach statistical significance with vitamin D ( $p < 0, 07$ ). For coefficient of Spearman they were the index of corporal mass in women, the personal antecedent of fracture, in both regions, both sexes, the consumption of calcium per day in column in males, the hours of walk in both sexes and the vitamin D with better results in trochanter in women.

Association with alcohol consumption, tobacco, diets low in calcium for women, or gynecobstetric history could not be demonstrated, perhaps due to the small number of patients.

In the male population, physical exercise was associated with improved levels of bone mineral density in the hip, and body mass index is correlated with better bone densitometry, especially in the region intertrochanteric in females, according to Spearman Coefficient.

100% of the females and 75% of the men had diet low in calcium.

Conclusions: In the population of Pampa de Achala, Córdoba, Argentina, osteoporosis was more frequently diagnosed by densitometry in women in lumbar spine than in Spain, Poland and the United States (Minnesota), and less frequently diagnosed than 56,8% described for the Mapuche Chileans and 42% for the rural population in Thailand. While the percentage of osteoporosis found in hip exceeds the one in Spain, the United States and England, this difference is greater in the male population. The risk factors identified in this population were family history and hypocalcemia. The protective factors were physical exercise in males and body mass index in women. The hypovitaminosis D had a tendency to relate to lower bone mineral density but did not reach statistical significance.

## **INTRODUCCIÓN**

### **El hueso, un órgano complejo:**

El hueso es un órgano complejo. Contiene matriz orgánica que sirve como andamiaje del calcio depositado y en un patrón que provee estructura y sirve como reservorio iónico para el cuerpo. Dentro de este tejido complejo, existen células óseas especializadas, incluyendo osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Hay otras células en contacto con el endostio, que incluyen monocitos, macrófagos y fibroblastos, todas las cuales modulan las actividades de los osteoblastos y osteoclastos. (552, 521, 519)

La matriz ósea consiste predominantemente en colágeno tipo I, aproximadamente 95% de la matriz orgánica es este tipo de colágeno (233).

La estructura primaria del colágeno tipo I en el hueso es similar a la del colágeno tipo I en la piel, sin embargo, el colágeno tipo I óseo contiene ciertas modificaciones post translacionales secundarias que lo distinguen químicamente del colágeno cutáneo (48, 318).

El hueso es un órgano dinámico y se remodela a sí mismo durante la vida. Este proceso involucra la resorción ósea desde una superficie del hueso y el subsecuente depósito de nuevo hueso desde otra superficie cercana. Estas dos acciones específicas, resorción y formación óseas, se realizan por células óseas especializadas, y estos eventos están fuertemente acoplados en tiempo y espacio. Los factores que participan modulando estos procesos incluyen hormonas sistémicas y factores parácrinos locales así como también la gravedad, la actividad física y el peso (521, 519).

Las células especializadas que realizan el remodelado incluyen los osteoblastos y los osteoclastos. Los osteoblastos son las células que forman hueso. Ellas sintetizan la matriz orgánica y luego realizan las acciones que conducen a la mineralización. La matriz orgánica sintetizada por los

osteoblastos incluye otras proteínas además del colágeno tipo I. También hay proteínas no colágenas dentro de la estructura orgánica (233). Estas incluyen osteocalcina (también conocida como proteína GLA ósea o BGP, bone-GLA protein) (55). La osteocalcina contiene ácido g-carboxiglutámico y es una proteína dependiente de la vitamina K. Las otras proteínas no colágenas incluyen osteonectina, trombospondina, y otras proteínas fosforiladas (55, 349, 603, 15, 180, 526).

Estas proteínas probablemente tienen un rol importante en la quimiotaxis y en la adherencia celular. Su síntesis está controlada por niveles de hormonas séricas, como la paratohormona y la 1,25 dihidroxi vitamina D (1,25-(OH) 2D) (48, 55, 233, 318, 349).

Los osteoclastos son las células que reabsorben hueso. Estructuralmente son células polarizadas, multinucleadas, y se caracterizan por su gran tamaño. La membrana baso lateral de estas células está fuertemente unida a la superficie ósea y mantiene bombas de sodio y de intercambio bicarbonato / cloro (23).

La membrana celular opuesta en contacto con hueso mineralizado contiene proteínas contráctiles como la actina. Las células se adhieren a la matriz osteopontina a través de un receptor avb 3 integrina (vitronectina) que cierra un compartimiento que es subosteoclástico (16, 41, 80, 583).

En esta interfase entre el osteoclasto y el hueso, se realiza la reabsorción ósea (laguna de Howship). La membrana plasmática es invaginada en esta área y forma el típico borde rugoso de la célula (16, 41, 80, 288, 583).

Los macrófagos también participan en el proceso de reabsorción ósea a través de la fagocitosis de partículas residuales y la producción de citokinas. Se ha demostrado que estas citokinas participan en el incremento del reclutamiento de osteoclastos, la diferenciación y la función de los mismos (523, 464, 278, 207).

Hormonas sistémicas y los factores locales regulan el reclutamiento, la replicación y la función de los osteoblastos y osteoclastos. Las hormonas actúan sobre células directa o indirectamente por alteración de la síntesis, activación, unión de factores activos locales a receptores o regulando la disponibilidad o actividad de proteínas ligadoras específicas modulando los efectos de estos factores. Localmente se producen factores que incluyen factores de crecimiento, citokinas, y prostaglandinas y leucotrienos (461, 62, 492).

La hormona paratiroidea es una de las hormonas sistémicas con importantes efectos sobre la función ósea. Esta hormona estimula la resorción ósea por incremento de la actividad osteoclástica; sin embargo, no se han demostrado receptores de PTH en estas células. Los receptores específicos de PTH han sido identificados sobre células del linaje de los osteoblastos o células del estroma. La PTH estimula estas células para producir factores solubles que comunican con y estimulan los osteoclastos para incrementar la reabsorción ósea incluyendo una sustancia llamada RANKL (receptor activator of NF-kB ligando por sus siglas en inglés) (68, 412, 492)

Esta importante molécula interactúa con los factores de transcripción que sirven para incrementar el desarrollo osteoblástico; esta es inhibida por otro factor soluble, la osteoprotegerina. La PTH también inhibe directamente la síntesis de colágeno mediada por osteoblastos. Sin embargo, se ha demostrado que esto también estimularía la producción de factor de crecimiento tipo insulina 1, el cual tiene el efecto paradójico de incrementar la síntesis de matriz (379).

El efecto inhibitorio sobre la síntesis de matriz colágena se observa luego de la exposición continua a la hormona, pero la exposición intermitente conduce a la estimulación de nueva síntesis de matriz (238).

Estas acciones opuestas de la PTH son mediadas a través de un receptor único acoplado a diferentes proteínas reguladoras (G).

La calcitonina es otra hormona importante con efectos específicos sobre las células óseas. Esta inhibe la resorción ósea osteoclástica directamente a través de receptores de alta afinidad en los osteoclastos. Hay pequeña evidencia que sugiere que la calcitonina tiene un efecto sobre la función osteoblástica (351, 205).

El proceso de remodelamiento en el esqueleto adulto es un proceso dinámico, continuo a través de la vida en mayor o menor grado. Este proceso se requiere para mantener la fuerza ósea y ocurre en todas las superficies óseas, incluyendo el hueso perióstico, haversiano, cortical y las superficies endósticas (282, 461, 462, 182, 457, 492).

Una vez que la masa ósea adquiere proporciones adultas, lo cual es probablemente genéticamente predeterminado, esto permanece constante con iguales tasas de formación y resorción. Este equilibrio se adquiere a través de paquetes de células que interactúan llamadas “unidades de remodelación” (182, 457, 461, 462).

El pico de masa ósea se adquiere en hombres y mujeres aproximadamente en la mitad de la tercera década de la vida. Un período de plateau comienza, en el cual mientras dure, hay un constante remodelado o recambio tanto con formación ósea, como con reabsorción. Siguiendo esta fase, comienza, en hombres y mujeres, un período de pérdida ósea que equivale a aproximadamente 0.3% a 0.5% por año. Comenzando la disminución de estrógenos asociada con la menopausia, las mujeres aceleran esta pérdida ósea aproximadamente diez veces por 5 a 7 años.

### **Definición de osteoporosis:**

La osteoporosis es un grupo heterogéneo de procesos anormales caracterizados biológicamente por la pérdida de hueso neta, la cual resulta en una disminución de la mineralización ósea total sin una disminución en la proporción de hueso mineral y de la matriz orgánica tal como se ve en la osteomalacia (459, 513, 514, 392, 372, 418, 372, 18).

De esta manera hay una disminución en la cantidad total de hueso. Por análisis histomorfométricos, el tamaño del osteoide parece normal, pero hay una disminución en el espesor de la corteza y en el número y tamaño de las trabéculas en el hueso esponjoso. La placa trabecular tiene aumento de sus perforaciones, y hay una disminución en la conectividad trabecular (459, 515, 460, 458).

La conectividad trabecular es probablemente un determinante importante en el grado de compresibilidad y como consecuencia de absorción de energía del hueso, sugiriendo que esta conectividad es un importante determinante de la fuerza de tensión ósea. La osteoporosis conduce a un hueso con menos fuerza de tensión y una susceptibilidad significativamente mayor a la fractura con menos fuerza. En este punto, la cantidad de hueso disponible para soporte mecánico cae por debajo de cierto umbral (“el umbral de fractura”) y el paciente puede fracturarse. No hay un umbral de fractura absoluto para una población de pacientes; en cambio, éste es diferente para cada paciente individual. La pérdida ósea afecta el hueso cortical y trabecular, siendo la pérdida ósea trabecular más predominante en la osteoporosis típicamente menopáusica.

### **Fisiopatología:**

El pico de masa ósea se adquiere en hombres y mujeres en la mitad de la tercera década de la vida. Luego de un período de plateau, durante el cual hay un constante remodelado con porcentajes de formación ósea aproximadamente

igual a la reabsorción ósea, luego comienza un período de pérdida neta ósea que equivale aproximadamente al 0.3% al 0.5% anual. Con el comienzo de la menopausia, la mujer sufre un período de pérdida ósea acelerada, el cual puede incrementarse más de 10 veces, de esta manera aproximadamente por 5 a 7 años ellas pueden perder hueso a una velocidad de 3 al 5% anual (18, 372, 392, 418, 459, 513, 514).

Esta pérdida ósea constante afecta hombres y mujeres mayores de 70. Aunque la pérdida ósea acelerada es el efecto dominante en la osteoporosis postmenopáusica, la disminución en la síntesis de nuevo hueso con pérdida estable o acelerada es el principal problema en el grupo de personas mayores en ambos sexos.

Aunque los osteoblastos y osteoclastos están bajo control de hormonas sistémicas y citokinas, así como también de factores locales, tales como la PTH, calcitonina, estrógenos y 1,25-dihidroxi vitamina D3 [1,25-(OH) 2D3] (207, 262, 412, 362, 68, 464, 523, 573) la deficiencia de estrógenos es una causa significativa de pérdida ósea acelerada. Se describe que la deficiencia de estrógeno afecta los niveles circulantes de citokinas específicas, tales como la IL-1, factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos e IL 6 (262, 573).

Con la pérdida progresiva de estrógenos, los niveles de estas citokinas suben y aumenta la reabsorción ósea por incremento en el reclutamiento, diferenciación y activación de los osteoclastos (262, 28, 81, 111, 197, 301, 312, 378, 454, 452, 485, 510, 535, 573, 592)

Los niveles de calcitonina están disminuidos en mujeres comparados con hombres; sin embargo, la deficiencia de calcitonina no ha demostrado jugar un rol en la osteoporosis relacionada a la edad (28, 129, 390, 392, 513, 514, 576, 590, 602).

El incremento de actividad de citokinas conduce a una generación de factores de transcripción, lo cual conduce a un incremento en el reclutamiento y desarrollo de los osteoclastos. El mediador de esta actividad es el RANKL, generado por los osteoblastos y otras células, incluyendo las del sistema inmune conduciendo a un aumento de la resorción ósea.

En la membrana de las células del linaje de los osteoclastos y en las células dendríticas, hay una proteína crucial para todas las hormonas calciotrópicas y las citokinas proreabsortivas que incrementan la calcemia y la multiplicación de osteoclastos en el hueso. Esta proteína fue identificada como RANK (Receptor activador de factor nuclear Kappa B) (584).

RANK es considerado como un receptor de superficie hematopoyético controlador de la osteoclastogénesis y el metabolismo cálcico. RANK ligando es una proteína producida por osteoblastos, células del estroma óseo y linfocitos T activados. Fue identificado como RANKL (RANK ligand), éste puede promover la osteoreabsorción por inducción de la expresión del gen de la catepsina K.

Los osteoblastos y las células estromales producen otra proteína, la cual se une a RANKL e interfiere con su unión con RANK. Esta proteína inhibe la diferenciación de progenitores en osteoblastos y tiene efectos antiresortivos. Fue llamada osteoprotegerina (OPG) o OCIF (OsteoClastogenesis Inhibiting Factor) (549)

RANKL y su inhibidor la osteoprotegerina son decisivos para la diferenciación y la función de osteoresorción de los osteoclastos, por ello se han convertido en el objetivo de intensas investigaciones.

La osteoprotegerina (OPG) y el RANKL son citokinas que regulan la osteoclastogénesis. Ambos agentes son clasificados en la superfamilia del TNF y el receptor de TNF. RANKL se liga a receptores en la superficie de preosteoclastos y estimula su diferenciación en osteoclastos activos, resultando

en reabsorción ósea. Es probable que actúe sinérgicamente con el TNF alfa (TNF actúa a través del receptor TNF-1 y conduce a una masiva osteoclastogénesis luego del efecto RANKL).

La OPG inhibe esta osteoclastogénesis. Es un receptor para RANKL, el cual es producido por osteoblastos y se liga a RANKL, inhibiendo la maduración de osteoclastos. Esto puede conducir aún a osteopetrosis, lo cual está causado por una disminución en una pequeña cantidad de osteoclastos y su pérdida de función. Se supone que la Osteoprotegerina y el RANKL tienen muchas otras funciones en el organismo (influencia de procesos inmunes, origen de calcificaciones vasculares y metabolismo del calcio en general, metabolismo de la glándula mamaria durante el embarazo, etc. El ARNm de la Osteoprotegerina es detectable en tejidos blandos como el tracto digestivo, corazón, pulmón, hígado, riñones, cerebro y quizás cartílago; por el contrario la expresión de RANKL está limitada a áreas de reabsorción ósea y ganglios linfáticos.

Concretamente los agentes que reducen la OPG/RANKL son los glucocorticoides que aumentan la osteoclastogénesis por inhibición de la Osteoprotegerina y producción de Osteoprotegerina ligando (OPGL) a través de las células del linaje osteoblástico, lo cual conduce a osteoreabsorción; algunas citokinas proinflamatorias (IL-1 beta, IL-4, IL-6, IL-11, IL-17, TNF alfa, ellos estimulan la osteoclastogénesis por inducción de la expresión de OPGL); factor de crecimiento básico fibroblástico (inhibe la producción de OPG y estimula la producción de RANKL); PTH (inhibe la producción de OPG y promueve la producción de RANKL); la prostaglandina E2, varios factores de transcripción del mesénquina como cbfa-1, PPAR-gamma y la 1,25 OH vitamina D3.

Los factores que mejoran OPG/RANKL: Los estrógenos (aumentan la secreción de OPG por las células osteoblásticas e inhiben la producción de RANKL, este efecto se supone que juega un rol importante como anti

reabsortivo de estrógenos en el hueso), Factor de Crecimiento Tisular beta (induce la secreción de OPG)

Otros factores también afectan la masa ósea (28, 115, 172, 188, 223, 283, 296, 304, 310, 390, 392, 393, 486, 512, 513, 514, 557, 625, 632, 196, 116, 32, 10, 540) la actividad física que tiende a incrementar la masa ósea, mientras que la inmovilización conduce a un incremento de la pérdida ósea. La obesidad está asociada con mayor masa ósea. Los pacientes típicos que tienen osteoporosis tienden a ser delgados y a poseer menos masa muscular (544, 296, 119, 112)

La ingesta baja de calcio, fósforo y vitamina D está asociada con pérdida ósea relacionada a la edad. El balance ácido-base corporal es también importante; por ejemplo, la alcalinización de la sangre con bicarbonato ha demostrado retardar la pérdida ósea (540).

La menarca tardía y la menopausia precoz, la ingesta de cafeína, el uso de alcohol y el tabaquismo son importantes determinantes de la disminución de la masa ósea (112, 10, 4, 119, 277, 310, 486, 544, 570).

La raza y el sexo también influyen la masa ósea. Los negros e hispánicos tienen mayor masa ósea que los blancos y asiáticos, y los hombres tienen mayor masa ósea que las mujeres (32, 196, 544)

Los factores genéticos sean probablemente los más importantes para definir el incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis. Una historia familiar de fracturas en mujeres posmenopausicas probablemente prediga problemas futuros (112, 87, 296, 476).

Algunos investigadores también han demostrado una correlación con receptores anormales de vitamina D en algunas familias que tienen osteoporosis en múltiples generaciones (105).

Desafortunadamente, esto parece ser evidente en algunas partes del mundo pero no en otras, y es probablemente solo un problema importante en un número pequeño de pacientes. Sin embargo, otros tipos de anomalías genéticas pueden explicar la expresión del fenotipo de la osteoporosis en ciertas familias (476, 112, 87).

Las anomalías específicas en factores genéticos y hormonales, parecen ser importantes para definir dos subtipos de osteoporosis relacionados con la edad (513, 514, 392, 393, 632).

La osteoporosis tipo I ocurre en mujeres y hombres con hipogonadismo. La osteoporosis posmenopáusica, mujeres que tienen una oligo u amenorrea prematura (debido a anorexia nerviosa o programas de ejercicios obsesivos), y hombres luego de la castración u asociados con déficit de testosterona que desarrollan una pérdida ósea neta, directamente relacionada con la disminución de la función gonadal (513, 514, 486, 392, 310, 172).

La pérdida de estrógenos conduce a un incremento de los niveles de citocinas, que a su vez incrementan el reclutamiento y la respuesta de los precursores de osteoclastos en el hueso trabecular, resultando en un incremento de la reabsorción ósea (573, 262).

La consecuencia es que estos pacientes presentan fracturas del esqueleto donde el hueso trabecular es dominante, tales como el antebrazo distal y los cuerpos vertebrales.

La osteoporosis tipo II, está asociada con el envejecimiento y se ha visto en hombres y mujeres típicamente luego de los 60 a 70 años (513, 514, 392, 393, 178, 632).

El envejecimiento normal está asociado con una declinación progresiva en la suplementación de osteoblastos y en la disminución de su actividad, pero no

primariamente con un incremento en la actividad de los osteoclastos (515, 458, 460, 462).

Sin embargo, esto produce una pérdida de hueso neta, pero en este caso debido a la disminución de la formación y no necesariamente debido al incremento de la reabsorción. Las fracturas de hueso cortical, tales como en el fémur, cuello femoral, tibia proximal y pelvis, son más comunes en este grupo. Otras circunstancias patológicas que conducen a anomalías del metabolismo óseo que incrementan el riesgo de pérdida ósea incluyen pacientes quienes han incrementado la producción endógena de corticoides o aquellos quienes tienen enfermedades inflamatorias, sin tener en cuenta si ellos han sido tratados con glucocorticoides exógenos.

La patogénesis de la osteoporosis inducida por corticoides es compleja pero es probablemente debida a varias anomalías inducidas, incluidas cambios en la secreción de hormonas gonadales, una disminución inducida de la absorción de calcio, y un incremento en su excreción urinaria, así como también efectos directos de los glucocorticoides sobre las células óseas (30, 51, 362, 417, 495).

Los glucocorticoides han demostrado disminuir la secreción de gonadotropina hipofisaria y la supresión de la producción de andrógenos adrenales. Estas poderosas drogas antiinflamatorias también disminuye la absorción intestinal de calcio aún con niveles séricos normales de calcitriol. Además, los otros efectos esqueléticos de los glucocorticoides incluyen inhibición de la función osteoblástica, incremento de la sensibilidad de estas células a los efectos de la hormona paratiroidea, y posiblemente incremento transitorio de la actividad osteoclástica. Sin embargo, el uso a largo plazo de los corticoides disminuye el reclutamiento osteoclástico y la actividad celular. Los glucocorticoides también inhiben la generación de osteoprotegerina, un factor que inhibe RANKL. De esta manera por disminución de la inhibición del inhibidor de RANKL, hay una generación de precursores osteoclásticos y más osteoclastos como consecuencia. La pérdida ósea con el tratamiento con

glucocorticoides es más marcada en el hueso trabecular y parece estar relacionada con la dosis y duración de la terapia y puede ser rápida. Una significativa cantidad de pérdida ósea es debido a los cambios secundarios inducidos por los corticoides en el balance cálcico y puede ser contrarrestado por adecuado uso de suplementación con calcio y repleción con vitamina D concomitantemente con el tratamiento con corticoides (626, 6, 57, 214).

El uso de ciertos diuréticos tales como los derivados de las tiazidas, han demostrado disminuir la hipercalciuria asociada con el uso de glucocorticoides (65). Además, se ha demostrado que el uso de bifosfonatos es claramente beneficioso y apropiado cuando se comienza el tratamiento con glucocorticoides sistémicos.

No todos los que presentan baja masa ósea tendrán fractura. La cantidad de hueso se mide por densidad ósea y es predictiva de futuras fracturas, sin embargo, sin una biopsia ósea que es difícil definir la calidad del hueso. La calidad del hueso, que refleja parcialmente la extensión de su conectividad, es también un importante componente de la resistencia ósea. Es importante advertir al paciente de los potenciales riesgos asociados a caídas (5, 6, 32, 87, 105, 119, 30, 51, 178, 196, 277, 214, 304, 417, 476, 495, 544, 540, 570, 626).

Muchas pacientes ancianos están en riesgo de caídas como resultado de pobre coordinación, disminución de la visión, debilidad muscular, confusión y el uso de hipnóticos u otra medicación que altera el sensorio.

La osteoporosis fue definida en 1993 en una conferencia de consenso como un desorden esquelético sistémico que está caracterizado por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con un consecuente incremento de la fragilidad ósea y la susceptibilidad a fracturas (94)

Una conferencia de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos modificó la definición como la siguiente: “Un desorden esquelético caracterizado por el compromiso de la resistencia ósea que predispone a una persona al incremento del riesgo de fractura. La resistencia

ósea refleja la integración de dos principales características: la densidad y la calidad óseas (430). Probablemente el único índice clínicamente aplicable de calidad ósea hasta el presente es la historia personal de fracturas por fragilidad. En la ausencia de métodos de medida de calidad ósea, el diagnóstico de osteoporosis tiende a hacerse en base a la baja densidad ósea.

La densidad mineral ósea se expresa en gramos de mineral por superficie o volumen y supone un 70% de la resistencia ósea; puede estimarse por diferentes técnicas aunque la absorciometría axial radiológica de doble energía (DEXA) es considerada el patrón de referencia para este fin. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio óseo, acumulación de microfracturas y a la mineralización.

La relación entre densitometría y osteoporosis puede compararse con la que existe entre hipertensión arterial y accidente cerebrovascular. Aunque la densitometría no es un pre requisito para fractura osteoporótica, el riesgo de fractura está aumentado considerablemente en presencia de baja masa ósea. De esta manera, como la presión sanguínea, tiene valores apropiados de corte para definir intervenciones directas a individuos en riesgo. La densitometría ósea tomada en diferentes sitios, puede usarse para predecir el futuro riesgo para fractura del mismo sitio donde se realiza o de otro sitio (136).

La Organización Mundial de la Salud (211) define a las fracturas por fragilidad como “la fractura causada por injurias que deberían ser insuficientes para fracturar el hueso normal: el resultado de reducción de la resistencia ósea o la fuerza y/o la torsión”. Clínicamente, una fractura por fragilidad puede ser definida como aquella que ocurre como resultado de mínimo trauma, tal como una caída desde la altura del paciente o menos, o trauma no identificable.

En una reunión de consenso organizada por la OMS, realizada en Ginebra en 1994, se efectuó una clasificación basada en la comparación de los valores de la Densidad Mineral Ósea (DMO) del paciente con la media de la población adulta joven normal del mismo sexo y raza (mujeres postmenopáusicas de raza blanca). Se considera para esa clasificación el T – Score, o valor T, que es el

número de desviaciones estándar por arriba o debajo de la DMO media de la población normal adulta joven de uno y otro sexo estudiada con técnica DXA central.

Según esta clasificación es normal hasta -1 desvíos standard, osteopenia < -1 hasta -2,5, osteoporosis < -2.5 y osteoporosis severa < -2.5 más la presencia de fractura.

En las mujeres premenopáusicas y en los niños se toma en consideración el Z- Score (en relación con igual edad y sexo) para la evaluación densitométrica; se considera normal hasta -1.

Estos límites de corte no tienen un significado biológico; fueron creados para permitir comparaciones de prevalencia de osteoporosis en diferentes países y poblaciones (509).

La osteoporosis y su principal consecuencia las fracturas constituyen uno de los principales problemas a nivel mundial y representan un reto para las autoridades de salud, organizaciones no gubernamentales nacionales e internacionales, y gobiernos de diferentes países para lograr el establecimiento de estrategias globales para su prevención, diagnóstico y tratamiento (104).

El motivo fundamental por el cual esta epidemia silenciosa y su consecuencia las fracturas crecerán es fundamentalmente porque en el mundo actual se ha constatado, con el aumento de la esperanza de vida, una elevada tendencia hacia un significativo crecimiento y envejecimiento poblacional, se prevé que para el año 2050, el número de personas por encima de los 65 años se eleve sustancialmente, por lo que el impacto de esta epidemia silente será impresionante (6).

La fractura de cadera es la fractura por fragilidad que mayores consecuencias reviste, por su elevada morbimortalidad (113). Aproximadamente 50% de los pacientes presentarán un deterioro funcional

mayor al que presentaban previo a la fractura (86, 546). La frecuencia de fracturas parece incrementarse en muchos países y para ello hay fundamentalmente dos razones, la primera es el aumento de la expectativa de vida por encima de los cincuenta años y parece que esta tendencia continuará en el siglo veintidós (327). Esto significa que más gente será añosa y aumentará como consecuencia el riesgo de fractura, Cooper había calculado un aumento de cuatro veces la cantidad de fracturas de cadera desde el año 1990 al 2050 sobre esta base (104). A pesar de este efecto de la edad parece haber aumento sexo específico en muchos países, Gullberg describe que el mayor aumento en población añosa se dará en Asia, África y América Latina, en estos países el número de hombres mayores de 50 años se duplicará para el año 2050, y en el caso de África se triplicará. El incremento en hombres mayores de 80 años será aún mayor. Tendencias similares se observan en el grupo de las mujeres pero el incremento será de menor magnitud. Se espera para Asia un aumento del 520% sobre el número de fracturas de cadera llegando a 2 millones anuales en el 2050. Los porcentajes de incremento son similares en África y América Latina pero los números absolutos menores (212).

Los costos médicos directos asociados con fractura de cadera entre hombres y mujeres de Estados Unidos han sido estimados entre 5.4 y 7.1 billones (439, 243, 483). Phillips y colaboradores estimaron el costo médico directo de fracturas osteoporóticas para mujeres de 45 años de edad y más en 5.2 billones de dólares en Estados Unidos en 1986 (433). Chirischilles y colaboradores estimaron el costo médico directo en 10 años para fracturas de cadera, columna y antebrazo entre mujeres blancas de 45 años de edad y más en 45,2 billones de dólares (85). La osteoporosis es la causa de significativos costos también para otros países (553, 504, 438, 363, 361, 353, 328)

En Estados Unidos los costos para el sistema de salud atribuibles a fracturas osteoporóticas en 1995 fueron estimados en 13.8 billones de dólares, de los cuales 10.3 billones (75.1%) fueron para el tratamiento de mujeres blancas, 2.5 billones de dólares (18.4%) para hombres blancos, 0.7 billones de dólares (5.3%) para mujeres no blancas y 0.2 billones (1.3%) para hombres no

blancos. Aunque la mayoría de los gastos de salud de Estados Unidos para el tratamiento de fracturas osteoporóticas fueron para mujeres blancas, un cuarto del total fue utilizado para otros subgrupos poblacionales. Ray también analiza el gasto servicio por servicio y 8.6 billones (62.4%) se gastó en pacientes internados, 3.9 billones (28.2%) para cuidados de enfermería domiciliaria, y 1.3 billones (9.4%) para servicios de pacientes ambulatorios. Se destaca el hecho que las fracturas de otros sitios distintos a cadera utilizaron el 36.9% del total. La contribución de fracturas en otros sitios a la morbilidad y gastos asociados con osteoporosis han sido subestimadas en general por otros investigadores (499).

Si consideramos la epidemiología de la osteoporosis, la prevalencia no está bien establecida, debido a la disparidad de métodos utilizados para su definición. En estudios epidemiológicos que usan la medición de densidad de masa ósea (DMO), las tasas de incidencia de osteoporosis publicadas en el mundo son variables dependiendo de la etnia, país y región geográfica.

Usando la definición operacional de la Organización Mundial de la Salud para osteoporosis, se encontró que esta afecta al 30% de las mujeres blancas posmenopausicas en los Estados Unidos (9.4 millones de mujeres); la proporción alcanza al 70% en mujeres mayores de 80 (94). En la población femenina en España, se ha encontrado una prevalencia de osteoporosis lumbar del 24%, en las mujeres entre 60 y 69 años, y del 40% en las de 70 a 80 años. La prevalencia de osteoporosis femoral en estos grupos de edad es del 5,7 y del 24,2% respectivamente. En hombres la prevalencia es menor con el 3,7% de osteoporosis lumbar entre los 50 a 60 años y del 11,3% entre los 70-80 años; y la femoral es del 1 y del 2,6% respectivamente (142); mientras que en Chile la prevalencia se ha estimado alrededor del 22% (13, 12).

Esta dificultad en precisar datos de prevalencia también sucede en numerosas regiones de Argentina y en especial en poblaciones rurales de gran altura. Algunos estudios indican que la densidad mineral ósea sería más baja en la población urbana que en la rural (531).

La fractura supone la complicación más grave y frecuente de la osteoporosis, las tres fracturas más relacionadas son, en este orden, la fractura vertebral, la de extremidad distal de radio, y la de cadera, que es la que presenta mayor gravedad. En España la incidencia total acumulada de fracturas no traumáticas es superior a 200 fracturas por 100.000 habitantes con una razón mujer / hombre de 3 a 1. En conjunto cada año se producen alrededor de 30.000 fracturas de cadera, 66.000 fracturas vertebrales y 25.000 fracturas de extremidad distal de radio de origen osteoporótico.

La fractura vertebral es la fractura osteoporótica más frecuente en España. Una de cada 5 mujeres mayores de 50 años tiene al menos una fractura vertebral. Si solo se considera la fractura vertebral sintomática su incidencia cae espectacularmente. Una vez que se ha producido una fractura vertebral, se aumenta considerablemente el riesgo de sufrir nuevas fracturas subsiguientes, tanto vertebrales (142) como no vertebrales (352, 39), lo que conlleva a un claro deterioro de la calidad de vida de las pacientes que la sufren. Las secuelas de este tipo de fracturas aunque raramente son graves o permanentes, como la muerte o lesiones medulares, sí son importantes por sus consecuencias (dolor crónico, cifosis residual, problemas respiratorios) que limitan la actividad de las personas que la sufren.

Las fracturas de antebrazo distal suelen deberse a una caída con la mano en extensión, con la muñeca en cierto grado de flexión dorsal. Se estima un aumento de su incidencia en los primeros 5 años tras la menopausia, siendo máxima entre los 60 y los 70 años.

La fractura proximal de fémur constituye la consecuencia más grave de la osteoporosis, debido a su elevada morbilidad y mortalidad. Aunque los datos sobre prevalencia de fracturas osteoporóticas son limitados, se estima que el número de fracturas de cadera que ocurrió en el mundo en 1990 es de 1.7 millones (389, 406). La incidencia anual de fractura de cadera en sujetos mayores de 50 años es de 132 a 265 casos por 100.000 habitantes, dependiendo de la localización geográfica.

En España la tasa de incidencia de casos de fractura de cuello de fémur es de 215 por 100.000 habitantes siendo, aproximadamente tres veces mayor en las mujeres (300,7 por 105 por 100.000 en los hombres). La mayor incidencia se produce en los grupos de edad de más 74 años que es cuatro veces mayor que la incidencia total (915,4 por 100.000). Esta incidencia es similar a la de otros países mediterráneos e inferior a la de los países del norte europeo.

Las complicaciones de las fracturas de cadera son muy graves y surgen de la cirugía y de la comorbilidad. La mortalidad intrahospitalaria de la fractura de cadera en la fase aguda es de un 10 a un 20% por complicaciones como neumonía, embolia, infecciones y problemas cardíacos (269) alcanzando al año el 30% debido a neumonía, fallos cardíacos y embolias cerebrales y llegando al 50% a los 5 años (416). Así, la mortalidad dentro de los seis primeros meses de la fractura es del 20% y al año la mortalidad llega al 30%, mientras que en el segundo año llega al 38%. Un estudio de seguimiento a 5 años muestra una mortalidad global del 56% (367).

La multiplicidad etiopatogénica de la osteoporosis se refleja en los diferentes factores de riesgo que se han asociado a la mayor incidencia de la enfermedad, definiendo como factor de riesgo a todo factor, característica o circunstancia que va acompañada de un aumento de la probabilidad de que ese daño ocurra, sin prejuzgar si el factor en cuestión es o no una de las causas del daño, aún cuando, su identificación haya sido motivada por una sospecha de causalidad. Esto implica una asociación estadística. La existencia de asociación es condición necesaria y suficiente para que la característica sea considerada un factor de riesgo, pero, aunque necesaria, no es suficiente para demostrar causalidad (475).

Los factores de riesgo involucrados en la etiopatogenia de la osteoporosis son: la menopausia, amenorrea prolongada, edad avanzada, inmovilización prolongada, dietas deficitarias en calcio, abuso de tabaco y/o alcohol, inactividad física, corticoterapia, enfermedades que producen osteoporosis (hipercorticismos, hipertiroidismo, diabetes tipo I, alcoholismo, síndromes malabsortivos, hepatopatía crónica, gastrectomía).

La epidemiología estudia los procesos de Salud y Enfermedad que afectan a la población. Se interesa por conocer las características de los grupos que se ven afectados: cómo se distribuyen geográficamente y en el tiempo los eventos de Salud y Enfermedad; con qué frecuencia se manifiestan y cuáles son las causas o factores asociados a su surgimiento.

El término "Epidemiología" proviene del griego, donde "epi" significa arriba, "demos": pueblo y "logos": estudio o tratado. Esto implica que la Epidemiología es el estudio que se efectúa sobre el pueblo o la comunidad, en lo referente a los procesos de Salud y Enfermedad; con qué frecuencia se manifiestan y cuáles son las causas o factores asociados a su surgimiento.

El término "Epidemiología" proviene del griego, donde "epi" significa arriba, "demos": pueblo y "logos": estudio o tratado. Esto implica que la Epidemiología es el estudio que se efectúa sobre el pueblo o la comunidad, en lo referente a los procesos de Salud y Enfermedad.

La noción de Salud como un concepto positivo, significa algo más que la mera ausencia de Enfermedad. Salud, tal y como es definida por la Organización Mundial de la Salud, es el estado de bienestar físico, psíquico y social, determinado por factores y/o marcadores (sexo, edad, nivel educacional, empleo, ingreso económico, etc.) que se consideran determinantes del estado de Salud o de Enfermedad.

Tal vez, la función más importante de la Epidemiología es determinar la frecuencia y las tendencias de exposición a factores o marcadores que se asocian con daño o enfermedad. Se denominan marcadores de riesgo a aquellos atributos que se asocian con un riesgo mayor de ocurrencia de una determinada enfermedad y que no pueden ser modificados (pues la exposición a los marcadores no puede ser evitada). En cambio, la presencia de los factores de riesgo puede ser controlada y prevenida antes del desarrollo de la enfermedad.

Algunos autores consideran que un grupo expuesto a un determinado factor constituye un grupo de riesgo o población de riesgo. Sin embargo, otros consideran que además de importar la exposición al factor, se debe tener en cuenta también la susceptibilidad propia de cada individuo para el desarrollo de la enfermedad, por lo que prefieren definir la población de riesgo como aquella que posee un riesgo mayor de presentar una determinada enfermedad o evento, ya sea por una mayor susceptibilidad a la enfermedad o por la presencia de un determinado factor, o bien, ambas condiciones. En resumen, tres son los determinantes principales de los procesos de Salud-Enfermedad: persona, lugar y tiempo.

En síntesis, conocer y comprender los eventos de Salud o Enfermedad que ocurren en cierta población requiere describir y analizar el contexto en el que éstos se producen. Ello permite analizar las causas de las enfermedades y actuar para su prevención y control.

Existen en la Pampa de Achala dos puestos sanitarios a los que concurrimos mensualmente para realizar tareas de atención primaria de la salud, el impacto de estas instituciones está centrado en la prevención. Estos centros de salud, poseen una comisión creada por los habitantes del lugar y que es la encargada de mantener materialmente la institución.

Con respecto a la osteoporosis desconocemos su prevalencia ya que carecemos de métodos de diagnóstico para dicha patología. No hemos tenido reportes de fracturas relacionadas a la osteoporosis en la Pampa de Achala por ejemplo de cadera, columna o muñeca, por lo que suponemos que la actividad física intensa desarrollada desde la niñez puede tener algún rol protector contra la osteoporosis.

El presente estudio puede contribuir al conocimiento de la epidemiología de la osteoporosis que en la actualidad es prácticamente extrapolada de la epidemiología de la fractura de cadera, además de diagnosticar y tratar

pacientes en riesgo de fractura y conocer el nivel de alerta de la población general. Es una población cerrada, pequeña, con la ventaja de que los factores de riesgo identificados pueden ser fácilmente identificados y mensurados.

Sin lugar a dudas, el conocimiento de la epidemiología puede ayudarnos a establecer estrategias para prevenir la pérdida de la masa ósea en la población general, lo que a su vez puede tener un impacto sustancial para reducir la cantidad de fracturas precoces, la morbilidad y el coste para los sistemas de salud.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivos generales:**

- 1) El propósito de esta investigación es describir la prevalencia de osteoporosis y las características de los factores de riesgo para esta patología en una población mayor de 50 años de edad, de ambos sexos, que habita a 2300 metros sobre el nivel del mar, en Pampa de Achala, Departamento San Alberto, Provincia de Córdoba, República Argentina, durante el año 2006
- 2) Realizar diagnóstico de osteoporosis en la citada población.

### **Objetivos específicos:**

#### **Grado de actividad física**

- Identificar y clasificar el grado de actividad física que realiza cada persona y relacionarlo con la edad y sexo.
- Analizar la relación entre el grado de actividad física y la Densidad Mineral Ósea.

#### **Dieta**

- Conocer el consumo de calcio dietario de una población de las alturas
- Describir la relación existente entre consumo de calcio y disminución de la densidad mineral ósea.

#### **Vitamina D**

- Conocer el nivel de vitamina D en una población de montaña y relacionarlo con la densidad mineral ósea.

#### **Antecedentes ginecoobstétricos**

- Conocer el promedio de edad en que comienza la menopausia esta población

- Relacionar el número de hijos con la Densidad Mineral Ósea
- Relacionar los años de lactancia con la Densidad Mineral Ósea

**HIPOTESIS:**

“En la población de Pampa de Achala, la prevalencia de osteoporosis y fracturas relacionadas es baja, debido al estilo de vida no sedentario, los habitantes del lugar tienen obligada actividad física por ausencia de medios de transporte vehicular y por las características del terreno. No obstante existir factores de riesgo para sufrir osteoporosis tales como el escaso consumo dietario de calcio y el consumo de alcohol”.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### Tipo de estudio:

Este estudio es de características descriptivo simple, observacional, de corte transversal, correlacional.

### 1. Área Geográfica:

El presente estudio se llevó a cabo con una población de la región de la Pampa de Achala, Departamento San Alberto, Provincia de Córdoba, República Argentina. Se encuentra a una distancia de 100 Km. de la Ciudad de Córdoba, 80 Km. de la ciudad de Villa Carlos Paz, a 49 Km. de Mina Clavero y a 80 Km. de Villa Dolores. Se accede desde la Ciudad de Córdoba por la ruta provincial número 20 y luego por la 14 y el camino de “Las Altas Cumbres”, ruta N° 34 Jorge Raúl Recalde.

Este estudio abarcó las áreas delimitadas por los puestos sanitarios “Esperanza” y “San Cayetano”, cuyos límites aproximados son: Al este el filo oriental de las Sierras Grandes, al Oeste el filo occidental de las Sierras Grandes, al norte el Cerro “Los Gigantes” y la ruta provincial numero 20 y al sur el nacimiento y curso del Río Los Reartes. De esta forma se conforma un área de 80 Km. de longitud en sentido norte-sur y 25 Km. de longitud en sentido este-oeste, representando una superficie de 2000 km<sup>2</sup> (200.000 hectáreas).

La Pampa de Achala se encuentra ubicada a 2300 m de altura sobre el nivel del mar. El clima de la región es frío-templado con una temperatura media anual de 8 grados centígrados y mínimas absolutas en invierno de menos 15 grados centígrados. Las lluvias se concentran entre los meses de octubre a abril, con 800-900 mm anuales de precipitación. Suele nevar durante el invierno y al comienzo de la primavera, que son las épocas generalmente más secas.

### 2. Universo y Muestra:

La población total del área de estudio, constaba según Censo de 1994, realizado por los agentes sanitarios de un total de 314 personas; durante el año 2005, se realizó un nuevo censo, del cual surge una población total de 264 personas, de las cuales 71 son mayores de 50 años.

Durante la última década la región sufrió un fuerte movimiento migratorio sobre todo de individuos jóvenes debido a la falta de recursos laborales.

El universo de este estudio estuvo compuesto por todos los individuos, de ambos sexos, mayores de 50 años, que habitan en la Pampa de Achala, Altas Cumbres Cordobesas, República Argentina.

La muestra se eligió en forma aleatoria, por sorteo, se tomaron 31 personas, de ambos sexos, mayores de 50 años, lo cual representa el 41.89% del universo

Tabla 1. Población total. Año 2005

	Mujeres	Varones	Total
Menores de 50 años	94	99	193
Mayores de 50 años	29	42	71
Total	123	141	264

Tabla 2. Distribución de la Población mayor de 50 años. Año 2006

Edad	Mujeres	Varones	Total
<65	14	22	36
>65	15	20	35
Total	29	42	71

## Medición y operacionalización de las variables

### Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

#### Citación de los individuos:

Se realizó una citación individual y personalizada a cada individuo que salió sorteado, a través de los agentes sanitarios de la zona. Se explicó a cada individuo seleccionado la importancia del estudio, su impacto en la población y la necesidad de su colaboración en el mismo. Además se le solicitó su autorización para participar en los procedimientos previstos en el presente estudio mediante la firma de un consentimiento informado debidamente redactado, además de valorado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Córdoba.

#### Características de la presentación individual:

Horario de la presentación: entre las 8:30 y las 9:00 hs

Lugar de la presentación: en el Puesto Sanitario “Esperanza” y “La Posta”

Condiciones: debieron estar en ayunas desde las 12 hs previas a la citación, se les indicó orinar previo a comenzar el descenso a la ciudad de Córdoba para poder realizar la recolección de orina con dos horas de retención para la medición de calcio/creatinina urinarios.

#### Desarrollo general de la recolección de datos:

Se llevó a cabo durante 3 días domingos y un jueves durante el mes de mayo y junio de 2007, comenzando a las 7:00 hs y terminando a las 20 hs.

En el horario citado se recogía a los individuos para trasladarlos a la ciudad de Córdoba, en el Hospital Córdoba se les realizaron los siguientes procedimientos a los individuos participantes del estudio:

1. Firma del consentimiento informado
2. Encuesta entrevista sobre factores de riesgo para osteoporosis
3. Encuesta entrevista nutricional para valorar el consumo de calcio
4. Examen físico con la obtención de medidas antropométricas
5. Historia clínica y examen físico para detectar causas de osteoporosis secundaria
6. Extracción de sangre para determinaciones de laboratorio: creatinina, calcemia, fosfatemia, fosfatasa alcalina, índice urinario calcio/creatinina, B cross laps y dosaje de vitamina D
7. Radiografía de columna lumbar frente y perfil y dorsal de perfil. Las radiografías fueron tomadas de acuerdo con protocolos estándar que incluyen detalles concernientes a la posición de los sujetos y técnicas radiográficas. Las radiografías fueron centradas en T 7 para columna dorsal y L2 en columna lumbar y fueron tomadas en posición lateral izquierda. Estas radiografías fueron informadas por un radiólogo especialista en diagnóstico por imágenes y por un médico internista.
8. Se trasladó a los individuos participantes al Instituto Healing de la misma Ciudad donde se realizó una Densitometría Ósea de columna Lumbar y Caderas.
9. Se los regresó al puesto sanitario “Esperanza”

#### Encuesta-entrevista:

Se realizó una encuesta estructurada, la cual fue diseñada con un plan de recopilación estandarizado. Dicha encuesta adoptó la forma de entrevista, se realizó un proceso verbal cara a cara entre el entrevistador y entrevistado. Según la forma, las preguntas fueron diseñadas en su gran mayoría por preguntas cerradas (dicotómicas) que limitan la posibilidad de reapuesta a dos o tres opciones fijas y sin matices (Si- No - No sé) a las cuales el entrevistado

debió circunscribirse necesariamente. Este tipo de preguntas se utilizaron para recabar los antecedentes personales fisiológicos y patológicos de los individuos.

#### Encuesta entrevista alimentaria:

Se determinó la ingesta de lácteos y otros alimentos que contienen calcio, a través de una encuesta estructurada y se calculó la ingesta promedio de calcio. Se consideró ingesta diaria recomendada como 800 mg por día en los varones y 1.000 mg por día en las mujeres.

#### Examen físico:

Se determinó el peso, talla, Índice de Masa Corporal (IMC), índice cintura cadera y muñeca / talla

El peso se determinó mediante balanza a báscula marca CAM, el estudiado se colocó en el centro de la báscula en posición estándar erecta, sin que el cuerpo esté en contacto con nada que tenga alrededor.

Talla: Es la distancia entre el vértex y la planta de los pies del estudiado en cm. Se tomó de pie con altímetro de la misma balanza. Se considera pérdida de talla cuando existe una diferencia mayor a 3 cm. con la talla a los 18 años.

Índice cintura / cadera: Los perímetros se tomaron con cinta métrica flexible, inextensible.

Cintura: es la medida que pasa a nivel del ombligo. En los pacientes con abdomen péndulo se midió en posición supina para evitar errores por la menor altura del ombligo. Se consideró aumentado un valor de 88 cm. para la mujer y 102 cm para el varón (330).

Cadera: es el perímetro alrededor de la mayor circunferencia glútea, aproximadamente encima de la sínfisis del pubis. El estudiado colocó los brazos cruzados sobre el pecho o ligeramente hacia delante para no interferir la medida y sin contraer los músculos glúteos.

Se considera índice cintura / cadera aumentado mayor de 0.9 en la mujer y mayor a 1 en el varón (222).

Muñeca: Es el perímetro distal de la muñeca coincidiendo con la mínima circunferencia del antebrazo.

Respecto al estado nutricional se consideró el Índice de Masa Corporal (IMC) representado por el peso en Kg. sobre la talla elevada al cuadrado. Se consideraron a los pacientes como adelgazados si el índice de masa corporal (IMC) era  $<20$ , normales con IMC entre 20 y 24,9; sobrepeso con IMC entre 25 y 29,9 y obesidad si éste era igual o mayor de 30 Kg./cm<sup>2</sup>.

Con respecto al contorno corporal, determinado por muñeca / talla se considera para el sexo femenino contextura pequeña si es mayor a 11, mediana si es de 10.1 a 11 y grande si es menor a 10.1; para el sexo masculino pequeña si es mayor a 10.4, mediana si es de 9.6 a 10,4 y grande si es menor a 9,6.

#### Grado de actividad física:

Se midió el grado de actividad física de la muestra valorando el número de horas que caminaban por día (en recorridos, no dentro de sus casas). Para un mejor análisis, se agrupó las horas de caminata en  $<$  de 14 hs. por semana; 14-28 hs. por semana; 29-49 hs. por semana y  $>$  de 49 hs. por semana. Las mismas pueden reemplazarse por: Actividad leve o  $<$  de 2 hs. Por día, moderada o de 2 a 4 hs. diarias o intensa de 5 a 7 hs. diarias y muy intensa más de 7 hs. diarias.

Densitometría Ósea: Se utilizó un densitómetro DXA GE LUNAR DPX-L. Todas las densitometrías fueron realizadas por personal altamente calificado instructor de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica.

Laboratorio: Se realizaron las siguientes determinaciones:

Calcemia: Mediante método complexométrico de cresolftaleina complexona

Fosfatemia: Mediante molibdato U.V.

Fosfatasa alcalina: Mediante método cinética buffer DEA/DGKC

Creatinina: Jaffe cinético sin desproteinizado

Beta crosslaps: Mediante método de electroquimioluminiscencia, los resultados se consideraron normales según sexo y edad:

30-50 años: hasta 0.58 ng/ml

51-70 años: hasta 0.70 ng/ml

Mayor de 70 años: hasta 0.85 ng/ml

Mujeres: Premenopáusicas: hasta 0.57 ng/ml

Postmenopáusicas: hasta 1.01 ng/ml

Vitamina D: Método HPLC

Valor de referencia: Invierno 20-50 ng/ml

Verano 20-80 ng/ml

Métodos estadísticos:

Se realizó la descripción estadística de los datos mediante los valores de la media aritmética y el error estándar cuando las variables eran cuantitativas y mediante sus frecuencias absolutas y relativas (expresadas en porcentajes) cuando las variables eran cuantitativas.

En las tablas de 2x2 se usa el test estadístico de Fisher. En las de mayor tamaño, cuando la frecuencia esperada de cada casilla lo permite, se usa Chi-cuadrado.

Se convirtieron a variables cualitativas las variables T Score columna, T Score cuello y T Score trocánter fijando como punto de corte los valores -0.99 para la categoría *Normal*, -1,0 para la categoría *Osteopenia* y -2,5 para la categoría *Osteoporosis*.

La asociación entre las variables estudiadas fue analizada mediante el Coeficiente de Spearman, fijando un valor del coeficiente  $\geq 0,50$  para indicar asociación significativa. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Infostat 2007p.

## **RESULTADOS**

### **Datos demográficos:**

Se estudiaron 31 pacientes, mayores de 50 años, 16 varones (52%) y 15 mujeres (48%), con un rango etáreo para los varones entre 51 y 88 años y un promedio de 66 años y para las mujeres un rango de 51 a 77 años, con un promedio de 63 años.

El 81% de la población era nativa de Pampa de Achala.

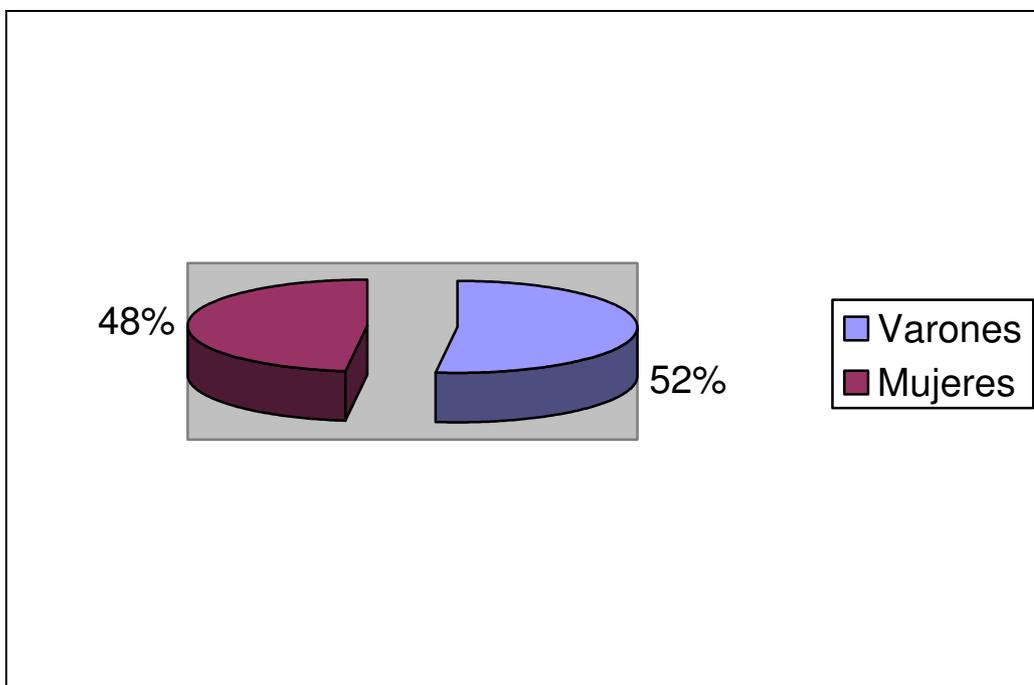


Fig. 1: Distribución de la población por sexo

<b>Sexo (n=31)</b>	<b>Valor Medio (mediana- años)</b>	<b>Valor Mínimo (años)</b>	<b>Valor Máximo (años)</b>
Masculino (n=15)	65	51	88
Femenino (n=16)	62	51	77

Tabla 3: Distribución de la población por edad

El 74% de los individuos fueron mestizos y 26% blancos.

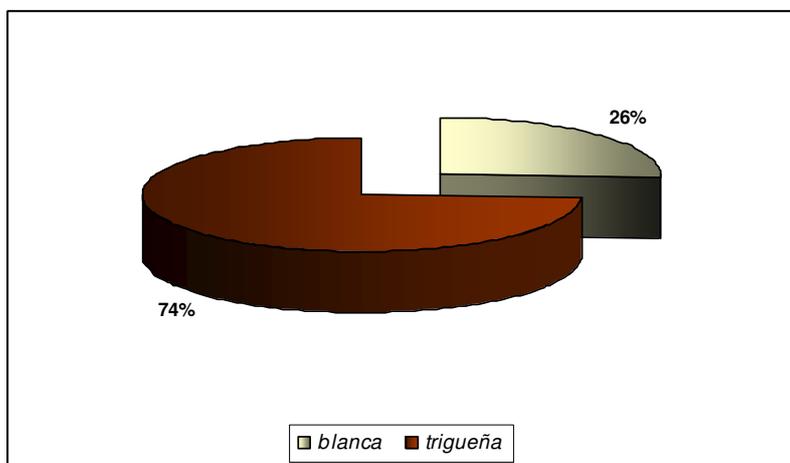


Figura 2: Distribución de la población según tez

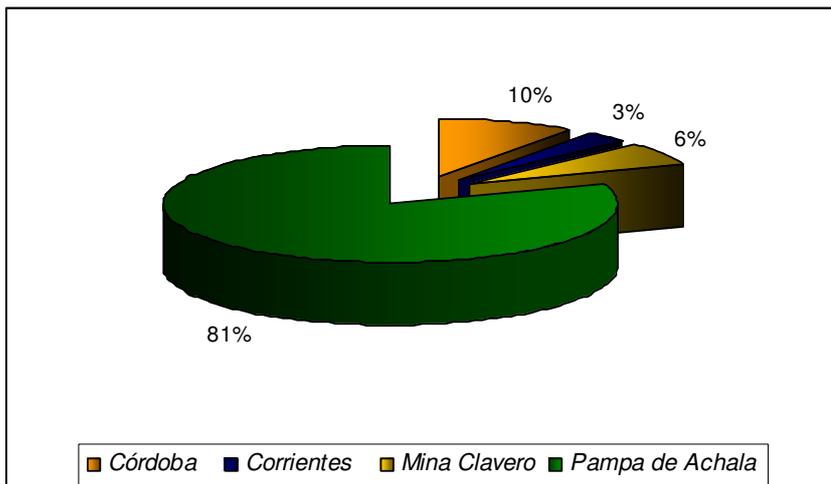


Figura 3: Distribución de la población según su origen.

Con respecto a su ocupación el 36% de los entrevistados eran amas de casa, 16% trabajadores por cuenta propia y 13% peones o changarines.

Cuando se consideró el nivel de instrucción, el 65% tenían el primario incompleto y 16% no tenían instrucción, lo cual suma un 81% de pacientes con un nivel de instrucción bajo.

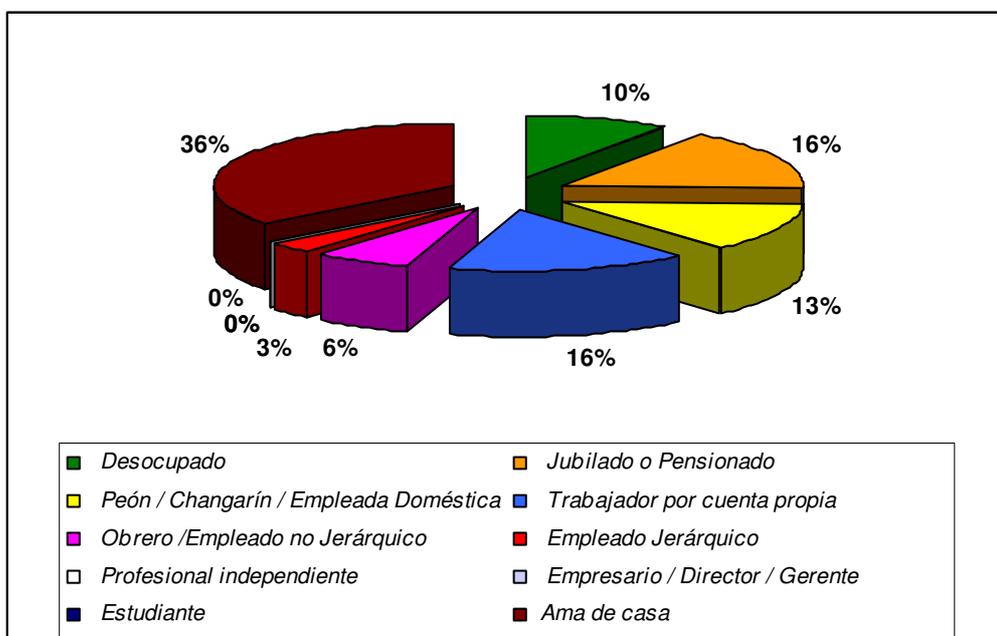


Figura 4: Distribución de la población según su ocupación

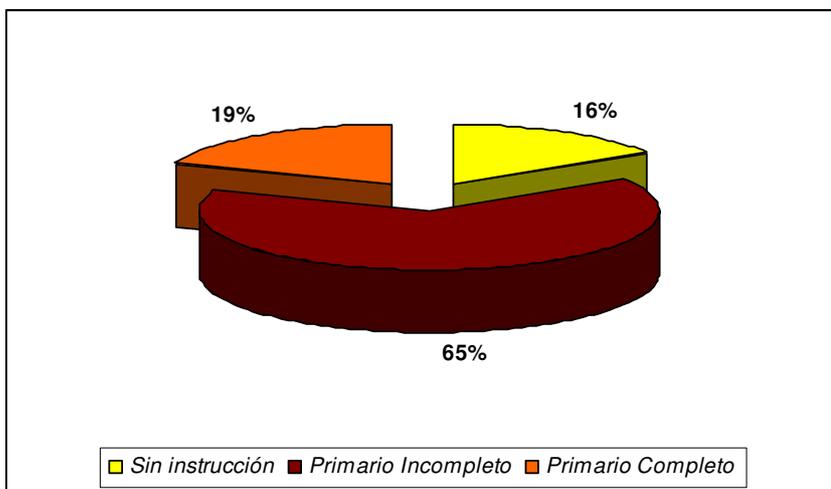


Figura 5: Distribución de la población según su nivel de instrucción

### **Resultados de densitometría ósea:**

Con respecto a la densitometría ósea cuando se tomó el T Score para columna lumbar, 6 de ellas, 19%, tuvieron  $<-2.5$  DS lo cual corresponde a osteoporosis, 5 mujeres y 1 hombre el cual estaba en tratamiento con corticoides por asma bronquial, recibiendo la medicación en aerosol aunque reconoció que a veces necesitaba endovenosa.

9 personas, 29% de la muestra, presentaban valores de densitometría entre -1 y -2,49 DS en la columna lumbar, lo que corresponde a osteopenia según OMS. De ellos 5 mujeres y 4 varones. Si tomamos población femenina, 33% tienen osteoporosis en columna lumbar y 33% osteopenia. En población masculina, 6% tienen osteoporosis en columna lumbar y 25% osteopenia.

En total 15 personas, 48%, presentaron bajos valores de DMO para columna lumbar, 10 fueron mujeres.

8 de las 31 personas evaluadas, el 25% de la muestra, presentaron valores de T Score para cadera correspondientes a osteopenia; 3 mujeres y 5 varones. Si tomáramos solamente la población femenina, un 20% tienen osteopenia en cadera y si tomáramos la población masculina, un 31%

6 personas, 19% de la muestra, presentaron valores para cadera total de osteoporosis; 4 mujeres y 2 varones. Nuevamente si consideramos solo las mujeres un 26% tienen osteoporosis en cadera y en varones un 12,5%. En conclusión 14/31, un 45% de la muestra presentaron bajos valores densitométricos para cadera total, 7 mujeres y 7 varones.

12 personas, 38% de la muestra presentaron baja masa ósea en región intertrocantérica, 9 de ellos osteopenia (3 mujeres, 6 varones) y 3 osteoporosis (2 mujeres y 1 varón que consumía corticoides)

10 de las 15 mujeres estudiadas, 66% de la población tienen baja masa ósea considerando dos regiones evaluadas densitométricamente, cadera y columna lumbar.

5 mujeres, 33% de la muestra tienen osteoporosis considerando dos regiones.

8 de los 16 varones estudiados, 50% tienen baja masa ósea considerando dos regiones evaluadas por densitometría, cadera y columna lumbar.

3 varones presentaron DMO normal en columna lumbar y baja en cadera.

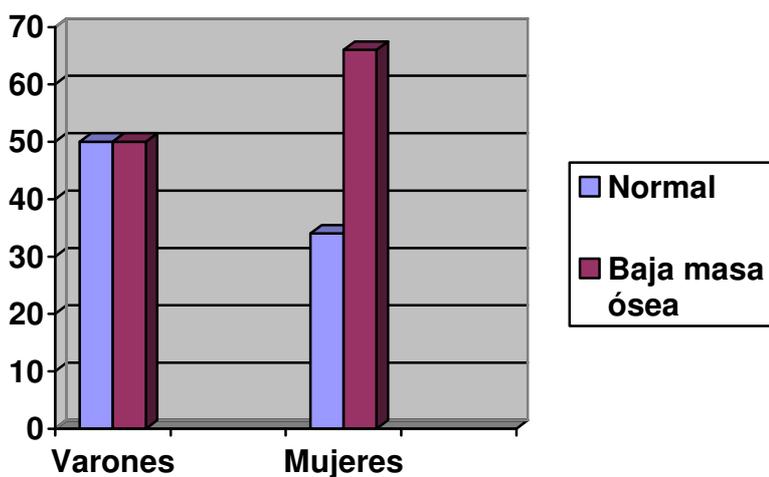


Fig. 6: Distribución por sexo de los valores densitométricos en las dos regiones estudiadas

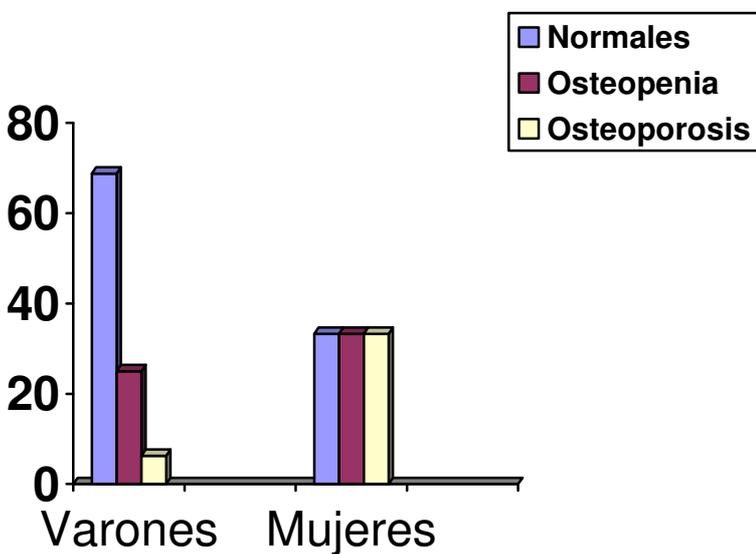


Fig. 7: Distribución por sexos de los resultados de la densitometría de columna



Fig. 8 Distribución por sexo de los valores densitométricos de cadera total

No hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó los resultados de la densitometría con el sexo del paciente ( $p < 0.05$ ), tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó a los mayores de 65 años contra los menores de esa edad.

### **Radiografías:**

10 personas presentaron fracturas vertebrales radiológicas, representando el 32% de la muestra, 5 mujeres y 5 varones. De estas 10 personas con fracturas solamente 2 pacientes, contestaron en el cuestionario que las poseían. 6 de ellas manifestaron dolor de espalda. Ninguna necesitó internación y 40% fueron asintomáticas.

De los 5 pacientes que refirieron pérdida de talla, 4 presentaron fracturas vertebrales radiológicas.

22 de las 31 personas presentaron cambios compatibles con artrosis de columna dorsal o lumbar. 10 mujeres y 11 varones

9 de las 31 personas presentaron escoliosis, 6 de ellos mujeres

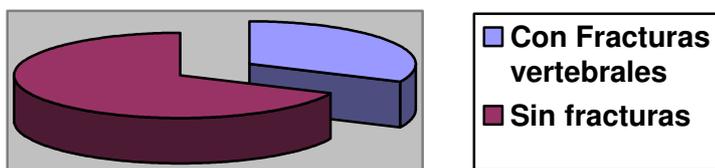


Fig. 9: Distribución de los pacientes con fracturas vertebrales

Cuando se comparó a los pacientes que poseían fracturas vertebrales con los resultados de su densitometría, tuvieron asociación estadísticamente significativa por prueba de Chi Cuadrado ( $p < 0.01$ )

**Antecedentes familiares de osteoporosis:**

Con respecto a los antecedentes familiares de osteoporosis, cuando se les interrogó sobre la presencia de osteoporosis o fracturas relacionadas a la misma, ninguno reconoció la presencia para el padre, para la madre 3 pacientes contestaron que si poseían antecedentes familiares, 5 en los hermanos, ninguno en los abuelos y 2 en los tíos.

**Antecedente Padre**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	29	93,5	100,0	100,0
Perdidos	No sabe	2	6,5		
Total		31	100,0		

Tabla 4: Antecedentes familiares paternos de osteoporosis

**Antecedente Madre**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	3	9,7	10,0	10,0
	No	27	87,1	90,0	100,0
	Total	30	96,8	100,0	
Perdidos	No sabe	1	3,2		
Total		31	100,0		

Tabla 5: Antecedentes familiares maternos de osteoporosis

**Antecedente Hermano**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	5	16,1	17,2	17,2
	No	24	77,4	82,8	100,0
	Total	29	93,5	100,0	
Perdidos	No sabe	2	6,5		
Total		31	100,0		

Tabla 6: Antecedentes familiares en hermanos de osteoporosis

**Antecedente Abuelo**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	15	48,4	100,0	100,0
Perdidos	No sabe	16	51,6		
Total		31	100,0		

Tabla 7: Antecedentes familiares en abuelos de osteoporosis

**Antecedente Tíos**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	2	6,5	11,1	11,1
	No	16	51,6	88,9	100,0
	Total	18	58,1	100,0	
Perdidos	No sabe	13	41,9		
Total		31	100,0		

Tabla 8: Antecedentes familiares en tíos de osteoporosis

**Antecedentes Familiares**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	24	77,4	77,4	77,4
	Sí	7	22,6	22,6	100,0
	Total	31	100,0	100,0	

Tabla 9: Antecedentes familiares de osteoporosis

No hubo asociación estadísticamente significativa cuando se comparó a cada variable (grado de parentela) con los resultados densitométricos.

Pero hubo asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares y el resultado de la densitometría cuando se los comparó mediante pruebas de Chi cuadrado ( $p < 0.05$ )

**Antecedentes personales de fracturas:**

8 pacientes tuvieron antecedentes personales de fractura de muñeca, 5 de ellos antes de los 30 años, relacionados con traumatismos por accidentes realizando tareas rurales. Los 3 restantes relacionados a osteoporosis, 2 eran mujeres y 1 varón.

**Fractura Muñeca**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	8	25,8	25,8	25,8
	No	23	74,2	74,2	100,0
	Total	31	100,0	100,0	

Tabla 10: Antecedentes personales de fractura de muñeca

Solo una persona tuvo una segunda fractura y una sola mujer tuvo fractura de cadera.

4 se definieron como poseedoras de una fractura vertebral o de cifosis dorsal.

**Fracturas vertebrales**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Sí	4	12,9	12,9	12,9
No	27	87,1	87,1	100,0
Total	31	100,0	100,0	

Tabla 11: Antecedentes personales de fracturas vertebrales

La prueba de Chi Cuadrado no demostró asociación estadísticamente significativa entre antecedentes personales de fracturas y resultados de la densitometría, probablemente debido al pequeño número de casos.

**Consumo de alcohol:**

20 de las 31 personas evaluadas beben alcohol, sin embargo todo son considerados alcoholistas de bajo riesgo, categorizados por las unidades de alcohol que consumen durante la semana. Con un rango de 1 a 18 Unidades por semana, con un promedio de 9.5 Unidades por semana.

**BEBEDOR**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	11	35,5	35,5	35,5
Sí	20	64,5	64,5	100,0
Total	31	100,0	100,0	

Tabla 12: Consumo de alcohol en la población de Pampa de Achala

No hubo relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y resultados de la densitometría ósea por prueba de Chi Cuadrado

### **Consumo de tabaco:**

10 de las 31 personas evaluadas son tabaquistas activos, 7 comenzaron antes de los 20 años. De los fumadores actuales solo 1 fuma más de 20 cigarrillos por día, 2 entre 10 y 20 y el resto menos de 10. 4 personas son ex fumadores.

**Fumador o no fumador**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Fumador	14	45,2	45,2	45,2
	No fumador	17	54,8	54,8	100,0
	Total	31	100,0	100,0	

Tabla 13: Consumo de tabaco en la Población de Pampa de Achala

No hubo relación estadísticamente significativa entre tabaquismo y resultados de la DMO.

### **Ejercicio físico:**

25 de las 31 personas evaluadas refirieron caminar, 12 varones y 13 mujeres.

Las mujeres caminaron 1.43 hs. por día, o 10.01 hs. por semana y los varones caminaron 1.53 hs. por día, o 10.71 hs. por semana

**Caminata**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	6	19,4	19,4	19,4
Sí	25	80,6	80,6	100,0
Total	31	100,0	100,0	

Tabla 14: Ejercicio físico, caminata en la Población de Pampa de Achala

No hubo relación estadísticamente significativa entre las personas que caminaban y las que no lo hacían y resultados de la DMO por prueba de Chi Cuadrado. Sin embargo, el coeficiente de Spearman asocia las horas de caminata con mejores resultados de densitometría en cadera para varones. (Ver tabla 24)

Según el sexo y la edad, caminan más los varones menores de 65 años, luego las mujeres menores de 65 años, seguidos por los varones mayores de 65 años y luego las mujeres de esa edad.

**Tabla de contingencia Caminata \* SEXOEDAD**

			SEXOEDAD				Total
			Varon menos 65	Varón 65+	Mujer menos 65	Mujer 65+	
Caminata	No	Recuento	0	3	1	2	6
		% de SEXOEDAD	,0%	37,5%	11,1%	28,6%	19,4%
	Sí	Recuento	7	5	8	5	25
		% de SEXOEDAD	100,0%	62,5%	88,9%	71,4%	80,6%
Total		Recuento	7	8	9	7	31
		% de SEXOEDAD	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 15: Ejercicio físico según edad y sexo en la Población de Pampa de Achala

### **Antecedentes ginecoobstétricos:**

Para las mujeres la edad de menarca promedio fue 13 años y de menopausia: 45 años.

13 de las 15 mujeres se embarazaron, el promedio de embarazos fue de 4 por mujer y a su vez 4 hijos por mujer.

5 de las 15 mujeres fueron hysterectomizadas.

10 de las 13 mujeres amamantaron un promedio de 2 meses, con un rango que va de 15 días a 8 meses.

No hubo relación estadísticamente significativa cuando se comparó a las mujeres según edad de la menopausia, lactancia, número de hijos con resultados de la densitometría ósea por prueba de Chi Cuadrado.

#### **Amamantó**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sí	10	32,3	66,7	71,4
	No	5	16,1	33,3	100,0
	Total	14	45,2	100,0	
Perdidos	No corresponde	16	51,6		
Total		31	100,0		

Tabla 16: Cantidad de Mujeres que amamantaron en Pampa de Achala

### **Composición corporal:**

El peso promedio para los varones fue de 69.38 kg. y para las mujeres 63.98 kg.; la talla promedio para los varones fue de 164,15 y para las mujeres 148,26 cm.

El IMC promedio es 25,88 para los varones y 29.21 para las mujeres.

7 de las 15 mujeres tuvieron sobrepeso definido por un IMC entre 25 y 29.9, 5 de las 15 mujeres presentaron obesidad definido por IMC mayor de 30, y solo 3 normales.

Definidos por el mismo índice 4 de los 16 varones con sobrepeso, 4 varones obesidad y 8 normales.

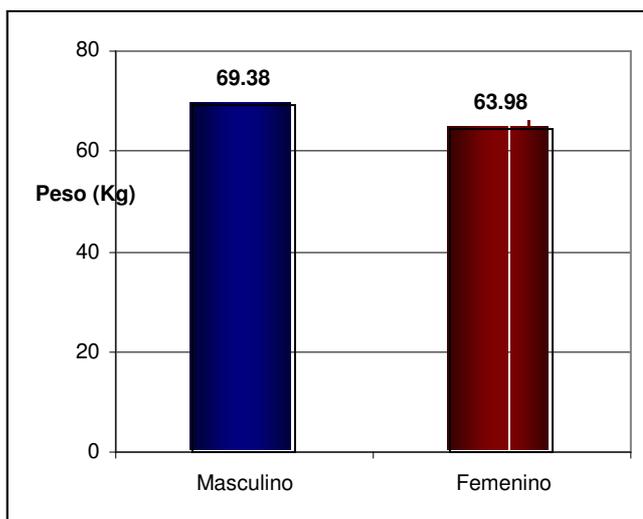


Fig. 10: Representación gráfica del peso del según sexo.

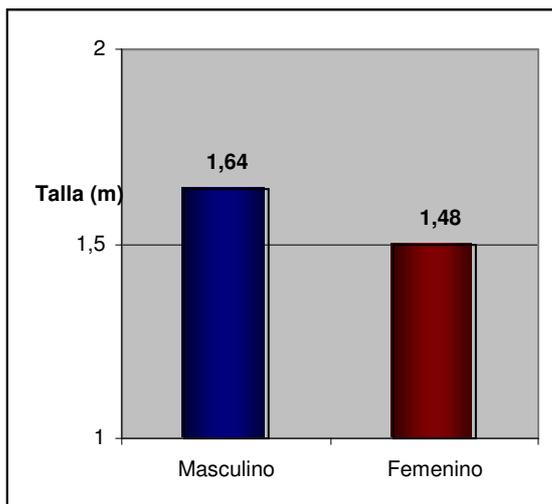


Figura 11: Representación gráfica de la talla según sexo

El coeficiente de Spearman muestra una tendencia a la correlación de mayor IMC con mejores densidades minerales óseas en densitometría de ambas regiones en mujeres pero más acentuado en columna lumbar (Ver tabla 24)

Con respecto a la relación cintura / cadera: 8/15 mujeres tuvieron una relación  $> 0.9$  y 3/16 varones tuvieron una relación  $> 1$

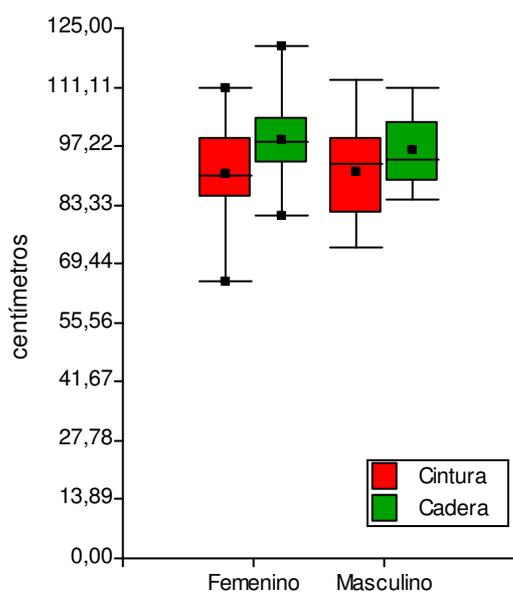


Figura 12: Representación gráfica de los perímetros de cintura y cadera de la población según sexo

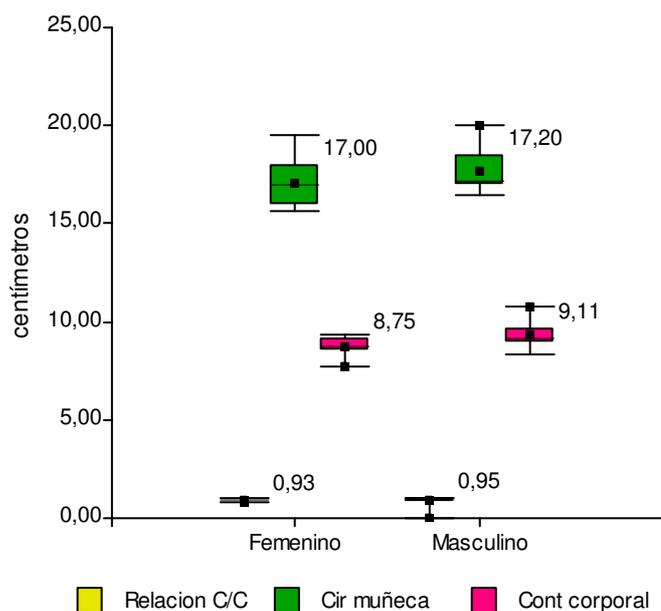


Figura 13: Representación gráfica de la relación cintura / cadera, circunferencia de muñeca y contorno corporal de la población según sexo.

10 de las 15 mujeres tuvieron una cintura mayor de 88 cm. y 2 de los 16 varones una cintura mayor de 102 cm.

Con respecto al contorno corporal todas las mujeres fueron grandes con una relación menor a 10.1; 13 de los 16 varones fueron definidos grandes con una relación menor a 9,6

### **Síntomas relacionados a osteoporosis:**

Cuando se les preguntó por la presencia de síntomas relacionados a la osteoporosis, 9 personas, 29,03%, se autodefinieron como poseedores de espalda encorvada, 16 personas, 51,61% presentaban lumbalgias frecuentemente, y 5 personas, 16,13 % presentaba pérdida de talla.

4 personas, 12.9% de la muestra presentaron fracturas por traumatismos de bajo impacto.

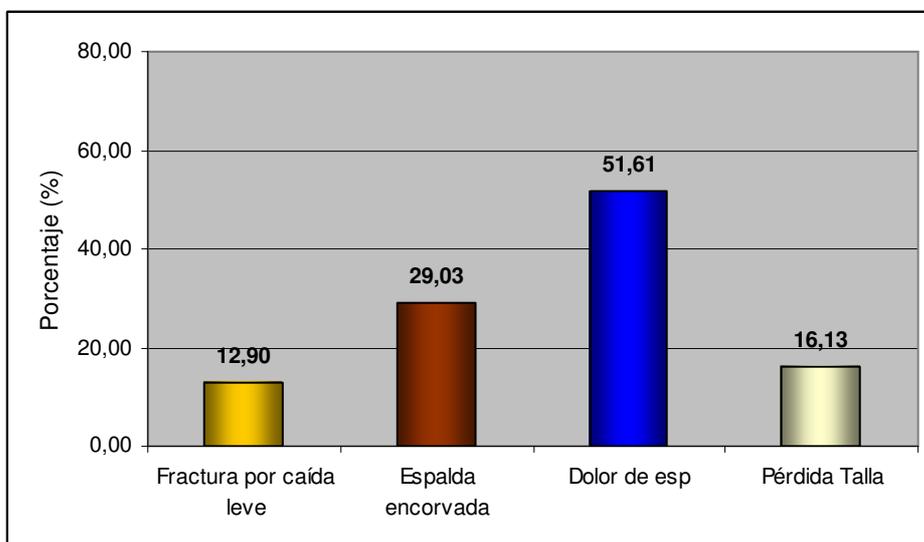


Fig. 14: Representación gráfica del porcentaje de pacientes con signos o síntomas de osteoporosis

**SINTOMA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Sin espalda encorvada ni pérdida de talla	21	67,7	67,7	67,7
	Espalda encorvada o Pérdida de talla	10	32,3	32,3	100,0
	Total	31	100,0	100,0	

Tabla 17: Pacientes que presentaron signos o síntomas de osteoporosis

Cuando se realizó el test de Chi cuadrado buscando asociación entre síntomas de osteoporosis y densitometría, al comparar pacientes con espalda encorvada y pérdida de talla, con resultados de densitometría ósea, hubo una tendencia pero no fue estadísticamente significativa por el número de casos. ( $p < 0.1$ )

**Laboratorio:**

El promedio de fosfatasa alcalina fue 265.64, aunque una determinación fue muy superior al valor normal, 899 U, si la excluyéramos el promedio sería: 244.53 U. Cabe destacar que la persona a la cual se le determinó esa fosfatasa alcalina alta, no tiene antecedentes ni clínica al interrogatorio, ni el examen físico, ni radiológico de enfermedad detectable con esa metodología.

El promedio de calcemia fue de 8.65 mg%, 12 pacientes presentaron calcio < de 8.5 mg%.

El promedio de fosfatemia fue de 4.04 mg%

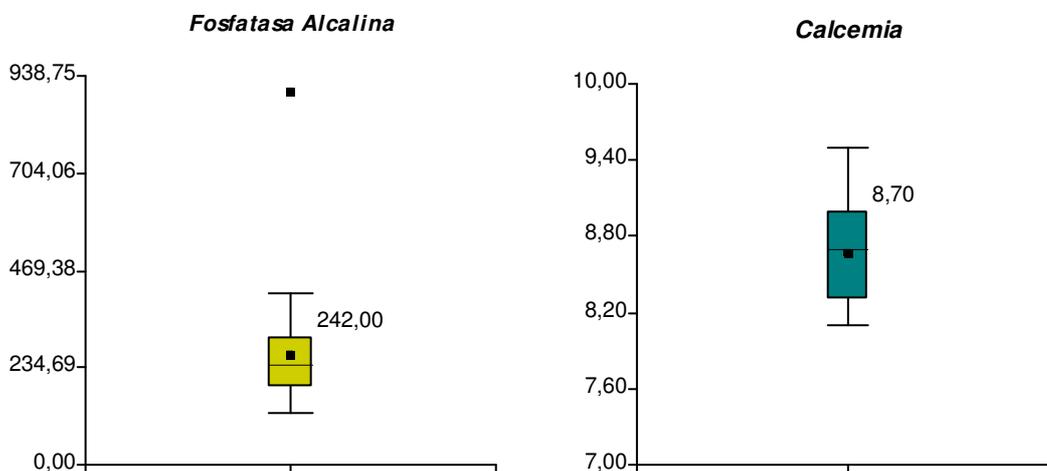


Fig. 15: Representación gráfica de los niveles de fosfatasa alcalina y calcemia en la muestra

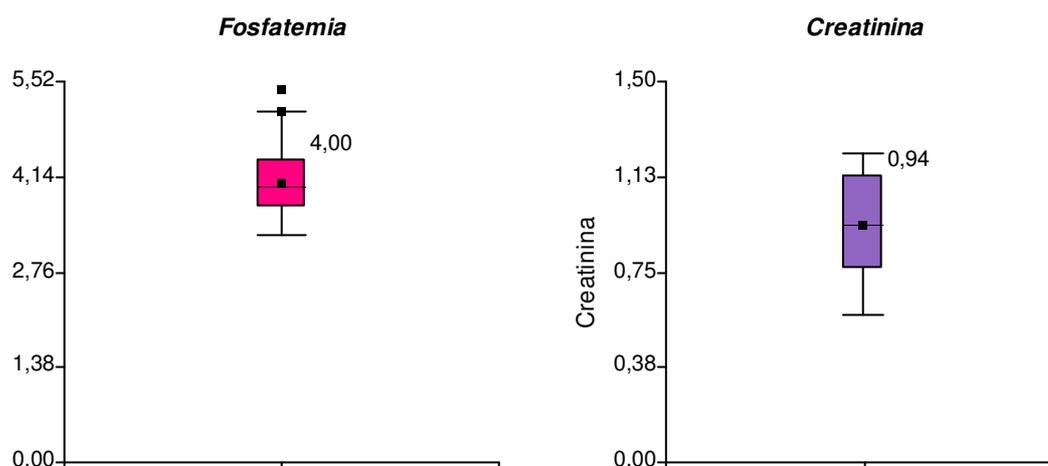


Fig. 16: Representación gráfica de los niveles de fosfatemia y creatinina en la muestra

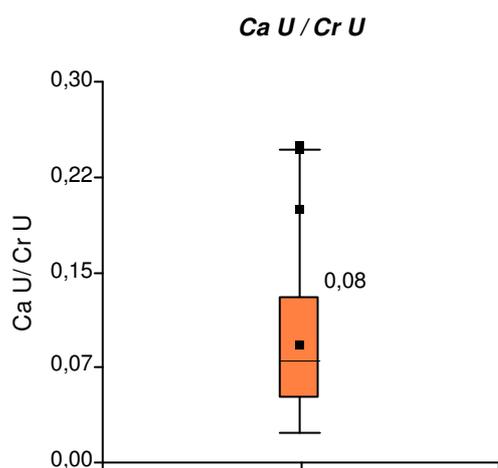


Fig 17: Representación gráfica de el cociente calcio / creatinina urinarios en la muestra

En la población de la Pampa de Achala solo dos de los 16 varones y ninguna mujer, tuvieron aumentado el B Crosslaps.

Es de destacar que ambos varones tenían densitometrías compatibles con osteoporosis, no hubo relación estadísticamente significativa con densitometría ósea por test de Chi Cuadrado.

Cuando se relacionó la calcemia con los resultados de la densitometría ósea se obtuvo significación estadística, a menor calcemia, peores resultados en la densitometría ósea, estadísticamente significativo por test de Chi Cuadrado ( $p < 0.05$ ).

No hubo asociación estadísticamente significativa con la fosfatemia

Los niveles de fosfatasa alcalina se relacionaron en forma estadísticamente significativa con la baja densidad mineral ósea por test de Chi Cuadrado ( $p < 0.01$ )

### **Vitamina D:**

Con respecto a la determinación de vitamina D, se tomaron muestras para todos los pacientes, sin embargo, en 7 pacientes no se pudo realizar la determinación por muestra insuficiente.

No se realizó nueva extracción porque los pacientes según resultados de encuesta para factores de riesgo y densitometría habían comenzado con tratamiento por razones éticas, ya que la determinación de Vitamina D se demoró por cuestiones de logística.

De 24 determinaciones de vitamina D, 8 de ellas (33% de la muestra) fueron menor a 20 ng / ml. 20 fueron menores a 30 ng. por ml, representando el 83% de la muestra.

Solamente 4 pacientes tuvieron determinaciones mayores a 30 ng por ml  
El promedio sérico de 25 hidroxivitamina D es de 24,54 ng / ml para nuestra muestra.

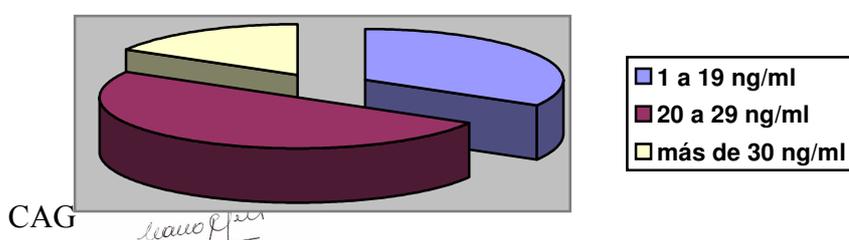


Fig. 18: Representación de los niveles de vitamina D encontrados en Pampa de Achala

Cuando se busca asociación entre disminución de la vitamina D en sangre y resultados de la densitometría ósea, si bien no se encuentra asociación significativa, existe una tendencia, a confirmar ampliando la muestra con mayor número de casos ( $p < 0.07$ )

### **Encuesta alimentaria. Consumo de calcio:**

La ingesta promedio de calcio por habitante es de 444 mg por día, el promedio para los varones fue de 411 mg por día y para las mujeres 479 mg en 24 hs.

Se encuestaron 16 varones, 12 de ellos, 75% de la muestra, presentaron ingesta deficiente de calcio, considerando suficiente más de 800 mg diarios, solo 4 (25%) presentaron ingesta suficiente.

De las 15 mujeres encuestadas, todas consumieron menos de 1.000 mg por día de calcio, presentando el 100% de la población ingesta deficiente.

### **INGESTA DE CALCIO**

SEXO MASCULINO	Número de encuestados	% DE LA POBLACIÓN
INGESTA DEFICIENTE Menos de 800 mg Ca	12	75%

INGESTAS SUFICIENTE Igual o más de 800mg Ca	4	25%

Tabla 18: Ingesta de calcio en varones de Pampa de Achala

SEXO FEMENINO	Número de encuestados	% DE LA POBLACIÓN
INGESTA DEFICIENTE Menos de 1000mg Ca	15	100%
INGESTAS SUFICIENTE Igual o más de 1000mg Ca	-	-

Tabla 19: Ingesta de calcio en mujeres de Pampa de Achala

El 80,6% de la población tiene un alto consumo de proteínas, el 25,8% de la población un alto consumo de bebidas colas (más de tres vasos por día), mientras que durante su juventud un 61,3% de la población refirió que tenía un adecuado consumo de productos lácteos, más de 3 vasos por día. El alto consumo de café, considerado como más de 3 tazas por día solo fue referido por un 3,2% de la población.

## CONSUMO DE PROTEÍNAS

	% POBLACION
ALTO CONSUMO DE PROTEÍNAS	80,6%

Tabla 20: Porcentaje de la muestra con alto consumo de proteínas.

### **CONSUMO DE BEBIDAS COLAS**

	% POBLACION
ALTO CONSUMO DE BEBIDAS COLAS (más de 3 vasos por día)	25,8%

Tabla 21: Porcentaje de la muestra con alto consumo de bebidas cola

### **CONSUMO DE PRODUCTOS LACTEOS EN ADOLESCENCIA Y JUVENTUD**

	% POBLACION
CONSUMO DE PROD. LACTEOS RECOMENDADOS (más de 3 vasos por día)	61,3%

Tabla 22: Porcentaje de la muestra con adecuado consumo de lácteos durante la adolescencia y juventud

### **CONSUMO DE CAFÉ**

	% POBLACION
ALTO CONSUMO DE CAFÉ (más de 3 tazas al día)	3,2%

Tabla 23: Porcentaje de la muestra con alto consumo de café

Finalmente, se utilizó un coeficiente de Spearman, que asoció el IMC en mujeres y la presencia de fracturas en ambos sexos con peores resultados densitométricos, las horas de caminatas se asociaron a mejores resultados de la densitometría, mientras que los valores de vitamina D solo se asociaron a mejores valores densitométricos en mujeres en región trocantérica.

Sexo	Localización Corporal	Diagnóstico densitométría	T Score (Valor Medio ± DE)	Individuos con la condición	
				FA	FR (%)
Masculino	Columna	Normal	0,01 ± 0,84	8	53,33
		Osteopenia	-1,57 ± 0,43	6	40,00
		Osteoporosis	-3,44 ± 0,00	1	0,00
	Cuello	Normal	-0,17 ± 0,61	8	53,33
		Osteopenia	-1,50 ± 0,64	6	40,00
		Osteoporosis	-2,66 ± 0,00	1	6,66
	Trocánter	Normal	0,46 ± 0,86	8	53,33
		Osteopenia	-1,10 ± 0,84	6	40,00
		Osteoporosis	-3,10 ± 0,00	1	6,66
Femenino	Columna	Normal	0,22 ± 0,82	5	31,25
		Osteopenia	-1,46 ± 0,31	6	37,50
		Osteoporosis	-3,65 ± 0,83	5	31,25
	Cuello	Normal	0,40 ± 0,48	8	50,00
		Osteopenia	-1,84 ± 0,47	4	25,00
		Osteoporosis	-2,91 ± 0,47	4	25,00
	Trocánter	Normal	0,90 ± 0,79	10	62,50
		Osteopenia	-1,70 ± 0,29	4	25,00
		Osteoporosis	-3,16 ± 0,27	2	12,50
Sexo	Localización Corporal	Correlación (Coeficiente Spearman)			

**“PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACIÓN RURAL DE MONTAÑA.”**

		IMC- valores densitometría	Fractura - valores densitometría	Lact mg/día - valores densitometría	Ca/día - valores densitometría	Total- valores densitometría	Hs de caminata - valores densitometría	Vitamina D - valores densitometría
Masculino	Columna	0,42	<b>0,66</b>	0,25	<b>0,59</b>	0,35	<b>0,62</b>	0,11
	Cuello	-0,10	<b>0,65</b>	0,30	0,24	<b>0,50</b>	<b>0,52</b>	-0,07
	Trocánter	-0,02	<b>0,66</b>	0,08	0,22	0,10	<b>0,58</b>	-0,12
Femenino	Columna	<b>0,55</b>	<b>0,58</b>	-0,04	-0,38	-0,09	<b>0,72</b>	0,17
	Cuello	<b>0,82</b>	<b>0,51</b>	-0,17	-0,21	-0,21	<b>0,52</b>	0,40
	Trocánter	<b>0,86</b>	0,39	-0,14	-0,32	-0,17	0,42	<b>0,51</b>

*\*Un coeficiente  $\geq 0,50$  indica asociación, el signo negativo representa un asociación inversa. Un valor=1 del Coeficiente de Spearman representa una fuerte asociación. Un valor=0 del Coeficiente de Spearman representa no asociación.*

Tabla 24: Coeficiente de Spearman

## **DISCUSIÓN**

La población tomada como universo es una población cerrada, pequeña, que tiene hábitos de vida fácilmente mensurables y con muy pocas posibilidades de tener influencias marcadas de otras zonas urbanas por la inaccesibilidad geográfica. Esta característica desde el punto de vista epidemiológico es muy importante porque nos brinda la oportunidad de poder actuar y medir las consecuencias de nuestras acciones dentro de este grupo.

Nunca antes en esta población se había estudiado el metabolismo fosfocálcico ni la densidad mineral ósea, tampoco se habían valorado los factores de riesgo para osteoporosis.

### **PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS POR DENSITOMETRÍA.**

De las densitometrías estudiadas, surge que para columna lumbar, 19% presentaron valores de  $<-2.5$  DS, correspondientes a osteoporosis, 29% de la muestra osteopenia, lo cual en total suma 48% de personas con baja densidad mineral ósea en columna lumbar, de los cuales 62% eran mujeres. El 25% de la muestra presentó osteopenia para cadera y 19% osteoporosis, en total 44% tuvieron baja masa ósea para cadera total, 50 % de los mismos fueron mujeres.

El análisis de los resultados de un estudio epidemiológico sobre masa ósea y su comparación con otros estudios se ven especialmente dificultados por las distintas metodologías empleadas en éstos, y muy especialmente por las diferentes técnicas usadas. Además, son pocos los estudios realizados mediante absorciometría de rayos X de doble energía que utilicen la metodología propia de los análisis epidemiológicos, y aun así la comparación entre ellos resulta difícil por la utilización de distintos aparatos, con diferentes algoritmos para el cálculo de la DMO.

Díaz Curiel et al. realizó una determinación densitométrica a 1.305 mujeres de todo el Estado español con edades de 20 a 80 años, encontró una prevalencia de osteoporosis en mayores de 50 años del 22,8 % en columna lumbar y del 9,1 % en cuello femoral. Un 26,07% de las mujeres mayores de 50 años tiene osteoporosis en columna lumbar o cuello femoral. (142)

En el estudio de Díaz Curiel la prevalencia de osteoporosis densitométrica de columna lumbar se incrementa de forma progresiva a partir de los 45 años, pasando del 4,31% en el grupo de 45 a 49 años, al 9,09% en el grupo de 50 a 59 años, al 24,29% en el de 60 a 69 años y al 40,0% en el de 70 a 79 años. La prevalencia global, fue del 11,12%. Estas cifras son ligeramente más elevadas que las comunicadas por Melton en las mujeres de Rochester (Minnesota), quien reporta 7,6% en el grupo de 50-59 años, 11,8% en el grupo de 60-69 años y 25% en el de 70-79 años. (142)

Este mismo autor español también describe que la prevalencia de osteoporosis por densitometría en el cuello del fémur es insignificante hasta los 50 años, incrementándose al 1,3% en el grupo de 50 a 59 años, al 5,71% en el de 60 a 69 años y al 24,24% en el de 70 a 79 años. La prevalencia global es del 4,29%. La prevalencia en mujeres mayores de 50 años es del 9,1%. Esta cifra es inferior a la referida por Looker (358) y colaboradores en la población blanca americana (20% en la población global mayor de 50 años) y por Kanis (293) y colaboradores en la de Inglaterra y Gales (22,5% en la población mayor de 50 años).

En el estudio NANHES III, 1988-1994, (the third National Health and Nutrition Examination Survey) (358,260,361) se estimó que la prevalencia de baja densidad mineral ósea en mujeres mayores de 50 años para cadera es del 13 al 18% para osteoporosis, y del 37 al 50 % para osteopenia, mientras que para los hombres la cifra dependió del valor de corte de la densitometría, si se toma el valor para sexo masculino, 3-6% tiene osteoporosis y 28 a 47% tienen osteopenia; si se basan en valores de corte para mujeres, 1-4% tienen osteoporosis y 15 al 33% osteopenia. La mayoría de los adultos de este estudio

que tuvieron osteoporosis son mujeres, sin embargo depende del valor de corte usado, el número de hombres puede ser sustancial, estos datos coinciden con un estudio posterior de Siris et al. (554)

Finalmente, en el estudio NANHES III la densidad mineral ósea varía con la raza y la etnicidad. La disminución de la densidad ósea fue más común en mujeres blancas no hispánicas (17% con osteoporosis y 42% con osteopenia en cadera), intermedia entre mujeres mexicanas (12% con osteoporosis y 37% con osteopenia) y menos común entre mujeres negras no hispánicas (8% con osteoporosis y 28% con osteopenia. (361)

En estudios que usan los criterios de la Organización Mundial de la Salud, en América Latina se reportan un 12 a 18 % de mujeres mayores de 50 años con osteoporosis vertebral y un 8 a 22% con osteoporosis de fémur proximal. (406)

En América Latina, según Morales-Torres (406), la prevalencia de osteopenia vertebral en mujeres mayores de 50 años varía entre 45.5% a 49.7% y la osteoporosis vertebral varía desde 12.1 a 17.6% mientras la prevalencia de osteopenia de cuello femoral varía desde 46 a 57.2% y la de osteoporosis de 7.9 a 22%.

Sergio Zúñiga - González (650) estudió 410 pacientes, en una muestra de población femenina del noreste de México de 55 a 85 años se encontró osteoporosis en 32%, osteopenia en 49% y sólo 19% de las pacientes tenían una densidad ósea normal. Estos resultados concuerdan con diversos reportes para la población blanca de Estados Unidos, y sin embargo resultan mayores comparándolos con la población México-americana, en quienes se reporta una prevalencia de osteoporosis de 16% y osteopenia de 36%. (396, 358, 130, 14, 11, 63)

En Chile, la prevalencia se ha estimado en alrededor de 22% (11, 12, 13). Además un estudio realizado en un grupo de mujeres mapuches sanas,

postmenopáusicas y sin tratamiento de sustitución hormonal ni suplemento de calcio, demostró que 83,2% de ellas tenía osteopenia u osteoporosis en columna o cadera, mientras que sólo 16,8% presentaba una masa ósea normal (480). Este resultado ubica a las mujeres mapuches dentro de las poblaciones que presentan mayor osteopenia y osteoporosis en el mundo. Aunque la prevalencia de fracturas en este grupo étnico es desconocida, estos resultados permiten plantear que podría ser un grupo de mayor vulnerabilidad para desarrollar fracturas.

Al considerar solo la presencia de osteoporosis, resulta llamativo que ésta se encontró principalmente en columna en 56,8% de las mujeres mapuches chilenas, lo que contrasta con sólo 7,4% en cadera (480). Eso último difiere claramente con el 22% de osteoporosis en cadera publicado por Arriagada para una población de similares características de Santiago. Una información concordante con la referente a nativos chilenos, fue comunicada por Spindler, quien estudió un grupo de nativos argentinos, cuya masa ósea en cadera era mayor que la de los argentinos no nativos (571). Esta similitud entre mapuches y nativos argentinos pudiera explicarse por semejanza genética o por estilos de vida parecidos.

En una población rural de Tailandia, la prevalencia de osteoporosis (definida como una DMO  $< o = -2.5$ ) fue de 33% en cuello femoral, 42% en columna lumbar y 35% en radio distal, descrita por Pongchaiyakul (481).

Filip RS (170), describe al este de Polonia, que la prevalencia de osteoporosis en mujeres mayores de 55 años fue observada en 18,5% y la osteopenia en un 40,7%, estudiando solo columna lumbar, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la densidad mineral ósea entre poblaciones urbanas y rurales, tampoco entre granjeros o campesinos y otras ocupaciones y los valores medios de densitometría en esa población de Polonia fue similar a los encontrados en Norte América y el Norte de Europa.

En conclusión luego de analizar los resultados de los trabajos descritos, si tomáramos solo las mujeres de nuestra muestra, y las comparáramos con los

otros estudios, tenemos un porcentaje de densitometrías correspondientes a osteoporosis de columna lumbar mayor que España y Polonia, menor que el 56,8% descrito para los mapuches chilenos y que en Tailandia para una población rural (42%).

Con respecto a la cadera, nuestras cifras para osteoporosis (26%) son superiores a casi todos los estudios, España, Estados Unidos, Gales, indios mapuches chilenos, población indígena de Tafí del Valle, Tucumán, Argentina. Solo la población rural de Tailandia supera (33%) a la población rural de la Pampa de Achala.

Muy pocos estudios de prevalencia tomaron hombres para realizarles estudios densitométricos. Es estudio NANHES III determinó describiendo osteoporosis en cadera para varones, cifras distintas según el valor de corte se tomara igual que para mujeres (3-6%) o para varones (1-4%), en nuestro estudio, 12,5% de los varones tienen densitometría < a 2.5 DS en cadera, tomando el mismo valor de corte que para mujeres.

Se han descrito influencias del medio ambiente temprano para explicar la aparición posterior de osteoporosis en la población, lo descrito a continuación, puede ayudar a entender la prevalencia de osteoporosis en las distintas poblaciones. La masa ósea de un individuo durante las etapas tardías de la vida dependen más del crecimiento y mineralización del esqueleto durante las dos primeras décadas de la vida y de las pérdidas subsiguientes de hueso, la cual comienza durante la cuarta década. La importante variación en el pico de masa ósea encontrado en la población general no puede ser explicada por factores genéticos conocidos (493) o por los determinantes ambientales de la niñez tales como la dieta y el ejercicio.

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que en parte de esta variación residual podría ser explicada por patrones de crecimiento en la infancia (96, 98). Los mecanismos subyacentes se cree que son los que programan un rango de sistemas endocrinos y metabólicos que controlan la trayectoria de

crecimiento del esqueleto durante la niñez y la adolescencia. “Programan” es el término usado para los cambios persistentes en estructura y función causados por estímulos ambientales actuando durante períodos críticos del desarrollo temprano. Es conocido que el esqueleto humano puede ser programado por una nutrición inadecuada. El raquitismo ha sido tomado como ejemplo a largo plazo de deficiencia de nutrición en etapas tempranas de la vida, conduciendo a cambios estructurales persistentes. Lo nuevo es la realización que algunas memorias del cuerpo de desnutrición temprana se transformen en patología y determinante de enfermedad en la vida adulta. Hay nueva evidencia acumulada que la programación intrauterina contribuye al riesgo de osteoporosis en la vida posterior.

La primera evidencia longitudinal que soporta esta hipótesis puede venir del estudio de 153 mujeres nacidas en Bath, Reino Unido, quienes fueron seguidas hasta una edad de 21 años. (96). Hay relaciones estadísticamente significativas entre el peso al año de edad y el contenido mineral óseo (CMO) a los 21 años; las relaciones fueron independientes del IMC, dieta y estilo de vida. Hallazgos similares fueron demostrados en niños y niñas suizos de 15 años, y las relaciones encontradas persistieron en hombres y mujeres de 63 y 73 años (148). Estas relaciones persistieron luego del ajuste de marcadores genéticos de riesgo para osteoporosis conocidos, tales como polimorfismos del receptor de la vitamina D (300) y para colágeno IA1, y luego del ajuste para estilo de vida adulto. Se han publicado recientemente más detalles acerca de las interacciones entre polimorfismos en el gen para el receptor de la vitamina D, el peso al nacimiento, y la densidad mineral ósea. (135)

La relación entre DMO de columna lumbar y genotipo VDR varía de acuerdo al peso de nacimiento. Entre los individuos en el más bajo tercio de peso al nacimiento, la DMO de columna lumbar fue más baja que en aquellos con genotipo “bb” luego del ajuste por edad, sexo y peso basal. En contraste, la DMO de la columna se incrementó en individuos del mismo genotipo quienes estuvieron en el tercio más alto de peso al nacimiento. Estos resultados

sugieren que las influencias genéticas sobre el tamaño del hueso adulto y la densidad mineral pueden ser modificadas por mala nutrición en útero.

El mejor mecanismo candidato a explicar estas asociaciones es la alteración de mecanismos endocrinos durante períodos críticos del desarrollo temprano, con las vías comenzando con el factor de crecimiento tipo insulina like 1, el eje hipotálamo pituitario adrenal o el eje hormona paratifoidea – vitamina D. Se han demostrado relaciones entre hormona de crecimiento circulante y niveles de cortisol en la adultez y parámetros de crecimiento precoz. (134, 162)

La programación para osteoporosis también fue demostrada en un estudio de 144 neonatos nacidos de madres que habían sido caracterizadas a las 18 y 28 semanas de gestación para su antropometría, actividad física y nutrición. El tabaquismo materno y la nutrición materna estuvieron inversamente asociados con contenido mineral óseo neonatal (200) sugiriendo que los nutrientes maternos y composición corporal son capaces de modificar el suplemento de nutrientes y subsecuentemente la mineralización ósea.

Recientemente están disponibles datos que asocian la tasa de crecimiento en niños con posterior riesgo de fractura de cadera. Los estudios de una única cohorte finlandesa en la cual los nacimientos y la tasa de crecimientos fueron asociados a registros posteriores al alta hospitalaria, indican que los predictores de fractura de cadera fueron: la talla materna alta y una baja tasa de crecimiento en niños (talla  $p = 0.006$ ; peso  $p = 0.01$ ). Los efectos de la talla materna y la tasa de crecimiento del niño fueron estadísticamente independientes de las otras variables, y continuaron siendo significativas luego de ajustarlas por el estado socioeconómico. Más importante, fue que el riesgo de fractura de cadera también fue elevado entre bebés de escasa talla. Además, fue observado que los sujetos con fractura fueron de menor talla al nacimiento, pero de la talla promedio a los 7 años, sugiriendo que el riesgo de fractura de cadera es particularmente elevado entre niños en quienes el crecimiento y el desarrollo del esqueleto está forzado antes que la capacidad

de mineralización, un fenómeno el cual está acelerado durante el crecimiento puberal. (97, 628)

Sin lugar a dudas son necesarios más estudios epidemiológicos que tengan en cuenta el crecimiento y desarrollo en etapas tempranas de la vida.

## **DIFERENCIAS EPIDEMIOLÓGICAS ENTRE POBLACIONES RURALES Y URBANAS**

Sanders y colaboradores plantean que las comunidades urbanas y rurales difieren en la incidencia de varias enfermedades incluyendo cardiopatía isquémica (548) y algunos cánceres. (536, 259)

Las diferencias en porcentajes de fractura de cadera han sido reportadas entre comunidades de Escandinavia y América del Norte, la mayoría (434, 366, 371, 387, 290, 161) pero no todos los estudios (275), refieren menor porcentaje de fractura de cadera en comunidades rurales.

Incrementos de fracturas de cadera en Hong Kong y otras partes de Asia han sido atribuidos al incremento de la urbanización (334, 531).

En un estudio noruego, se realizaron densitometrías de antebrazo en zonas rurales y urbanas, y se encontró que las Densitometrías óseas fueron más bajas en Oslo y otras ciudades noruegas comparadas con áreas rurales, lo cual podría explicar diferencias en la incidencia de fracturas en Noruega. En mujeres, algunas de estas diferencias en la DMO podrían ser explicadas por un IMC mayor en las poblaciones rurales. Esto contrasta con lo encontrado en nuestro estudio (398)

Sanders (531), en Australia, cuando compara Geelongs que es la tercera ciudad en importancia no capital con zona rural, reporta que el porcentaje total

de fracturas, ajustado por edad y sexo, fue 15% más bajo en la población rural que en la urbana. El porcentaje de fracturas en la población rural fue también aparente para fracturas pélvicas. El porcentaje de fracturas rural fue 32% más bajo que el urbano para fractura de cadera, 45% más bajo para fracturas pélvicas y 18% más bajo para fracturas de columna, Colles, humeral y pélvicas agrupadas. En contraste, cuando otros sitios menos comunes de fractura fueron agrupados, el porcentaje de fractura rural fue 10% más alto que aquellos en la población urbana.

Esta tendencia de menor tasa de fractura en los sitios asociados con osteoporosis no había sido reportada previamente aunque pocos estudios han comparado las tasas de fracturas rurales y urbanas en otro sitio distinto a cadera. Melton y col reportaron tasas de fractura 13% más bajas en las zonas que rodean Olmestee County comparadas con la región urbana de Rochester pero las diferencias sitio específico no fueron estadísticamente significativas (387).

Jonsson y col informan una prevalencia de fracturas auto reportadas en ancianos rurales comparados con urbanos, sin embargo el sitio específico de fracturas no fue determinado (289).

Los hallazgos del grupo australiano de 32% menor tasa de fractura entre residentes rurales es consistente con otros estudios. Se han informado diferencias de 1.2 veces a 1.6 veces entre poblaciones rurales y urbanas en el noreste y centro de Noruega, noreste de Suiza y Omeastead County en América del Norte (366, 371, 161, 290, 289, 545, 173).

Esto puede sugerir que las tasas más altas de actividad física en ocupaciones agrícolas contribuyen a diferencias en porcentaje de fracturas de cadera rurales y urbanas. (173, 545, 371) En el estudio australiano, hubo una diferencia importante en el porcentaje de fracturas de cadera entre hombres y mujeres, la diferencia en hombres fue 40% menos para comunidades rurales

que urbanas y para mujeres 18% menor en comunidades rurales que urbanas. Esto podría coincidir con lo observado por Spindler en nativos argentinos que a nivel femoral tenían mayor Densidad Mineral Ósea y esto fue atribuido a la actividad física y probablemente a la genética.

Como describíamos previamente, la comunidad rural de montaña de Pampa de Achala presenta mayor porcentaje de densitometrías con baja masa ósea que poblaciones urbanas de España, Estados Unidos e Inglaterra, y menor porcentaje de densitometrías compatibles con osteoporosis que otras poblaciones rurales, como chilenas y tailandesas. Sería interesante realizar estudios de mayor envergadura, comparando no sólo la presencia de fracturas sino también la densitometría ósea en poblaciones rurales y urbanas, para determinar cuáles son las causas de las diferencias descritas en la presencia de fracturas. Sería interesante realizar también comparaciones con lo que ocurre en la columna lumbar, donde gran parte de las fracturas son asintomáticas y aparentemente no tendría efecto al menos para aumentar la masa ósea el ejercicio físico. Según los datos expuestos, es contradictorio que haya más fracturas en comunidades urbanas que rurales, son necesarios más estudios epidemiológicos para aclarar este punto. Probablemente entren en juego factores relacionados con la actividad física y la herencia fundamentalmente.

## **FRACTURAS VERTEBRALES**

Las vértebras constituyen la localización más frecuente de las fracturas relacionadas con disminución de la masa ósea. Las fracturas pueden localizarse en una o varias vértebras. Existen dos zonas de localización preferente, hacia D9 y hacia D12-L1

El estudio de la epidemiología de las fracturas vertebrales ha sido difícil por dos razones. La primera es que hay una proporción de fracturas vertebrales asintomática (solamente alrededor de un tercio necesita atención médica), y se

necesitaría un estudio radiográfico de la población general para estimar prevalencia. Además, ha sido dificultoso adquirir un consenso para la definición de deformidades vertebrales radiológicas de región toracolumbar. (102)

Las técnicas visuales morfométricas y semicuantitativas han evolucionado para su uso en grandes estudios epidemiológicos, y el uso de estas técnicas ha mejorado nuestra comprensión sobre la epidemiología, prevalencia e incidencia de deformidades.

Se realizó la búsqueda de fracturas vertebrales por radiografías de columna lumbar y dorsal, 10 personas presentaron fracturas vertebrales radiológicas, representando el 32% de la muestra, 5 mujeres y 5 varones.

Es llamativo que de las 10 personas que demostraron fracturas vertebrales en sus radiografías, solamente 2 contestaron poseerlas en el cuestionario. Por consiguiente, en la población de la Pampa de Achala, ninguna fractura vertebral necesitó internación y solamente 6 personas de las que se identificaron fracturas radiológicas, refirieron dolor de espalda o lumbar, o sea que el 40% fueron asintomáticas, lo cual coincide con la literatura.

Mediante una encuesta y examen físico se determinó si los pacientes tenían cifosis exagerada u antecedentes de dolor de espalda o fractura vertebral.

Cuando se les preguntó por la presencia de síntomas relacionados a la osteoporosis, 9 personas, 29,03%, se autodefinieron como poseedores de espalda encorvada, 16 personas, 51,61% presentaban lumbalgias frecuentemente, y 5 personas, 16,13 % presentaba pérdida de talla.

4 personas, 12.9% de la muestra presentaron fracturas por traumatismos de bajo impacto.

Cuando se realizó el test de Chi cuadrado buscando asociación entre síntomas de osteoporosis y densitometría, al comparar pacientes con espalda

encorvada y pérdida de talla, con resultados de densitometría ósea, hubo una tendencia pero no fue estadísticamente significativa por el número de casos. ( $p < 0.1$ ). Para este análisis fue necesario descartar la variable dolor de espalda, ya que en esta comunidad rural de montaña la mayoría de los habitantes habitualmente realizan tareas de esfuerzo importante tanto los hombres con el ganado y otras actividades rurales como las mujeres hachando leña y acarreando agua desde lugares lejanos.

Cooper refiere que solamente un tercio de todas las deformidades vertebrales encontradas en radiografías requieren atención médica y menos que el 10% necesitan admisión hospitalaria (100). Este dato coincide con lo referido por los pacientes en la encuesta, no sabían si tenían fracturas vertebrales y coincide con nuestra experiencia asistencial de 15 años en esta población.

Solamente un cuarto de las fracturas vertebrales son consecuencias de caídas, y la mayoría son producidas por actividades de la rutina diaria tales como agacharse o levantar objetos livianos, lo cual también coincide con lo encontrado en nuestra población.

El estudio epidemiológico EPIDOS ha estimado la prevalencia de fracturas vertebrales en un 19% entre mujeres de 75 a 79 años, 21,9% entre aquellas de 80 a 84 años, el 41,4% entre aquellas de más de 85 años; estos datos están ampliamente de acuerdo con los estimados para otras poblaciones (206, 137), sin embargo, si tomamos nuestra población de la Pampa de Achala de ambos sexos, el porcentaje de fracturas vertebrales encontradas es mayor, 32%, si tomamos solo el sexo femenino, el 33% de la muestra tenía fractura vertebral.

Hay escasa información sobre la prevalencia de fracturas vertebrales en la región de América Latina. Varios estudios se han conducido sobre la prevalencia de fracturas vertebrales en Estados Unidos y Canadá (122, 273, 391).

En estos estudios las mujeres mejicanas demostraron tener una menor prevalencia de fracturas vertebrales comparadas con las mujeres americanas caucásicas. (29)

Un estudio completado recientemente basado en la comunidad, incluyendo 400 mujeres en Puebla, Méjico, demostró la prevalencia de fracturas vertebrales de 19,35% en mujeres mayores de 50 años. La prevalencia va desde 8,3% desde los 50 a los 59 años al 37,9% en las personas mayores de 80 años. (88, 406))

Estas cifras también son menores a las encontradas en la población de Pampa de Achala.

En el estudio EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) que incluyó 15.570 hombres y mujeres entre 50 y 59 años de edad de una población registrada en 36 países, se encontró una prevalencia de deformidades vertebrales definidas morfométricamente de 12% (437). La prevalencia se incrementa en ambos sexos con la edad, pero la curva fue mayor en mujeres. Hay una variación importante observada entre países, con los más altos porcentajes en países escandinavos. Algunas de estas variaciones pueden explicarse por las diferencias entre niveles de actividad física e IMC. Se identificaron fuertes asociaciones entre la prevalencia de deformidades vertebrales y la prevalencia de dolores de espalda y pérdida de altura (270). En nuestro estudio, de 5 pacientes que refirieron pérdida de talla, 4 presentaron fracturas vertebrales radiológicas.

Hay un exceso de mortalidad ( $P < 0.05$ ) mayor de 5 años luego de una fractura vertebral clínica en hombres y mujeres. (621, 628)

## **FACTORES DE RIESGO**

Varios estudios han tratado de identificar factores de riesgo para la osteoporosis con la finalidad de controlarlos y mejorar la calidad de vida de las poblaciones, Siris, identificó como factores de menor riesgo de osteoporosis: Índice de Masa Corporal > 23 kg/m<sup>2</sup>, uso de TRH, uso de diuréticos y consumo de alcohol (1 a 6 bebidas por semana). A continuación se describen y discuten los factores de riesgo evaluados en la población de Pampa de Achala. (554)

### **Antecedentes familiares y conceptos sobre genética:**

En nuestro estudio, hubo asociación estadísticamente significativa entre los antecedentes familiares y el resultado de la densitometría cuando se los comparó mediante pruebas de Chi cuadrado ( $p < 0.05$ ), pero debido al número reducido de casos, no alcanzó diferencia significativa cuando se comparó solo los que tenían antecedentes maternos con la densitometría.

Danielson, demostró, comparando densitometría de madres e hijas, que la densidad ósea materna y el ultrasonido del calcáneo son predictores independientes entre hijas, reforzando la importancia de la prevención y la intervención temprana entre mujeres con historia familiar positiva de osteoporosis.

En el estudio de Danielson, se estudió el parecido de densitometría de calcáneo en 207 pares de madres e hijas, concluyeron que el peso, la talla y la composición corporal eran las únicas variables parecidas entre madres e hijas, no así el estilo de vida (121).

Coincidiendo con nuestros hallazgos, Cohen refiere que un factor de riesgo útil en la evaluación del paciente es la historia familiar de fracturas osteoporóticas. (89, 143) También Díaz, describe que los hombres con historia

de fracturas osteoporóticas maternas, pero no paternas, tendrían 1.5 veces más riesgo relativo de fractura (143)

De la Vega y col en Argentina (128), demuestra que las hijas premenopáusicas de madres posmenopáusicas con osteoporosis tienen significativamente menor DMO en columna lumbar que aquellas.

Jones (286) en Australia estudia 291 pares de madres y niños con densitometría y refiere que la osteopenia materna se relacionó con reducciones en la masa ósea de todos los sitios en los niños y concluyen que confirman la heredabilidad de la masa ósea a niños prepúberes y que es sexo y posiblemente sitio específico, con lo que proponen que el rastreo de las madres podría hacer posible identificar niños prepúberes con alto riesgo de osteoporosis en su vida adulta

Seeman (543) y col compara 32 mujeres premenopáusicas con sus 25 madres posmenopáusicas y a diferencia del trabajo de De la Vega en Argentina, las madres con osteoporosis presentaban fracturas y no evaluaron factores confundidores.

Las descripciones clínicas han sostenido un componente familiar en osteoporosis. Las hijas de madres osteoporóticas regularmente requieren atención para tratar de evitar la suerte de sus madres, tías y abuelas. Los estudios familiares y de gemelos han definido una fuerte asociación del efecto de factores genéticos heredados. De estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos estos factores genéticos han explicado más del 80% en la variación en la densidad mineral ósea. Hallazgos similares en familias y estudios de hermanos demostraron la importancia de factores familiares. De esta manera, la historia familiar puede ayudar a identificar los individuos a los cuales debería aconsejarse acerca de una potencial pérdida ósea en la menopausia o en otros momentos, por ejemplo, relacionado al uso de corticoides. Similarmente, la historia familiar puede ayudarnos a solicitar densitometría a los familiares en grupo de alto riesgo.

Estudios recientes indican que los factores genéticos modulan el remodelado óseo, lo cual afecta la masa ósea. Aquellos con alto remodelado óseo están más predispuestos a adquirir y mantener baja masa ósea. Se están realizando investigaciones para descubrir los mecanismos de estos efectos. La comprensión de estos mecanismos puede abrir nuevos caminos para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.

La presencia de una historia familiar fuerte, no debería generar la sensación de inevitabilidad, sino debería proveer aún mayores ímpetus para considerar e implementar posibles medidas preventivas.

Para investigar las causas que producen baja masa ósea o fractura, se han estudiado las mutaciones en los genes que codifican proteínas matrices del esqueleto, señalización de células óseas, o elementos del eje que regula el calcio. Algunos de éstos son desórdenes genéticos muy raros que incluyen la osteogénesis imperfecta, la deficiencia de aromatasa y mutaciones en el receptor de estrógenos. Varios polimorfismos genéticos que son candidatos han sido estudiados en mujeres incluyendo el receptor de la vitamina D, el colágeno tipo I, el factor de crecimiento transformante y el receptor de estrógenos, pero la importancia de tales polimorfismos no ha sido confirmada aún en hombres. (578, 640, 383, 202, 59)

Se han realizado varios exámenes de los enlaces del genoma ampliado para identificar loci que regulen la densidad mineral ósea. Se han usado una variedad de diseños para estudios, incluyendo análisis de familias con una historia de osteoporosis, familias o hermanos tomados de la población normal, quienes tienen distintos valores de densidad mineral ósea. Los loci con rasgos cuantitativos (QTL) más importantes identificados por el examen de enlaces del genoma ampliado para densidad mineral ósea son varios. Pocos de los QTL identificados por este método cumplen criterios para significancia y hubo limitada replicación del QTL entre diferentes estudios. Además, un solo gen que regula la susceptibilidad a osteoporosis ha sido identificado por este

método: el gen BMP2, el cual codifica la proteína 2 morfogénica ósea, un importante regulador de la diferenciación osteoblástica (582). Algunos hallazgos importantes han emergido de estos estudios, sin embargo, incluyendo la realización de que los QTL para regulación de la densidad mineral ósea difieren en distintos sitios esqueléticos, son género específicos y pueden también ser específicos para grupos étnicos. (292, 297, 494)

La falta de replicación entre estudios puede simplemente reflejar el hecho de que genes que regulan la densidad mineral ósea pueden diferir en poblaciones distintas o que los genes predisponen a osteoporosis tienen efectos modestos, lo cual hace difícil detectar por análisis de enlaces convencionales. Algunos avances técnicos que están en desarrollo, permitirán identificar genes con efectos modestos en el futuro (532). También es posible que los metaanálisis del examen del genoma ampliado puedan revelar QTL significativos que no han sido detectados por estudios individuales (174).

Ampliando los conceptos vertidos previamente, Morrison y col (408) en un estudio australiano, encontraron correlación entre un alelo específico del gen para el receptor de la vitamina D, definido por la variación de un solo nucleótido (polimorfismo), y baja densidad mineral ósea.

El gen receptor de la vitamina D (RVD) fue el primer gen candidato a ser estudiado en el campo de la osteoporosis, y la mayor atención se focalizó en los polimorfismos situados en el flanco 3# del RVD reconocido por la restricción de enzimas BsmI, ApaI, y TaqI. Un reciente metaanálisis determinó que hay evidencia de la asociación de densidad mineral ósea de la columna y los alelos de este sitio, equivalente aproximadamente a 0.15 Unidades de Z – score entre el genotipo BB y los otros genotipos (598). No hubo asociación con la densidad mineral ósea del cuello femoral. Este metaanálisis no incluyó todos los estudios disponibles, sin embargo, una omisión importante fue el estudio Róterdam, en el cual más de 1.700 personas fueron estudiadas para polimorfismos de RVD. (612)

Está probado que es difícil reproducir estos resultados en otras poblaciones y grupos de pacientes. Sin embargo, la evidencia de causa genética de osteoporosis tomó mayor fuerza por el hallazgo de baja densidad mineral ósea y fracturas vertebrales osteoporóticas están asociadas con un polimorfismo en una secuencia de DNA en el gen COLIA1 (208)

El gen COLIA 1 que codifica la cadena alfa 1 del colágeno tipo 1 es un candidato funcional importante para la patogénesis de osteoporosis porque el colágeno tipo 1 es una proteína mayor del hueso. La secuencia polimórfica en el gen COLIA1 liga un factor de transcripción y entonces, variaciones en la secuencia pueden alterar la síntesis de colágeno. Investigaciones previas identifican asociaciones entre la densidad mineral ósea y polimorfismos dentro del promotor proximal de COLIA1 y dentro del primer intron de COLIA 1 (208, 189) El mayor interés ha sido focalizado en el polimorfismo dentro del intron 1, el cual está situado en el sitio de unión para la transcripción del factor Sp1. Dos metaanálisis de estudios de asociación se han conducido para este polimorfismo. Uno para fractura osteoporótica y otro para densidad mineral ósea y fractura osteoporótica. Ambos estudios concluyeron que este alelo “s” del polimorfismo del sitio de unión a Sp1 está asociado con disminución de la densidad mineral ósea y un riesgo aumentado de fractura. (370, 154). Es interesante que, la asociación entre los alelos COLIA 1 y fractura no puede ser totalmente explicada sobre la base de disminución de la densidad ósea, implicando que el alelo Sp1 también actúa como marcador de calidad ósea. Esto está avalado por estudios funcionales que indican que la osteoporosis asociada al alelo “s” está ligada a una desregulación en la producción de colágeno, deterioro de la mineralización y fuerza ósea reducida. (369)

Uitterlinden y col. (611) proveen evidencia de que la asociación entre alelos específicos del gen COLIA1 y tanto la alta o baja densidad mineral ósea son características heredables. Él describe una cohorte de 1778 mujeres post menopáusicas en Holanda en las cuales el alelo del gen COLIA1 fue correlacionado con la medida del estado óseo. Los resultados proveen evidencia estadística que los alelos específicos de COLIA1 están asociados con disminución de la densidad mineral ósea y la predisposición a fracturas. La

asociación de baja densidad mineral ósea con alelos de COLIA1 es de interés especial porque las mutaciones en este gen causan osteogénesis imperfecta en niños. (316) También, se conoce que unos pocos pacientes con osteoporosis tienen mutación en la región que codifica el gen COLIA1 o el gen COLIA2 (572)

El receptor de estrógeno  $\alpha$ , codificado por el gen ESR1, es otro candidato funcional importante para la regulación de la masa ósea. Muchos investigadores han buscado evidencia de asociación entre alelos ESR1 y densidad mineral ósea, la mayoría focalizaron en dos polimorfismos dentro del intron 1, Un metaanálisis de los estudios publicados demostró evidencia de asociación entre el polimorfismo XbaI y tanto densidad mineral ósea como fracturas, con valores más altos de densidad mineral ósea en homocigotos XX y una reducción del riesgo de fracturas en asociación con este genotipo. (266) Más recientemente, un metaanálisis prospectivo de datos de más de 18.000 pacientes participantes en el estudio de Marcadores Genéticos de Osteoporosis (GENOMAS) confirmó que los homocigotos XX tienen un riesgo reducido de fracturas (265). Es interesante que en este estudio, no se observara asociación con la densidad mineral ósea, indicando que el ESR1 podría influenciar el riesgo de fracturas por mecanismos que son independientes de la densidad mineral ósea.

Varios polimorfismos del Factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF $\beta$ -1) se han identificado, y algunos de ellos se han asociado con densidad mineral ósea y / o fracturas osteoporóticas en varios estudios (329, 639). El mejor candidato funcional es un polimorfismo C/T que causa la sustitución del aminoácido prolina a leucina en la posición 10 en el péptido de señal de TGF $\beta$ -1. Esto ha sido asociado con niveles de TGF $\beta$ -1, aunque los mecanismos subyacentes aún no han sido investigados a nivel molecular.

También se ha estudiado el receptor de lipoproteína relacionado a proteína 5 (LRP5), cuya mutación inactivante es causa de síndrome pseudoglioma osteoporosis, una enfermedad recesiva rara, mientras que las mutaciones

activantes en el mismo gen causan herencia autosómica dominante de alta masa ósea (203). El compromiso de LRP5 en estos desórdenes óseos monogénicos raros ha conducido a varias investigaciones para evaluar el rol de LRP5 como candidato para regulación de la densidad mineral ósea en la población normal. Cinco estudios se han publicado demostrando evidencia de una asociación alélica entre polimorfismos en LRP5 y densidad mineral ósea (314, 315, 403, 168). Los polimorfismos asociados con densidad mineral ósea tienen diferencias en poblaciones diversas, y sus efectos funcionales sobre la señalización de LRP5 no están claros hasta el presente. Una característica consistente que emerge de estos estudios es que la asociación entre los alelos LRP5 y la densidad mineral ósea es más fuerte en individuos masculinos, lo que sugiere que LRP5 puede regular la masa ósea de una manera género específica (168).

Desafortunadamente, nos falta un largo camino que recorrer para identificar la causa genética de la osteoporosis. La mayoría de los datos sobre el receptor de la vitamina D y los genes COLIA1 solo son asociaciones entre la enfermedad y estos genes o algunos genes localizados cerca de ellos en el mismo cromosoma. Los datos proveen una forma de definir una predisposición a la osteoporosis, como los tipos de HLA predisponen a otras enfermedades. Lo más probable es que en muchos pacientes la enfermedad se desarrolle a causa de mutaciones “leves” en dos o más genes diferentes que no son deletéreos cuando se presentan solos.

Con respecto a la genética de nuestra población de Pampa de Achala, estos grupos criollos que habitan la más alta serranía de la Provincia de Córdoba, tienen condiciones particulares, en primer lugar, por ser grupos familiares semi-aislados geográficamente, con indudable aumento de las tasas de endocruzamiento; segundo, por sus características somáticas criollo-indígenas con coetáneos rasgos europeoides, tercero por la observación de pervivencias lingüísticas (giros gramaticales, palabras) de indudable origen español, frecuentemente “andaluz”. Todo ello configurando la problemática acerca del “Tipo y grado de mestizaje” entre aborígenes que habitaban la región (comechingones y sanabirones, poco conocidos como raza/cultura debido a su

rápida extinción luego de la Conquista), y los inmigrantes europeos a partir del siglo XVI, Giraudó, realizó un estudio inmunogenético en un semiaislado humano de la Sierra de Comechingones, Córdoba, Argentina y encontró en primer lugar la proximidad biológica con poblaciones amerindias sudamericanas demostrada por la elevada frecuencia de antígenos A31, B39 y C40; estos dos últimos, en significativo desequilibrio de ligamiento con Cw3. Es evidente que tal similitud es expresiva de un componente indígena original, cuyas huellas todavía pueden ser detectadas en el sistema HLA. El hallazgo del antígeno B45-Bw6 en dos individuos indicaría el ingreso en algún momento del período colonial, de genes de raza negra, hecho nada sorprendente si se considera que la Provincia de Córdoba fue asiento de considerable número de esclavos de procedencia africana (198).

Las frecuencias de los otros antígenos de los loci ABC son comparativamente similares a las frecuencias presentadas por poblaciones europeas caucásicas y también con los sudamericanos-caucásicos. Sería éste el componente de mayor intensidad en el mestizaje con el indígena (198).

Resulta interesante destacar el hallazgo del haplotipo A26-B38 (Bw4) con una frecuencia haplotípica del 0.12 (12%), considerado como marca centroeuropea (198).

En resumen nuestros criollos de las Sierras de los Comechingones están constituidos por el mestizaje entre blancos europeos (caucásicos) e indígenas, con una ligera preponderancia de los primeros (198). Queda pendiente el estudio genético de nuestra población para la probable asociación con algunos de los polimorfismos descriptos anteriormente.

### **Índice de masa corporal:**

El peso promedio para los varones fue de 69.38 kg y para las mujeres 63.98 kg; la talla promedio para los varones fue de 164,15 y para las mujeres 148,26 cm.

El IMC promedio es 25,88 para los varones y 29.21 para las mujeres.

7 de las 15 mujeres tuvieron sobrepeso definido por un IMC entre 25 y 29.9, 5 de las 15 mujeres presentaron obesidad definido por IMC mayor de 30, y solo 3 normales.

Definidos por el mismo índice 4 de los 16 varones con sobrepeso, 4 varones obesidad y 8 normales.

Según el coeficiente de relación de Spearman el índice de masa corporal se asoció con osteoporosis sólo en mujeres para columna, cuello femoral y región intertrocanterica.

Coincidiendo con nuestro estudio, esta asociación de menor IMC con menor DMO, está descrita ampliamente en la literatura por Johnell en el estudio MEDOS, también Siris (554) describe que el incremento del índice de masa corporal está asociado con una disminución del odds para osteoporosis (OR, 0.16 para IMC 30 kg/m<sup>2</sup> comparado con un índice de masa corporal de <23 kg/m<sup>2</sup>).

Otros autores han descrito que el índice de masa corporal es un poderoso predictor de baja densidad mineral ósea y fracturas como también la pérdida de peso (279, 209, 415, 305, 91).

En nuestro trabajo, el índice de masa corporal no se correlacionó con valores bajos de densitometría ósea en varones, el promedio de IMC para los varones fue de 25.88. Es probable que esto tenga al menos dos motivos, el

escaso número de pacientes y además por el tipo de tarea que realizan, tareas rurales y de uso considerable de fuerza, tendrían mayor masa muscular que otros varones en regiones urbanas o con ocupaciones más sedentarias.

También Ponce (480), en su estudio de población mapuche chilena, encuentra en relación con los factores de riesgo que pudieran explicar la baja masa ósea de esta muestra, que ésta se asociaba significativamente con un menor índice de masa corporal. (489, 413, 617, 28)

La muestra chilena coincide con la nuestra en que la mayoría tenía sobrepeso u obesidad, la muestra de la Pampa de Achala tiene un promedio de IMC de 29.21, y 72% de las mujeres mapuches también la presentaban. En comparación, el grupo de mujeres estudiado por Arteaga, presentaba un IMC promedio menor que este grupo de mapuches y argentinas (25,5 vs 28,4 y 29.21kg/m<sup>2</sup>) y 57,3% de ellas presentaba sobrepeso u obesidad. Por lo tanto, en estas mujeres mapuches con un mayor IMC promedio, así como una mayor proporción de obesidad que el grupo estudiado por Arteaga, es poco probable que su estado nutricional explique su baja DMO.

Balderramo (20) en el 2004 en una población urbana de Córdoba, también logró identificar el bajo IMC como factor de riesgo para osteoporosis en mujeres. Según datos publicados, a menor peso corporal mayor riesgo de desarrollar osteoporosis en mujeres de menos de 60 kg. Cuando se compara con pacientes de más de 70 kg el riesgo es 13.6 veces superior (409, 60)

Algunos autores como Grisso, Kenny y otros describen que los hombres con un índice de masa corporal de 22 comprenden el tipo de pacientes en los que el T score menor o igual a -2.5 se mide tanto en la cadera como en la columna. Además, entre los hombres sanos, un bajo índice de masa corporal incrementa el riesgo de fractura dos a 3.4 veces (59, 209, 305, 268, 66). Esto no pudo ser confirmado en nuestro estudio.

### **Ejercicio físico:**

La inmovilización, por ejemplo en relación a fracturas, ha sido reconocido que resulta en pérdida ósea la cual puede ser aparente aún en radiografía simple. En efecto, siguiendo a injurias mayores y enfermedad la inmovilización puede ser asociada con mayor pérdida ósea. Esto se caracteriza por una excesiva resorción la cual, en la presencia de deterioro renal, resulta en una hipercalcemia significativa. Esto es a menudo denominado hipercalcemia por inmovilización. Esta resorción cesa tan pronto comienzan la movilización y el soporte de carga. Es interesante, que con la microgravedad de los vuelos espaciales la pérdida ósea es un problema significativo y puede ser un factor limitante para los vuelos espaciales prolongados. En el otro extremo los levantadores de pesas y otros atletas pueden tener un incremento en la densidad mineral ósea. A veces el incremento de la densidad es localizado en un sitio, por ejemplo en los jugadores de tenis, el aumento del miembro superior refleja el esfuerzo local más que un efecto generalizado (311).

La densidad mineral ósea en muchos estudios transversales se ha correlacionado a la actividad física (302). Aquellos con niveles más altos de actividad física y fuerza muscular tienen mejor densidad mineral ósea. Sin embargo, esta relación es menos clara en estudios longitudinales sugiriendo que el estrés podría demorar muchos años en producir un efecto. Además, en los estudios humanos donde se incrementa la actividad física y ha sido efectivo para incrementar la densidad mineral ósea, se requirió un considerable esfuerzo por muchos meses para adquirir alguna respuesta significativa y el incremento no se mantuvo cuando el régimen de ejercicios se detuvo. (311)

Está vastamente demostrado que la inmovilidad se asocia a osteoporosis (468, 533, 605), así como también, que las atletas eumenorreicas tienen una mayor masa ósea, al igual que aquellas mujeres que realizan ejercicios demandantes, como correr, saltar, levantar pesas (468). Por otra parte, existen evidencias que la actividad física disminuye la tasa de fracturas de cadera. Cummings en su grupo de estudio de osteoporosis en 9.516 sujetos, demostró que aquellas mujeres que mantenían una posición de pie 4 h o menos al día,

tenían dos veces más riesgo de fracturarse que aquéllas que estaban en posición erguida más de 4 h. En este mismo estudio, las mujeres que caminaban regularmente tenían 30% menos de probabilidad de fracturarse la cadera, y el riesgo disminuía a medida que aumentaba la distancia que caminaban diariamente (112).

En este estudio, 25 de las 31 personas evaluadas refirieron caminar, 12 varones y 13 mujeres.

Las mujeres caminaron 1.43 hs por día, o 10.01 hs por semana y los varones caminaron 1.53 hs por día, o 10.71 hs por semana

Según el sexo y la edad, caminan más los varones menores de 65 años, luego las mujeres menores de 65 años, seguidos por los varones mayores de 65 años y luego las mujeres de esa edad.

Según el coeficiente de Spearman en nuestro estudio las horas de caminata se asociaron a mejores niveles de densidad mineral ósea en cuello femoral en varones y existe una tendencia para la región intertrocantérica para el mismo sexo, sin embargo no fue posible demostrar lo mismo para las mujeres.

En un estudio chileno, Ponce describe que las mujeres mapuches con osteoporosis demostraron realizar menor actividad física que las osteopénicas y las normales. La baja prevalencia de osteoporosis en cadera en estas mujeres (7,4%), pudiera explicarse por la actividad física que ellas realizan. Ellas viven en sectores rurales, de geografía irregular, alejadas de la locomoción, por lo que deben recorrer largas distancias y habitualmente acarreando peso. Esto coincide parcialmente con los datos de nuestra población, no fue posible asociar el ejercicio físico con mejor densitometría para las mujeres, pero sí para los hombres los cuales desarrollaban mayor actividad física que las mujeres.

Spindler para un grupo aborigen de Tafí del Valle, también propone que los mejores resultados en las densitometría de cuello femoral en esta población sería debida a la mayor actividad física.

En 1982 Wolff hipotetizó que la plasticidad del esqueleto y la organización están influenciada por fuerzas mecánicas del ambiente. Él ha también afirmó que la presión de soporte ósea y que sus modificaciones en la estructura por aposición en la concavidad y resorción en la convexidad. Este principio se conoce como ley de Wolf (365). Aunque estos hallazgos son inconclusos, el ejercicio sostenido en mujeres posmenopáusicas puede mejorar y aún restaurar la masa ósea (34, 117).

Balderramo (20) en un estudio realizado en población urbana de la Ciudad de Córdoba, Provincia de Córdoba, República Argentina, no pudo demostrar asociación entre actividad física y niveles de densidad mineral ósea.

En un estudio de Cooper (103), los factores de riesgo independientes para fractura de cadera fueron bajo peso corporal, inactividad física, historia maternal de fractura de cadera, uso de benzodiazepinas de acción prolongada y deterioro de la visión.

El análisis de factores de riesgo puede ser útil en el diseño de estrategias para prevenir las fracturas de cadera. Cummings (114) agrega la evidencia de que la inactividad física habitual entre mujeres añosas está asociada con un incremento del riesgo de fracturas. (95, 276)

La inactividad física en una proporción de mujeres añosas, puede ser una consecuencia de mal estado de salud y en consecuencia no modificable fácilmente. Sin embargo, el incremento de riesgo de fractura asociado con inactividad queda aún en pie luego de ajustarlo para presencia de otras enfermedades crónicas. Esto sugiere que las mujeres que son capaces, deberían caminar para ejercitarse o estar de pie 4 horas por día, si se siguieran estas recomendaciones prácticas la incidencia de fractura de cadera en la población general debería reducirse (103).

Aparentemente, los efectos beneficiosos de la actividad física, pueden demorar años más que meses en adquirirse. Sin embargo, cualquiera sea la naturaleza y la magnitud de estos efectos, está claro que los ejercicios deben ser mantenidos para sostener los beneficios. Dado que generalmente hay una adherencia pobre a los programas de ejercicios, su rol en el manejo práctico de la osteoporosis es incierto. Sin embargo, la actividad física puede jugar un rol en la adquisición del pico de masa ósea, en conjunto con otros factores, en mantener la masa ósea con la edad y quizás aún en los períodos de menopausia temprana. (311)

## **CONSUMO DE ALCOHOL**

En algún momento de su vida, hasta 80% de los estadounidenses consumen o han consumido alcohol, que es una droga. En dosis bajas el alcohol pudiera tener algunos efectos beneficiosos como disminución en la frecuencia de infarto del miocardio, de accidente cerebrovascular, de cálculos vesiculares y posiblemente de demencias vasculares o de Alzheimer, pero el consumo de más de dos bebidas al día agrava el peligro de problemas de salud en muchos aparatos y sistemas. Beber de manera repetitiva grandes cantidades de alcohol, como se observa en el abuso y la dependencia de esta droga, acorta la esperanza de vida unos 10 años en los dos géneros, en todos los grupos culturales y en todos los estratos socioeconómicos. Incluso cantidades pequeñas de alcohol tienen un efecto significativo en muchos aparatos y sistemas, agravan una gran parte de los cuadros patológicos preexistentes, y alteran la eficacia o los valores sanguíneos de muchos de los fármacos de venta libre y de prescripción. (222)

Si una persona por lo demás sana y mujeres no embarazadas beben una o dos copas al día, pueden obtener algunos efectos beneficiosos, pero en dosis mayores el alcohol es tóxico en casi todos los aparatos y sistemas.

A nivel de Sistema Nervioso Central, alrededor de 35% de los bebedores presentan a veces un lapso de "ausencia", un episodio de amnesia anterógrada temporal, en la cual la persona olvida parte o todo lo que ocurrió durante una sesión etílica. Otro problema frecuente que surge incluso luego de beber unas cuantas copas es que el alcohol altera las etapas del sueño y causa alguna deficiencia en el sueño de movimientos oculares rápidos y el profundo, de lo que resultan ensoñaciones intensas y a veces perturbadoras más tarde en la noche. Por último, el alcohol relaja los músculos de la faringe, lo cual ocasiona ronquidos y exacerba la apnea durante el sueño, y en 75% de los varones alcohólicos mayores de 60 años surgen tales síntomas.

El efecto del alcohol en el sistema nervioso es todavía más intenso entre los individuos que dependen del alcohol. Las dosis altas por largo tiempo originan neuropatía periférica en 5 a 15% de los alcohólicos, a predominio distal. En menos de 10% de los alcohólicos se observa síndrome de Wernicke (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y síndrome de Korsakoff como resultado de deficiencia de tiamina, en particular en sujetos con deficiencia de transcetolasa. Alrededor de 1% de los alcohólicos terminan por sufrir degeneración cerebelosa, un síndrome en que hay inestabilidad progresiva del bipedismo y la marcha y que a menudo se acompaña de nistagmo leve; los estudios neuroimagenológicos indican atrofia del vermis del cerebelo.

Los alcohólicos pueden presentar graves problemas cognitivos que incluyen deficiencias de la memoria reciente y remota durante semanas o meses después de una borrachera. En 50% o más de los alcohólicos crónicos los ventrículos y los surcos cerebrales aumentan de tamaño, pero tales cambios suelen ser reversibles y se normalizan en término de un año o más de abstinencia. No existe un solo síndrome de demencia por alcoholismo, y más bien tal clasificación se utiliza para describir a individuos que al parecer tienen cambios cognitivos irreversibles (tal vez de diversas causas) y alcoholismo crónico.

Por último, durante lapsos de consumo intenso o la abstinencia ulterior pueden presentarse temporalmente casi todos los síndromes psiquiátricos; incluyen tristeza intensa que dura días o semanas en medio de una borrachera en 40% de los alcohólicos, y se le clasifica como un trastorno del ánimo inducido por alcohol; ansiedad profunda y temporal en 10 a 30% de los alcohólicos, que suele comenzar durante la etapa de abstinencia y persiste a veces meses después de interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas (trastorno de ansiedad inducido por alcohol); y alucinaciones auditivas, delirios paranoides o ambos trastornos en la persona lúcida (trastorno psicótico inducido por alcohol) que aparecen temporalmente en 1 a 10% de los alcohólicos. El tratamiento de todas las formas de psicopatología inducida por el alcohol incluye abstinencia y medidas de apoyo; es de esperar la recuperación completa en cuestión de días a cuatro semanas.

Los efectos sobre esófago y estómago incluyen durante la ingestión "aguda" de alcohol (esto es, en grandes cantidades y a breve plazo), inflamación del esófago y el estómago, molestias epigástricas y hemorragia gastrointestinal. La ingestión "crónica" (por largo tiempo) en abundancia, si se acompaña de vómitos violentos, puede originar la lesión de Mallory-Weiss.

A nivel de páncreas e hígado, la incidencia de pancreatitis aguda (alrededor de 25 por 1 000 por año) es casi del triple que en la población general, lo cual explica la estimación de 10% o más de casos de este trastorno. El alcohol disminuye la gluconeogénesis en el hígado y, como consecuencia, aminora la cantidad de glucosa obtenida del glucógeno; aumenta la producción de ácido láctico y disminuye la oxidación de ácidos grasos, con lo cual aumenta la acumulación de grasa en los hepatocitos. En el sujeto sano los cambios mencionados son reversibles, pero con la exposición repetitiva al etanol ocurren a veces cambios más intensos que incluyen acumulación de grasas, hepatitis inducida por alcohol, esclerosis perivenular y cirrosis; esta última se observa en un estimado de 15 a 20% de los alcohólicos.

Se ha descrito que el consumo de apenas 1.5 bebidas al día incrementa 1.4 veces el peligro de cáncer mamario en la mujer. Para ambos géneros, cuatro bebidas al día incrementan el peligro de cáncer de boca y esófago unas tres veces, y de cánceres del recto, en un factor de 1.5; siete, ocho o más bebidas al día elevan en un factor de cinco los riesgos de muchos cánceres.

A nivel de sistema hematopoyético el etanol hace que aumente el tamaño de los eritrocitos, lo cual refleja los efectos en los hemoblastos. Si el consumo intenso se acompaña de deficiencia de ácido fólico, puede haber también neutrófilos hipersegmentados, reticulocitopenia e hiperplasia de médula ósea; si la persona está mal nutrida se observan cambios sideroblásticos. El consumo intenso por largo tiempo puede disminuir la producción de muchos leucocitos, la movilidad y la adherencia de los granulocitos y la respuesta de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con la posibilidad de resultados negativos falsos de la cutirreacción con tuberculina). Por último, muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve que por lo regular muestra resolución en término de siete días de abstinencia, salvo que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva.

Los efectos sobre el sistema cardiovascular, incluyen, de forma aguda, el etanol disminuye la contractilidad miocárdica y causa vasodilatación periférica, dando como resultado un descenso suave de la tensión arterial y un aumento compensador del gasto cardíaco. Los incrementos del consumo cardíaco de oxígeno provocados por el ejercicio son mayores después de consumir alcohol. Estos efectos agudos tienen escasa importancia clínica para el bebedor sano medio, pero pueden ocasionar problemas en los hombres y mujeres con enfermedad cardíaca.

El consumo de tres o más bebidas al día conlleva el aumento dependiente de la dosis de la tensión arterial, que se normaliza tras unas semanas de abstinencia. El alcohol en grandes cantidades es un factor que contribuye a la

hipertensión leve o moderada. El consumo crónico y excesivo de alcohol puede causar miocardiopatía con síntomas que van desde arritmias inexplicables en presencia de alteración ventricular izquierda a insuficiencia cardíaca con dilatación de las cuatro cavidades e hipocontractilidad del músculo cardíaco. Tal vez un tercio de los casos de miocardiopatía son inducidos por el alcohol. Se pueden formar trombos murales en la aurícula o el ventrículo izquierdos, mientras que un aumento de tamaño del corazón superior al 25% puede causar insuficiencia mitral. Son posibles arritmias auriculares o ventriculares, sobre todo taquicardia paroxística, después de un exceso alcohólico en personas que no tienen otros signos de cardiopatía, síndrome denominado "corazón del día de fiesta".

La ingestión de cantidades pequeñas de alcohol por largo tiempo puede tener algunos efectos beneficiosos. Beber como máximo una o dos copas al día puede disminuir el peligro de muerte de origen cardiovascular, tal vez por un incremento del nivel de colesterol-lipoproteínas de alta densidad (HDL) o cambios en los mecanismos de coagulación. En un gran estudio a nivel nacional, en personas que señalaron haber consumido una o dos copas al día disminuyó 30 a 40% el índice de mortalidad cardiovascular, en comparación con quienes no bebieron, y la mortalidad global fue la más baja entre quienes consumieron aproximadamente una bebida al día. Datos recientes han corroborado también la disminución del riesgo de accidente isquémico (pero no el hemorrágico) si la persona consume alcohol regularmente en cantidades moderadas.

Las dosis moderadas de etanol (por ejemplo, concentración de alcohol en sangre de 100 mg/100 ml o menos) pueden aumentar el impulso sexual en los varones así como disminuir la capacidad eréctil. Incluso en ausencia de trastorno hepático, una minoría significativa de varones alcohólicos crónicos presenta atrofia testicular irreversible con reducción concomitante de los túbulos seminíferos, disminución del volumen eyaculado y descenso del recuento de espermatozoides (222).

La ingestión repetida de dosis elevadas de etanol en mujeres puede producir amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, ausencia de cuerpos amarillos con esterilidad asociada y abortos espontáneos. El consumo excesivo de alcohol durante el embarazo produce una transferencia placentaria rápida de etanol y acetaldehído, que pueden acarrear graves consecuencias para el desarrollo fetal. El síndrome de alcoholismo fetal se manifiesta como una combinación de cualesquiera de los fenómenos siguientes: cambios faciales con pliegues oculares epicánticos, conchas auriculares poco formadas y dientes pequeños con defectos del esmalte; comunicaciones interauriculares o interventriculares cardíacas, surco palmar aberrante y limitación del movimiento articular, y microcefalia con retraso mental. La cantidad de etanol o el momento específico de vulnerabilidad durante el embarazo (o ambas cosas) no se han definido, por lo que se aconseja a las mujeres embarazadas que se abstengan totalmente de beber (222).

Entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos muestran disminución de la fuerza muscular esquelética causada por miopatía alcohólica aguda; este trastorno mejora pero puede no desaparecer con la abstinencia. Los cambios hormonales comprenden aumento de la concentración de cortisol, que puede permanecer elevada durante todo el tiempo que dure el consumo abundante; inhibición de la secreción de vasopresina al ascender la concentración de alcohol en sangre y el fenómeno opuesto cuando aquélla desciende (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos suelen tender a una ligera sobrehidratación); decremento moderado y reversible de la tiroxina sérica ( $T_4$ ) y un descenso más acusado de la triyodotironina sérica ( $T_3$ ) (222).

La relación entre el consumo de alcohol, la osteoporosis y el riesgo de fracturas es controvertida. Aunque se ha descrito que la densidad mineral ósea es mayor en las personas que tienen una ingesta de alcohol moderada que en aquellas que son abstemias, los estudios epidemiológicos ofrecen resultados

contradictorios acerca de la asociación de la ingesta de alcohol y el riesgo de fractura de cadera. (108, 24)

Alrededor de los 35 años, las personas alcanzan su pico de masa ósea. Las mujeres pierden hueso lentamente luego de llegar a ese punto hasta pocos años luego de la menopausia, cuando la masa ósea se pierde muy rápidamente. Para las personas mayores de 50 años, la salud del hueso depende del desarrollo durante su juventud, de una estructura ósea fuerte y de un adecuado pico de masa ósea. Hay una tenue evidencia que el consumo moderado de alcohol pueda proteger el hueso. Pero los estudios animales y humanos claramente indican que el alcoholismo importante, particularmente durante la adolescencia y la juventud, pueden comprometer dramáticamente la calidad del hueso e incrementar el riesgo de osteoporosis. Algunos estudios indican que el efecto del alcoholismo importante sobre el hueso no puede revertirse, aunque cese el consumo de alcohol.

El alcohol parece tener un efecto en la formación de células óseas como los osteoblastos, enlenteciendo el recambio óseo, pero los mecanismos específicos mediante los cuales el alcohol afecta al hueso no se entienden bien aún.

El efecto del uso de alcohol moderado sobre la salud ósea y la osteoporosis no está claro. Unos pocos estudios epidemiológicos en humanos, entre ellos los de Hansen en 1991 (220) y Felson (167) en 1995, han indicado que el consumo de alcohol moderado puede estar asociado con disminución en el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas. Un estudio realizado por Díaz en 1997 (144) encontró que las mujeres mayores de 65 años quienes consumían alcohol más de 5 días por semana tenían significativamente menor riesgo de fracturas vertebrales comparadas con aquellas que consumían alcohol menos de una vez por semana.

En la población de la Pampa de Achala, todos los individuos participantes del estudio son mayores de 50 años, 20 personas, el 64% de la muestra beben

alcohol, sin embargo todos son alcoholistas de bajo riesgo por las cantidades de unidades que consumen durante la semana. El consumo de alcohol en esta población, va de un rango de 1 a 18 Unidades por semana, con un promedio de 9.5, todos categorizados como alcoholistas de bajo riesgo. Cuando se relacionó la densitometría ósea entre los individuos bebedores versus los no bebedores no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En el estudio de Baron (24), en el cual participaron 1.328 casos y 3.312, el consumo de bebidas alcohólicas durante el año precedente a la entrevista fue registrada en 40% de los casos y 48% de los controles. De esta manera, el consumo de alcohol estuvo inversamente asociado al riesgo de fractura; aquellos quienes refirieron ingesta de alcohol tuvieron un OR ajustado a la edad de 0.80 (95% IC, 0.69-0.93) versus los no bebedores. No hubo relación con el riesgo según el alcohol ingerido por día. Con respecto a la talla en este estudio, entre las mujeres no más altas que 163 cm, el riesgo de fractura no tuvo tendencia a aumentar con el incremento de las cantidades de alcohol consumidas. Sin embargo, entre las mujeres más altas, hubo una tendencia de disminución del riesgo con el aumento de las cantidades de alcohol consumidas. Luego de ajustar el IMC y el tabaquismo, cada tipo de bebida alcohólica estudiada, fue inversamente asociada con el riesgo, aunque la cerveza y el vino confirieron menores riesgos que otro tipo de bebidas alcohólicas.

Los estudios previos sobre consumo de alcohol moderado y riesgo de fractura de cadera han sido conflictivos, demostrando que no hay asociación estadísticamente significativa o sustancial, (280, 108, 322, 455, 456, 400, 319, 641) un riesgo disminuido (114) o un riesgo incrementado (210, 166, 236).

Sin embargo, la ingesta de alcohol pesada (la cual posee varias definiciones), se asoció con un riesgo aumentado (241). Un estudio encontró que la preferencia de cerveza sobre otras bebidas alcohólicas está asociada con un incremento del riesgo (241).

Aunque los datos no son enteramente consistentes, muchos estudios

demuestran que la ingesta moderada de alcohol parece incrementar la densidad mineral ósea entre mujeres postmenopausicas (450, 326), aunque quizás no en mujeres premenopáusicas (567, 577). El alcoholismo, sin embargo, está asociado con riesgo de fracturas y un incremento de riesgo de osteoporosis (165, 326, 405), se piensa que el riesgo aumentado de fracturas en el alcoholismo pesado, también podría deberse al aumento en las caídas.

El consumo de alcohol se asoció con incrementos en concentraciones de sulfato de estrona (217) y un efecto “estrogénico” que podría explicar los hallazgos contradictorios entre estudios in Vitro y los estudios epidemiológicos inconsistentes.

Varios estudios sugieren que, en mujeres pre y post menopáusicas, el consumo leve a moderado de alcohol puede incrementar las concentraciones en sangre de estrógenos y de los productos de su metabolismo (146, 185, 186, 395)

Un estudio reciente de mujeres posmenopáusicas de varias nacionalidades demostró una asociación entre el consumo de alcohol moderado y los niveles circulantes de estrógenos en todos los grupos excepto en mujeres Afro Americanas, en las cuales el tamaño de la muestra fue pequeño (185).

En resumen, el consumo de alcohol es un factor de riesgo para osteoporosis basado en la frecuencia del hallazgo de baja masa ósea, disminución de la tasa de formación ósea e incremento de la incidencia de fracturas en alcohólicos. El alcohol también ha demostrado reducir la formación ósea en humanos sanos y animales y disminuir la proliferación de células osteoblásticas en cultivos. Por otro lado, ha sido dificultoso demostrar la pérdida ósea inducida por alcohol e incremento de la tasa de fractura en estudios basados en poblaciones. La mayoría de los estudios basados en poblaciones han demostrado una asociación positiva entre el alcohol y la masa ósea y ningún cambio o disminución del riesgo de fractura. Más aún, la evidencia generalmente soporta un efecto negativo de detrimento del abuso de alcohol crónico sobre el esqueleto en hombres y una efecto generalmente beneficioso o neutral para el

consumo de alcohol leve a moderado, especialmente en mujeres añosas. Este efecto beneficioso tardío puede ser debido a la reducción en el incremento relacionado a la edad en la remodelación ósea asociada con pérdida ósea posmenopáusica (608).

Luego de analizar toda la información existente sobre alcohol y salud ósea, pienso que es posible que, sobre todo en el sexo masculino, una de las razones por la cual tienen mayor disminución de la masa ósea con respecto a otras poblaciones pudiera ser el consumo de alcohol durante la adolescencia y en el adulto joven.

## **CONSUMO DE TABACO**

Es notable que muchos estudios, pero no todos, hayan demostrado una relación entre el uso del tabaco y el deterioro de la salud ósea. El tabaquismo pesado ha sido asociado con mayor riesgo para osteoporosis desde los estudios de Daniell (120) en 1972; Johnston (285) en 1994 también describe una mayor incidencia de fracturas óseas, menor densidad ósea, y menos dientes; también se describieron un deterioro de la salud ósea, disminución en la mineralización de huesos de cadera, mano, antebrazo y calcáneo (Hollinger -250- et al 1999); disminución en la nueva formación ósea (Yuhara -647- et al 1999; Fang et al 1991). Los estudios realizados han demostrado una relación causal entre el tabaquismo pesado y la disminución de la masa ósea (McCulloch -381- 1991; Friedl -181- et al 1992); mientras que el tabaquismo moderado no parece producir tal efecto (Daniell -118- et al 1992). Las investigaciones con mujeres gemelas premenopáusicas revelan que las fumadoras tienen marcada disminución en la densidad mineral ósea que sus hermanas no fumadoras.

Algunas investigaciones reciente, sin embargo han sido más equívocas. Hannan y colegas (218) encontraron que aunque los hombres que son

fumadores corrientes o usuales pierden más densidad mineral ósea que aquellos que nunca fumaron, no hay tales diferencias entre mujeres fumadoras y no fumadoras. De la misma forma, investigaciones en animales realizadas por Syversen y col 1999 (558) e Iwaniec y col (271) 2000, no han confirmado los resultados de estudios previos que han informado una disminución en la densidad mineral ósea seguida de tabaquismo (Holló -251- y col 1979) o exposición a nicotina (Broulik y Jaráb -54- en 1993)

A pesar de la incertidumbre sobre el rol del uso de tabaco sobre la salud ósea, los investigadores han sugerido varios mecanismos por los cuales el tabaquismo puede afectar el riesgo de osteoporosis. En las mujeres postmenopáusicas, el tabaquismo puede acelerar el metabolismo del estrógeno, resultando en menores niveles de estrógenos e incremento de la pérdida ósea y riesgo de fracturas (Kiel et al 1992 -308-). Otros sugieren que el mecanismo del tabaquismo sobre el hueso en los fumadores incluye menor peso corporal, disminución de la actividad física, disminución de la absorción de calcio, incremento de la ingesta de alcohol y otras deficiencias nutricionales, resistencia a la hormona calcitonina (la cual suprime la resorción ósea) y efectos directos del tabaco sobre las células óseas. Estos mecanismos son detallados en los próximos párrafos.

El tabaquismo puede provocar disminución en la masa ósea, aumentar el riesgo de fractura, alterar la cicatrización de las fracturas óseas (556), y la reacción a los injertos óseos (339). Por estas razones, es considerado un factor de riesgo para osteoporosis en ambos sexos. (528, 93)

Entre el consumo de cigarrillos y sus consecuencias óseas existe una relación “dosis-tiempo-respuesta” de efectos acumulativos (589, 537). Sus manifestaciones clínicas suelen presentarse después de la quinta a sexta década de vida con fracturas en cualquier sitio del esqueleto. Las más estudiadas son las de columna y cadera. Las vías fisiopatogénicas que desencadena el tabaco cuando afecta al hueso son múltiples y complejas, en general, aditivas a otros hechos o factores, nosológicos o no.

Al inhalar el humo del cigarrillo, se liberan radicales libres en el organismo. Éstos tienen efectos negativos sobre el metabolismo de las células óseas, influyen en sus funciones e incrementan de manera considerable los procesos resortivos. Está demostrado que la nicotina altera e inhibe la diferenciación osteoblástica en cultivos (645), la síntesis en los osteoblastos de algunas sustancias tales como la fibronectina (638), y modifica el microambiente de la médula ósea (306). Las proteínas NF-kB (Nuclear Factor-kB), RANK (Receptor Activator of NF-kB) y RANKL (Receptor Activator of NF-kB Ligand), importantes para la osteoclastogénesis y para la activación de la función osteoclástica, incrementan su actividad al estar expuestas las células al estrés oxidativo, entre otros (267, 423). A su vez, los procesos oxígeno-reactivos intermediarios parecieran ser el mecanismo final común a la mayoría de las vías que activan NF-kB (18). El tabaquismo está asociado al incremento de los mencionados procesos oxígeno-reactivos y a bajos niveles de vitaminas antioxidantes (386), por lo que los suplementos de vitaminas C y E en la dieta de los fumadores tendrían un efecto protector sobre el riesgo fracturario, en especial de cadera (149)

El tabaquismo en la madre gestante podría imprimir al feto un incremento del riesgo de fracturas osteoporóticas en su posterior vida adulta (101). Además, el tabaco, durante el embarazo o durante la lactancia, ocasiona retardo ostensible en el crecimiento fetal (396), en el recién nacido (350) y/o en la edad prepuberal (287) con la consecuente reducción del pico de masa ósea. Esto último también se observó en niños fumadores pasivos por convivir en hogares de tabaquistas (440).

En la adolescencia, momento crítico para la iniciación de esta práctica que se consolida con el paso del tiempo, determina –aun a esa edad–, consecuencias deletéreas para el hueso. En los fumadores jóvenes, el crecimiento del hueso cortical y trabecular se ve afectado (226, 263). Estas personas, por lo general, son más sedentarias que las no fumadoras y presentan una reducción de la ingesta de lácteos (256). Ambos factores favorecen un balance cálcico negativo, debido a una menor absorción de calcio

y a un mayor incremento de la calciuria (317, 646). Si bien estos hechos se observan también a edades más avanzadas, en los adolescentes tabaquistas adquieren mayor importancia, ya que contribuyen a alcanzar un menor pico de masa ósea (618)

El tabaquismo produce alteraciones hormonales y sistémicas, las interferencias sobre el metabolismo de ciertas hormonas, entre ellas estrógenos, testosterona, vitamina D, PTH, cortisol y tiroideas, alcanza a aquéllas cuyo compromiso tiene fuerte repercusión ósea.

Los efectos antiestrogénicos del tabaco, tanto en el hombre como en la mujer, son los que desempeñan un rol trascendente en la fisiopatogenia de la osteoporosis. Por un lado, el tabaco produce una disminución de los niveles circulantes de estrógenos (365), incrementando en gran medida la hidroxilación hepática (325). Por el otro, los productos derivados del tabaco interactúan negativamente con los receptores estrogénicos (328). En mujeres fumadoras, estos mecanismos suceden tanto en período fértil como en menopausia, en tratamiento anticonceptivo (308) como en terapia estrogénica de reemplazo (591). En estos dos últimos casos, se ha demostrado reducción de los efectos buscados (545). Sin embargo, en el análisis del estudio MORE, en el que se llevó a cabo un seguimiento de 4 años, se comprobó que el tabaco no interfiere de manera significativa en la acción antiosteoporótica del raloxifeno (74,75)

En el climaterio, otro efecto antiestrogénico es la inhibición de las aromatasas. Estas enzimas catalizan la conversión de androstenediona a estrona (22)

Otras modificaciones hormonales relacionadas con la osteoporosis que pueden ocurrir en el tabaquismo se relacionan con la reducción de los niveles y la vida media de la testosterona en ambos sexos (593, 159, 562), variaciones del cortisol y de la hormona tiroidea, por alteraciones en sus respectivos ciclos metabólicos (623, 313), incremento en la liberación de adrenalina por estímulo

de la suprarrenal e inhibición en la liberación de insulina desde el páncreas (425)

Entre las hormonas calciotropas, la vitamina D y la PTH muestran también modificaciones en los fumadores de ambos sexos. Los valores de calcidiol y calcitriol, sin influencia de otros factores, pueden presentar marcada reducción por posibles mecanismos que aceleran su clearance (53). La parathormona, por su parte, responde al efecto negativo sobre el balance cálcico y estrogénico que presentan los tabaquistas.

Según los diferentes trabajos, la PTH presenta niveles bajos o elevados, quizás debido a las distintas técnicas utilizadas y a las características de los grupos estudiados; pero en ambas situaciones, la hormona tiene repercusión metabólico-mineral negativa (46). La menor concentración de tejido graso que suelen presentar los fumadores contribuye de modo negativo en el metabolismo estrogénico, en el uso mecánico (671, 588), en la amortiguación del impacto en la caída (235) y en los niveles de leptina. La leptina es una citoquina producida, fundamentalmente, por las células grasas blancas que estimulan la formación ósea mediada, entre otras, por una acción osteoclastoinhibitoria, osteoblastoestimulante y reguladora del metabolismo de los estrógenos (160)

Con respecto a la relación entre Densidad mineral ósea y fracturas en el tabaquismo, las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) realizadas con rayos X o ultrasonido arrojan resultados variables según los casos (7, 541). Numerosos trabajos, destacables por su enfoque epidemiológico, coinciden en señalar la significativa disminución de valores en la DMO, incluida la de los fumadores pasivos (155) al confrontarla con la de los no fumadores, en ambos sexos, en edades avanzadas (447, 600). Con mediciones por ultrasonido (25), ocurre un fenómeno similar. En esqueleto axial, la densitometría ósea alcanza una reducción media del 8% (58). Con el paso de los años, la cuantificación de la masa ósea evidencia en el cuello femoral que la pérdida ósea duplica a la de los no fumadores (337). En los tabaquistas, a pesar de las divergencias

encontradas en el estudio Framingham (53), el riesgo de sufrir fracturas y nuevas fracturas está aumentado respecto al de los no fumadores (106)

El riesgo de fracturas vertebrales está duplicado, y en la cadera, se incrementa en forma proporcional con el envejecimiento: a la edad de 60, 70 y 80 alcanza el 17%, 41% y 71%, respectivamente (337). Cummings y col. demostraron en más de 9.500 mujeres, durante un seguimiento mayor a 4 años, que la incidencia global de fracturas de cadera es el doble en quienes fuman (114). Una vez ocurrida la fractura, en los fumadores hay mayores dificultades para su cicatrización. Además, presentan incremento de la morbimortalidad en los casos de aquellas fracturas que requieren cirugía, por complicaciones estrechamente relacionadas con el tóxico, tales como mayor incidencia de tromboembolismo, infecciones, atelectasia, insuficiencia respiratoria de grado variable, hemorragia digestiva alta, entre otras.

Las caídas desde la posición de pie, con el consiguiente riesgo fracturario, aumentan en los tabaquistas crónicos, de modo especial en casos de pérdida de peso, en las enfermedades sistémicas tabaco-dependientes y en el concomitante consumo de alcohol. Los tabaquistas crónicos pueden presentar, además otras situaciones clínicas relacionadas con cardiopatías, vasculopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neoplasias (respiratorias, digestivas, urinarias, mamarias, etc.) (345, 37). Todas ellas pueden condicionar, entre otras complicaciones, reducción de la actividad física (en algunas ocasiones sedentarismo, reposo e inmovilidad), menor exposición solar, alteraciones nutritivas, uso de medicaciones depresoras del metabolismo mineral (corticoides, citostáticos, etc.). Estas situaciones agravan la pérdida de hueso relacionada con el avance de la edad y constituyen, a su vez, importantes factores de riesgo para osteoporosis (1, 420).

Si bien el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para densidad mineral ósea baja y fracturas tanto en hombres como en mujeres (59), en nuestro estudio no pudo demostrarse relación estadísticamente significativa, seguramente debido al número reducido de personas. 10 de las 31 personas

evaluadas son tabaquistas activos, 7 comenzaron antes de los 20 años. De los fumadores actuales solo 1 fuma más de 20 cigarrillos por día, 2 entre 10 y 20 y el resto menos de 10. 4 personas son ex fumadores.

Los estudios que soportan al tabaquismo como efector independiente sobre la pérdida ósea son: Hollenbach KA, en 1993 (249), Seeman en 1983 (544) y Vogel en 1997 (627). Además es interesante que en el estudio de Baron (24), caso control, más casos que controles fueron fumadores habituales, comparados con los que nunca fumaron, tuvieron un 66% de incremento en el riesgo de fractura ajustado a la edad. El máximo número de cigarrillos fumados no estuvo estrechamente relacionado al riesgo de fracturas, pero sí la duración del tabaquismo tuvo un efecto marcado: un 6% de incremento de riesgo ajustado a la edad por cada 5 años de tabaquismo. Con esta tendencia, el riesgo de fractura de cadera estuvo significativamente aumentado solo entre mujeres con efecto acumulado de duración del tabaquismo mayor de 30 años.

Según Baron (24), en su estudio, el riesgo de fractura ajustado a la edad, disminuye 2% por cada 5 años de cesación. En comparación con las fumadoras habituales, las mujeres que han dejado de fumar dentro de los pasados 14 años tienen un modesto pero no significativo disminución en el riesgo.

En conclusión, la creciente comprensión de la respuesta ósea a la agresión del tabaco permite reconocer condiciones etiofisiopatogénicas osteofragilizantes y osteopenizantes, capaces de incrementar el riesgo y la incidencia de las fracturas óseas por mínimos traumas, lo que otorga a esta particular situación, en ciertos casos, una forma especial de osteoporosis secundaria: la “osteoporosis inducida por tabaco”(529). Entendido el tabaquismo no sólo como un factor de riesgo para esta enfermedad, sino – en algunas circunstancias – como un agente etiológico de ella, será más factible ejercer mejores acciones médico-sanitarias, necesarias para su prevención y tratamiento (529).

## **ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS**

Desde el punto de vista médico la menopausia consiste en la desaparición de las menstruaciones como consecuencia de la ausencia de ovulación. Muchos autores lo describen como un “fallo ovárico” que origina una privación estrogénica permanente. Para otros autores no se puede hablar de “fallo ovárico” porque, aunque no se produzca ovulación y no haya posibilidades de fertilización, el estroma ovárico continúa produciendo andrógenos (testosterona y androstenediona); la androstenediona posteriormente se transforma en estrona periférica (músculo y tejido graso). Las suprarrenales también son una fuente de androstenediona.

En general, salvo en las menopausias quirúrgicas, el cese de la función ovárica no se instaura de forma súbita; existe un período previo, de duración variable que se denomina perimenopausia o climaterio. En esta etapa aparecen las primeras manifestaciones clínicas y hormonales de fallo ovárico hasta 1-2 años después de la última menstruación (o menopausia). (651)

El término menopausia temprana se refiere a la menopausia que se produce antes de los 45 años y menopausia prematura aquella que se produce antes de los 40 años.

Con respecto a las causas de menopausia prematura, se han identificado causas de fallo ovárico prematuro como los trastornos autoinmunes e irregularidades cromosómicas, causas quirúrgicas como la ooforectomía e histerectomía o daños ováricos debido a otros procedimientos quirúrgicos; causas farmacológicas como el tratamiento del cáncer, tamoxifeno y finalmente otras causas como historia familiar e infecciones virales durante el desarrollo fetal que pueden producir menor cantidad de óvulos.

El déficit de estrógenos probablemente provoca pérdida ósea por dos mecanismos distintos, aunque interrelacionados: 1) la activación de nuevos

sitios de remodelación ósea, y 2) la exageración del desequilibrio entre la formación y resorción ósea. Los cambios en la frecuencia de activación producen pérdida transitoria de hueso hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio entre la formación y resorción. No obstante, el desequilibrio en la remodelación produce disminución permanente de la masa que sólo puede corregirse con una remodelación durante la cual la formación de hueso exceda a la resorción. Además, la mera presencia de más sitios de remodelación en el esqueleto incrementa la probabilidad de que las trabéculas sean perforadas, eliminando así la capa sobre la que se puede formar nuevo hueso y acelerando la pérdida de tejido óseo. (222)

El estado de deficiencia estrogénico más frecuente es la interrupción de la función ovárica en el momento de la menopausia, que se produce como media a los 51 años de edad. De este modo, con la actual esperanza de vida, una mujer normal vivirá alrededor de 30 años sin el aporte ovárico de estrógenos. Las células de la médula ósea (macrófagos, monocitos, precursores de osteoclastos, células cebadas), así como las células óseas (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos) expresan ER alfa y beta. El efecto neto de la deficiencia de estrógenos es un incremento del reclutamiento de osteoclastos, y quizá de su actividad. Los estrógenos pueden ser también importantes para determinar el tiempo de vida de las células óseas controlando la velocidad de apoptosis. De este modo, en situaciones de carencia estrogénica, el tiempo de vida de los osteoblastos disminuye, mientras que aumenta la longevidad de los osteoclastos (222).

Dado que la remodelación se inicia por la superficie del hueso, ello conlleva que el hueso trabecular (que tiene una superficie considerablemente mayor [80% del total] que el cortical) se verá preferentemente afectado por el déficit de estrógenos. Las fracturas aparecen antes en los sitios donde el hueso trabecular tiene más importancia para la resistencia ósea; en consecuencia, las que se producen primero son las fracturas vertebrales como consecuencia de la falta de estrógenos (222).

Tanto el embarazo como la lactancia producen un significativo estrés sobre la homeostasis del calcio materno, potencialmente dan como resultado en un cambio sustancial en el hueso mineral. Mientras que la pérdida ósea en los primeros seis meses de lactancia fue documentada por Hayslip y Hopkinson, con una pérdida estimada en un 4-6%, no hay consenso claro acerca de la recuperación del hueso mineral de los efectos de embarazo o la lactancia. Si el hueso perdido no es completamente recuperado, el embarazo o la lactancia pueden incrementar el riesgo de osteoporosis en la vida posterior. Los estudios realizados han provisto hallazgos conflictivos en los efectos a largo plazo del embarazo y la lactancia sobre la densidad mineral ósea. (465)

En nuestra población de la Pampa de Achala, de las 15 mujeres estudiadas mayores de 50 años, la edad de menarca promedio fue 13 años y de menopausia: 45 años.

13 de las 15 mujeres se embarazaron, el promedio de embarazos fue de 4 por mujer y a su vez 4 hijos por mujer.

5 de las 15 mujeres fueron histerectomizadas.

10 de las 13 mujeres amamantaron un promedio de 2 meses, con un rango que va de 15 días a 8 meses.

No hubo relación estadísticamente significativa cuando se comparó a las mujeres según edad de la menopausia, lactancia, número de hijos con resultados de la densitometría ósea por prueba de Chi Cuadrado, probablemente por el n de la población.

Ponce, describe que en relación a la paridad, no existe aún consenso si ésta influye en forma positiva o negativa sobre la masa ósea (480, 21, 3, 565). En un estudio sobre mapuches chilenas, hubo tendencia a relacionar mejor masa ósea con mayor número de hijos. Lo que sí parece establecido es que la nuliparidad es un factor de riesgo para una menor masa ósea (3,565). Este hecho podría deberse a la ausencia de un factor protector (embarazo), o bien a

un déficit hormonal que impide concebir o mantener un embarazo hasta su término, y este mismo déficit hormonal influir en forma negativa la masa ósea. En este estudio las nulíparas tuvieron una tendencia a presentar una DMO menor que aquellas mujeres que habían tenido hijos, pero esto no fue significativo ( $p=0,075$  para columna y  $p=0,059$  para cadera).

Parra-Cabrera y col (466) retrospectivamente informaron que el número de embarazos tiene efecto deletéreo sobre la densidad mineral ósea (en 313 mujeres de edades entre 26-83 años), particularmente en la columna lumbar. Berehi y col (33) no encontraron influencia significativa sobre la DMO y el número de hijos (en 159 mujeres de 20 a 70 años). El efecto potencialmente positivo de la paridad fue sostenido por Fox y col (176), quienes encontraron un 1.4% de incremento de la densidad mineral ósea en el antebrazo distal con cada nacimiento adicional en un estudio de 2230 mujeres mayores de 65 años. Tuppurainen y col (606), en un estudio de 1065 mujeres peri y post menopausicas, detectaron un efecto protector de la paridad contra la baja DMO con incremento del número de embarazos. En un pequeño estudio prospectivo, Black y col (38) encontró una significativa disminución del 3.5% en la DMO de la columna lumbar sobre los nueve meses de embarazo. En otro estudio prospectivo, Sower (564) no encontró pérdida detectable en hueso mineral de fémur proximal luego del embarazo.

Muchos estudios que investigaron los efectos de la lactancia han enfocado sobre los primeros 6 a 12 meses pos parto. Varios reportes sugieren una fuerte recuperación de los efectos de la lactancia aún cuando hay un embarazo subsiguiente (566). Pollati y col (477) encontraron una disminución significativa en la densidad mineral ósea en el sexto mes pos parto seguido de un incremento en la DMO (1.1 – 1.9% comparado con la basal) al mes 18 posparto.

Yasumizu y col (644) compararon 13 mujeres que amamantaron por más de 3 meses con 14 mujeres quienes amamantaron por tiempo mayor o igual a 6 meses. Las mujeres que amamantaron por menos tiempo recuperaron los niveles puerperales luego de 9 meses, pero las mujeres que amamantaron por

más tiempo no lo hicieron. Showers y col (566) encontraron pérdidas de 5.1% en la columna lumbar y de 4.8% en el cuello femoral en 98 mujeres quienes habían dado a luz y con lactancia por un período de 6 meses comparadas con controles que no habían amamantado. Tuppurainen no encontró correlación entre la lactancia y la DMO.

La lactancia, ésta ha sido involucrada como un factor de riesgo de osteoporosis especialmente en el hueso trabecular, independiente del consumo de calcio (605). Kalkwarf observó una pérdida de DMO a nivel de columna lumbar de 4% durante tres meses de lactancia, con una ganancia de 5% después de 6 meses del destete. También demostró que mientras más precozmente reaparecen las reglas, menor impacto negativo ocurre en la mineralización ósea. (291)

Paton (465) y col. realizaron un estudio sobre gemelos para determinar el impacto de los embarazos y la lactancia en la salud ósea. Estudiaron 83 pares de gemelas, (21 monocigóticas y 62 bicigóticas), de una edad promedio de 42 años, quienes eran discordantes en cuanto a los embarazos, informando que no hubo cambios significativos en la DMO no ajustada o ajustada por la edad, talla, y masa grasa en la columna lumbar o cadera total o en el contenido mineral óseo corporal total. Luego estudiaron 498 pares de gemelas de de una edad de 42 años, comparando el número de embarazos, no hubo diferencias significativas dentro del par, en cuanto a composición mineral óseo y posteriormente 1354 gemelas individuales y sus los miembros de su familia, donde los sujetos con 1 o 2 y más de 3 embarazos tenían DMO de columna lumbar más alta, y contenido mineral total, que las mujeres nulíparas. Las mujeres que parieron y amamantaron tuvieron un CMT corporal mayor y una DMO de cadera mayor, y menor masa grasa que aquellas que parieron y no amamantaron.

Paton y col. (465) concluyen que en este análisis de una gran población de mujeres australianas sanas, no se observaron efectos de deletéreos consistentes a largo plazo del embarazo o de la lactancia sobre la masa mineral ósea. La lactancia puede conducir a menor grasa corporal total. El

embarazo y la lactancia parecen tener un pequeño efecto residual sobre el esqueleto.

Las mujeres mapuches tradicionalmente acostumbran a amamantar a sus hijos por largo tiempo, en general 1 a 2 años (179). En la muestra mapuche estudiada por Ponce y col. (480) el tiempo promedio de lactancia fue mayor a 1 año. Basándose en los antecedentes mencionados, es posible plantear la hipótesis que la lactancia prolongada podría determinar un deterioro en la masa ósea, y transformarse así en un factor relevante en la producción de la osteoporosis en el grupo étnico mapuche. Las mujeres de la Pampa de Achala no acostumbran a amamantar durante tanto tiempo, en la muestra estudiada la lactancia duró un promedio de dos meses, y no pudimos obtener relación significativa estadística.

Según varios autores, hay acuerdo en que a mayor tiempo transcurrido desde la menopausia, menor masa ósea, y muestran una clara mayor prevalencia de osteoporosis en las mujeres con más años de menopausia (13, 565).

## **INGESTA DE CALCIO**

Las fracturas no ocurren solo como resultante intrínsecas de la debilidad ósea, sino también de factores externos como caídas, defectos posturales reflejos e insuficiencia de los tejidos blandos en proteger prominencias óseas. La nutrición juega un rol importante en proteger contra la osteoporosis tanto si es por compromiso directo en el desarrollo y el mantenimiento de la masa ósea como en los reflejos posturales normales y en la masa de tejidos blandos.

Como la etiología de las fracturas en las últimas etapas de la vida es multifactorial, nuestro abordaje a la fragilidad del esqueleto también debe serlo. Mientras la nutrición es un componente clave de este abordaje, debe

comprenderse que esto individualiza solo una porción de este problema multifactorial.

Los productos de consumo diario son en sí mismos complejos: hay alimentos polivalentes que contienen muchos nutrientes esenciales. Sus efectos sobre la salud ósea son más que los que pueden contarse por sus componentes individuales y en efecto, la totalidad de sus efectos puede ser mayores que las partes individuales. Sin embargo el único mineral presente en abundancia en productos diarios y además a menudo deficiente en dietas de naciones industrializadas es el calcio, el cual es, al mismo tiempo, el principal catión del hueso. De esta manera hay una natural e intuitiva conexión evidente entre la alimentación diaria y la salud ósea.

El hueso es un tejido vivo como cualquier otro, y sus células tienen necesidad del mismo tipo de nutrientes que las del resto del cuerpo, no solo para suplemento de energía, sino también de proteínas y micro nutrientes. El crecimiento óseo está comprometido en la mala nutrición general y las anormalidades específicas del hueso se desarrollan con deficiencias de proteínas, ácido ascórbico, vitamina D, magnesio, zinc, cobre y manganeso.

Además, el hueso depende de la ingesta dietaria de suplementos de materiales necesarios para la síntesis de material extracelular el cual componen más del 95% de la sustancia del hueso y el cual es gran responsable de sus propiedades estructurales y mecánicas. Los materiales son principalmente el calcio, fósforo y proteínas. La mitad del volumen duro del material extracelular del hueso consistente de proteínas y la otra mitad de cristales de fosfato de calcio. Es evidente que un crecimiento del organismo no puede armar este material estructural si los componentes del hueso no están presentes en adecuadas cantidades en la dieta.

Más aún, la necesidad de una dieta rica en minerales persiste aún luego de que el crecimiento ha cesado. Esto es porque el calcio (particularmente) se pierde diariamente del organismo en considerable cantidad, y si esta pérdida

no es contrarrestada por la correspondiente ingesta alimentaria, el cuerpo disminuye sus unidades estructurales para priorizar la estabilidad de la calcemia. Este comportamiento, refleja el hecho que, desde un punto de vista evolutivo, la función ósea es una gran reserva nutricional de calcio y fósforo. (El significado mecánico del esqueleto se originó luego en el curso de la evolución, como las vértebras emergieron del mar y se necesitó una rigidez interna para resistir la gravedad). También, desde que la dieta y la mayoría de los mamíferos y, específicamente, los homínidos evolucionados, fue muy rica en calcio, no hubo ventajas selectivas naturales relacionadas a evolucionar medidas de conservación del calcio.

El calcio se pierde a través de la piel, el cabello, las uñas, la sudoración, la orina y secreciones digestivas, con una pérdida total en adulto hoy, por todas las rutas combinadas, en un promedio de 4 a 8 mmol, dependiendo de la actividad física y de los niveles de otros constituyentes de la dieta, tales como el sodio. Cuando el calcio absorbido de la ingesta de alimentos no alcanza a cubrir las pérdidas diarias, los niveles sanguíneos comienzan a caer, poniendo en marcha una cadena de eventos, comenzando con el incremento de la secreción de hormona paratifoidea (PTH), la cual reabsorbe hueso y libera sus constituyentes en la sangre.

Este resumen nos ayuda a definir la relación entre baja ingesta de calcio y baja masa ósea, ambos relacionados a la falla para adquirir el pico de masa ósea genéticamente programado (cuando la ingesta es inadecuada durante el crecimiento), y con respecto a las pérdidas óseas luego de la madurez (cuando la ingesta de calcio no es suficiente para reponer las pérdidas diarias del cuerpo).

De manera general, las mismas consideraciones se pueden aplicar a otros constituyentes del hueso como el fósforo y las proteínas. Sin embargo, es menos probable que estos nutrientes se presenten en cantidades limitadas en las dietas modernas. Una notable excepción puede ser el grupo de personas muy añosas donde la ingesta del total alimentario puede ser subóptima (232).

Se conoce que las fracturas de fémur están concentradas en individuos con múltiples evidencias de deficiencias alimentarias (99, 490), sugiriendo que medidas de prevención nutricional podrían ser útiles. Mientras la fracción puede variar de país a país, se ha estimado de datos de Estados Unidos que, en las naciones industrializadas, un quinto de los individuos ancianos regularmente ingieren menos del 60% de la dosis recomendada diaria tanto de fósforos o proteínas (64) (o ambos) y puede ser entonces un daño directo o al menos incapaz de responder adecuadamente a la moderna farmacoterapia de remodelación ósea. Delhi y colegas (132) demostraron que la hipoproteïnemia es común en pacientes ancianos admitidos con fractura del cuello femoral, que la suplementación proteica ayuda a mejorar el pronóstico luego de la fractura, y aún favorablemente altera el patrón de pérdida ósea luego de la fractura (45). Éste es un hallazgo importante porque demuestra que el estado de deficiencia nutricional no es solo un marcador de fragilidad sino que la produce.

Respecto a la ingesta de calcio, éste fue un dato difícil de obtener con certeza. En primer lugar, las cifras recogidas se basaron en el recuerdo de las personas respecto de sus hábitos promedio en el último tiempo. Existe un sesgo potencial en este recuerdo, ya que la ingesta de productos lácteos tiene variaciones estacionales: toman leche sólo si cuentan con animales bovinos en período de lactancia.

La ingesta promedio de calcio por habitante es de 444 mg. por día, el promedio para los varones fue de 411 mg por día y para las mujeres 479 mg en 24 hs.

Se encuestaron 16 varones de los cuales 12, 75% de la muestra, presentaron ingesta deficiente de calcio, considerando suficiente más de 800 mg diarios, solo 4 (25%) presentaron ingesta suficiente.

De las 15 mujeres encuestadas, todas consumieron menos de 1.000 mg por día de calcio, presentando el 100% de la población ingesta deficiente.

El 80,6% de la población tiene un alto consumo de proteínas, el 25,8% de la población un alto consumo de bebidas colas (más de tres vasos por día), mientras que durante su juventud un 61,3% de la población refirió que tenía un adecuado consumo de productos lácteos, más de 3 vasos por día. El alto consumo de café, considerado como más de 3 tazas por día solo fue referido por un 3,2% de la población.

Comparado con el estudio previo realizado en Tafí del Valle, nuestros habitantes de la Pampa de Achala, al menos en los meses cálidos tienen una ingesta de calcio mayor, la ingesta media para Tafí del Valle fue de 356 mg. por día.

En el estudio de Ponce (480), realizado en comunidades mapuches chilenas, las dos comunidades mapuches estudiadas son en general de escasos recursos, por lo tanto, en su mayoría crían aves de corral y sólo la minoría posee animales mayores. Los resultados obtenidos de la población mapuche, muestran que la ingesta de productos lácteos era extremadamente baja, similar a lo informado por Monckeberg (404) para campesinos e indígenas chilenos, aproximadamente 338 y 397 mg al día respectivamente, con un consumo de calcio muy por debajo de los promedios nacionales chilenos de 700 mg diarios (522, 344), y extremadamente más bajos que los 1.500 mg diarios aconsejados por normas internacionales (430, 404)

En nuestro estudio no hubo asociación estadísticamente significativa entre consumo de calcio y valores de densidad mineral ósea, a diferencia de lo encontrado en población chilena donde considerando las dificultades en la medición exacta del consumo de calcio, así como también la baja ingesta comunicada, en el análisis de posibles asociaciones entre DMO y consumo de calcio se consideraron sólo 2 grupos según si consumían o no lácteos o derivados, de acuerdo a lo propuesto por Pumarino (488). Como era de esperar, el consumo de calcio entre las mujeres con osteopenia era menor que entre las normales. Llama la atención sin embargo, que en el grupo con osteoporosis, el consumo de calcio fue similar al de las mujeres normales. Esta

aparente paradoja, pudiera ser explicada por algunos factores. El más obvio es el reducido tamaño muestral, que no permite tener un poder suficiente para detectar una diferencia aunque ésta existiera. Una explicación alternativa es que la osteoporosis fue más frecuente en los grupos de mayor edad, y en ellos existen planes de alimentación complementaria.

Hay un consenso general que el adulto requiere 800 a 1500 mg por día de calcio (229, 333, 550). Sin embargo la cantidad de calcio que necesita una persona para lograr su mineralización óptima, depende de varios factores: ambiente, estado menstrual, edad, actividad física y raza (90).

La población nativa de Tafí del Valle tenía bajo consumo diario de calcio, aún así la densitometría ósea es más alta en fémur y la de la columna igual a la de otras poblaciones de referencia. Parece que el estilo de vida con ejercicio físico vigoroso está asociado con niveles de densitometría ósea mayor que aquellos en personas sedentarias. Los altos niveles de vitamina D y quizás factores genéticos pueden a la mejor utilización de la escasa ingesta de calcio.

La vitamina D es el mejor regulador de la absorción intestinal de calcio (550). A pesar de la escasa ingesta de calcio entre nativos, los altos niveles de vitamina D tuvieron correlación positiva con la densidad mineral ósea de fémur proximal.

Según un metaanálisis de Heaney, publicado en el año 2000 (232), en los pasados 25 años se han publicado 139 reportes en inglés estudiando la relación entre ingesta de calcio y salud ósea (masa ósea, balance de calcio, pérdida ósea, o fracturas), casi todos ellos publicados desde el trabajo de 1989 del RDA fue completado.

52 de estos estudios consistían en intervenciones controladas por el investigador (estudios del balance cálcico y metabólico controlados, randomizados), 37 en adultos, 14 en adolescentes o niños y uno combinando estos grupos etáreos. Todos los estudios metabólicos y fisiológicos (2, 79, 224, 225, 229, 257, 272, 375, 376, 384, 433, 436, 501, 516) demostraron que a mayor ingesta de calcio producía mejor retención o reducción del remodelado

óseo. Dos de estos estudios de balance metabólico usaron productos diarios como fuente de calcio. Varios de los estudios de balance cálcico usaron aproximaciones rango dosis para estimar el requerimiento promedio para retención máxima durante la adolescencia y para balance cero durante la madurez (229, 272, 376, 433). Los resultados estuvieron en un rango de 35 a 40 mmol por día para el crecimiento y variaron de 22 a 40 mmol/día para los adultos maduros. Aún los términos inferiores de estos rangos están por encima de las ingestas típicas hoy y en las recomendaciones de 1989.

Los dos estudios ranzomizados controlados (ERC) en adultos demostraron que una ingesta elevada de calcio reduce o detienen la pérdida ósea relacionada con la edad (77, 4, 21, 44, 61, 67, 70, 69, 76, 82, 125, 126, 139, 140, 157, 215, 284, 341, 357, 429, 435, 467, 478, 484, 502, 503, 505, 506, 508, 518, 569, 579, 581) o disminución de las fracturas osteoporóticas (77, 69, 76, 82, 125, 484, 502) en uno u otro sitio óseo o ambos. En uno de estos estudios no se pudo demostrar el beneficio de incrementar la ingesta de calcio, el estudio consistió en solo 77 hombres sanos en quienes la ingesta promedio de calcio del grupo control fue 29 mmol/día (1159 mg), o sea relativamente alta (450). En el otro, los sujetos fueron mujeres en posmenopausia temprana (431), un grupo en el cual la pérdida ósea está predominantemente relacionada a la falta de estrógenos y no a la nutrición. Seis estudios controlados usaron productos diarios como fuente de calcio, y todos fueron positivos. Los 15 ERC y estudios de balance en niños y adolescentes demostraron mayor ganancia ósea en sujetos con suplementos de calcio que en controles, a pesar del hecho que el grupo control en varios de los estudios tuvo ingestas de calcio cerradas a, superiores, a aquellas aplicables a las DDR. Cuatro de estas intervenciones controladas por los investigadores emplearon productos de fuente de suplemento de calcio o una comida colación fortificada. Todos fueron positivos.

Cuatro de los estudios, mientras encontraban un efecto positivo de la ingesta de calcio tanto en mujeres pre como posmenopáusicas, encontraron mucho menor efecto en mujeres estudiadas en menos de cinco años de la posmenopausia (5, 82, 157, 503). Solo unos pocos estudios específicamente

evalúan la suplementación de calcio en las mujeres posmenopáusicas tempranas. Cuando se compara con el estrógeno en esta etapa de la vida, el efecto del calcio tiene generalmente a ser indistinguible del placebo o intermedio entre el placebo y el estrógeno.

Todas las variaciones en la ingesta de calcio producen una remodelación ósea transitoria, generalmente expresada principalmente durante el primer año del tratamiento. Solo luego de este momento pueden los efectos nutrientes del calcio extra ser evaluados sobre el balance óseo. La mayoría de los estudios han fallado en discriminar adecuadamente entre estos dos efectos; por eso, no es usualmente imposible discriminar cuanto del efecto del ensayo refleja el cierre del espacio de remodelación y cuánto es cambio del balance óseo. Una excepción a esto es el estudio de Reid y col (506), en el cual el grupo con suplemento de calcio incrementó la masa ósea en la columna un 2% en el primer año, sin cambios significativos luego, mientras que el grupo placebo perdió un promedio de 0.5% por año. El primer año la ganancia refleja la esperada remodelación transitoria. La evaluación del efecto nutriente de calcio extra vienen en el análisis del porcentaje de pérdida desde el año dos en adelante, el cual fue significativamente menor en los sujetos que recibieron suplementos de calcio que en los controles tratados con placebo. De esta manera los sujetos que recibieron suplementos de calcio se beneficiaron tanto desde la reducción del espacio de remodelado como desde el menor porcentaje de pérdida ósea.

Tomados juntos, estos ensayos controlados demostraron convincentemente que dar prevalencia a la ingesta de calcio tanto en niños como en adultos no es suficiente para asegurar la completa realización del potencial genético o la completa protección para adquirir un capital óseo y que el incremento de la ingesta de calcio a través de la duración de la vida puede mejorar la adquisición ósea durante el crecimiento, estabilizar la masa ósea en la madurez y minimizar la pérdida ósea durante la involución. Estos ensayos también demuestran que las DDR no son adecuadas para asegurar un estado óseo óptimo en individuos que consumen dietas occidentales.

De 86 estudios observacionales, comparados por Heaney en su metaanálisis, 69 se realizaron en adultos y 17 en niños o adolescentes. Sesenta y cuatro encontraron una asociación positiva entre ingesta de calcio y masa ósea, pérdida ósea o riesgo de fractura (423, 8, 9, 26, 27, 40, 71, 72, 83, 109, 123, 124, 183, 184, 213, 216, 234, 237, 242, 252, 253, 254, 260, 264, 280, 293, 294, 298, 303, 307, 320, 332, 334, 335, 342, 377, 399, 414, 427, 432, 449, 463, 471, 479, 496, 500, 507, 524, 525, 527, 551, 555, 558, 559, 561, 568, 580, 585, 596, 604, 613, 633, 636, 637, 642, 171), uno encontró un efecto positivo en hombres solamente (630); 19 no encontraron efectos (28, 111, 164, 169, 304, 309, 359, 407, 428, 448, 453, 595, 607, 610, 614, 619, 622, 630, 634) y dos encontraron un efecto negativo (108, 107). En uno de estos ensayos negativos (107), el autor deja explícito que ellos interpretan sus hallazgos no como un efecto verdadero negativo del calcio sino como un reflejo de la capacidad limitada para controlar las variables que confunden. Cuatro de los 16 estudios observacionales en niños y adolescentes no encontraron efectos (407, 614, 622, 630), Mientras 12 fueron positivos. De esta manera hay una clara mayoría (aproximadamente  $\frac{3}{4}$ ) de los estudios observacionales que apoyan la hipótesis que el incremento de la ingesta de calcio protege el esqueleto.

Los datos contundentes de los ensayos controlados más fuertes dejan a los estudios observacionales, en cierto sentido, superfluos. Sin embargo, es importante que nos ayudan a conocer que los efectos adquiridos en un contexto artificial de un ensayo controlado, a menudo usando fuentes no alimenticias de calcio, pueden ser vistos también en situaciones más naturales, en las cuales la principal fuente de calcio son los alimentos (y las ingestas altas de calcio casi siempre principalmente de fuentes diarias). También, desde que los estudios observacionales generalmente no involucran alterar la ingesta de calcio habitual, no hay cambios inducidos por el estudio en el remodelado óseo y de esta manera la mayoría de los estudios observacionales evitan el problema de la confusión por el remodelado transitorio. Un ejemplo del tipo de soporte en un estudio observacional puede verse en el estudio de Recker y colaboradores (500) en mujeres en la tercera década. En un estudio

prospectivo a cuatro años los autores demostraron que la masa ósea fue aún incrementándose en estas mujeres que completaron su crecimiento y que esa ganancia fue mayor en aquellas con ingestas de calcio más elevadas.

La congruencia general de los datos de los dos tipos de estudios refuerza la conclusión que a ingestas mayores de calcio confieren mayores beneficios óseos. El hecho que la proporción de estudios positivos es algo menor para estudios observacionales que para estudios controlados puede ser explicado, en parte por la menor capacidad para cuantificar la ingesta de calcio en estudios observacionales (230) y en parte por el hecho que el efecto visto en ERC está aumentado por el comienzo del componente de remodelado transitorio y una mejoría en el balance óseo.

Consistente con, y soportando estas conclusiones está visto el hallazgo virtualmente universal en estudios epidemiológicos que el uso de tiazida está asociado con disminución de riesgo de fracturas (498,323). Las tiazidas disminuyen obligatoriamente la pérdida de calcio urinario. A causa de que la absorción neta de calcio es solo de un 10%, una disminución en el calcio urinario de tan poco como 1 mmol/día produce efectivamente el mismo resultado que un incremento dietario de calcio de 10 mmol/día. De esta manera, a pesar de que no refleja estrictamente la ingesta de calcio, el uso de tiazida es en un sentido equivalente a la suplementación dietaria

En los últimos 10 años se han publicado varios meta análisis, (109, 110, 569) y una compilación (375) midiendo el balance de calcio durante el crecimiento. Las conclusiones de los estudios a la que todos llegaron son concordantes, una mayor ingesta de calcio protege el esqueleto y reduce el riesgo de fractura. En uno (569) el autor fue capaz de demostrar, de los estudios publicados, que el efecto beneficioso sobre el esqueleto del incremento de la actividad física fue adquirido solo si la ingesta de calcio estaba sobre los 25 mmol/d (1000 mg).

Como comentario final, se pueden establecer firmemente las conclusiones llegadas en 1994 en la Conferencia de Desarrollo de Consenso sobre la

Ingesta Óptima de Calcio (430) ellas son: 1) una alta ingesta de calcio es importante durante la vida, 2) los habitantes de Estados Unidos no han alcanzado todavía el valor suficiente, 3) la necesidad es mayor que lo que alguna vez se pensó

### **METABOLISMO FOSFOCALCICO**

El tejido óseo está sometido a un proceso metabólico de formación y resorción denominado remodelado óseo, que se inicia con la activación de la resorción ósea por el osteoclasto y le sigue la formación ósea llevada a cabo por el osteoblasto.

En condiciones normales el remodelado óseo tiene lugar de forma sincronizada en determinadas localizaciones del esqueleto, denominadas unidades de remodelado óseo, y está regulado por factores mecánicos y humorales. El impacto del remodelado sobre el hueso está determinado por el índice del remodelado, que depende del número total de unidades activas en el esqueleto (normalmente 1 millón) y por el balance del remodelado, que depende de la cantidad relativa de hueso formado y reabsorbido en cada unidad. El remodelado óseo puede valorarse de forma directa mediante histomorfometría a partir de la biopsia ósea o bien, de forma indirecta, mediante la determinación de una serie de constituyentes de la sangre y la orina, denominados marcadores bioquímicos del remodelado óseo, que son enzimas u otras proteínas secretadas por los osteoblastos (células formadoras de hueso) o los osteoclastos (células que reabsorben hueso), o bien productos que se originan durante la formación o la degradación del colágeno tipo 1, la principal proteína que forma la matriz orgánica del hueso.

El desarrollo de nuevos marcadores de metabolismo óseo ha enriquecido el espectro de análisis de suero y orina usados en la valoración de las patologías esqueléticas. Para propósitos clínicos, los marcadores de formación se distinguen de los marcadores de resorción. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que algunos de estos marcadores pueden reflejar, al menos en cierto

grado, tanto la formación como la resorción ósea. Además, la mayoría, sino todos los marcadores están presentes en otros tejidos aparte del óseo y entonces pueden ser influenciados por otros procesos no esqueléticos. Por último, los marcadores de remodelado óseo, son usualmente no enfermedad específicos, pero reflejan alteraciones en el metabolismo esquelético independientemente de la causa subyacente (131).

Los marcadores relacionados con los osteoblastos y que reflejan la actividad osteoblástica se denominan marcadores de formación y se determinan en sangre. Los principales son:

1. Enzimas sintetizadas por los osteoblastos:
  - Fosfatasa alcalina total (FAT).
  - Isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO).
2. Otras proteínas sintetizadas por los osteoblastos:
  - Osteocalcina.
  - Propéptido carboxiterminal del procolágeno 1 (PICP).
  - Propéptido aminoterminal del procolágeno 1 (PINP).

A los marcadores relacionados con los osteoclastos se les denomina marcadores de resorción y la mayoría se determinan en la orina (excepto cuando se indica lo contrario); los principales son:

1. Enzimas de los osteoclastos:
  - Fosfatasa ácida resistente al tartrato (FART) en suero.
2. Derivados de la degradación de la fase mineral del hueso:
  - Cociente calcio/creatinina.
3. Derivados de la degradación del colágeno óseo:
  - Hidroxiprolina.
  - Piridinolina (Pir) y deoxipiridinolina (Dpir) libres.
  - Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 con puentes de piridinolina (ICTP) en suero.
  - Telopéptido aminoterminal del colágeno 1 con puentes de piridinolina (NTX) en suero y en orina.

- Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno 1 ( $\beta$ -Cross-Laps, CTX) en suero y en orina.

Estos marcadores tienen las siguientes ventajas para medir el recambio óseo: Son no invasivas, son económicas, pueden repetirse en varias ocasiones, y reflejan la actividad celular de todo el esqueleto. Ellos también tienen desventajas: no proveen información acerca del trabajo de células individuales, no reflejan el proceso de mineralización, y sus niveles pueden estar afectados por la tasa de clearance. Estos marcadores han sido usados para estudiar la patogénesis de la osteoporosis, identificar las mujeres posmenopáusicas con pérdida ósea acelerada, predecir fracturas independientemente de la pérdida ósea, predecir respuesta a la terapia, y monitorear la respuesta a la terapia. También pueden ser usados en la evaluación de ensayos clínicos para elegir las dosis máximas y mínimas efectivas, entendiendo los mecanismos de los cambios en la densidad mineral ósea, y estudiando el efecto y el curso de tiempo en los cambios en el hueso luego de la cesación de la terapia. Los marcadores no proveen sustitutos para evaluar el riesgo de fracturas o la densidad mineral ósea. Sin embargo, ellos tienen un uso en osteoporosis y pueden proveer datos preliminares en el corto plazo que pueden ser usados en el diseño de estudios a largo plazo de densidad mineral ósea y fracturas (152).

Se debe destacar que con una determinación puntual de los marcadores no se puede clasificar a un individuo como afecto de una enfermedad ósea. Por tanto, los marcadores no permiten establecer el diagnóstico de osteoporosis.

Es importante recordar que existen varios factores que pueden modificar el valor de los marcadores, entre los que destacan enfermedades como las hepatopatías crónicas y la insuficiencia renal. Así, en la hepatopatía crónica, los marcadores derivados del colágeno reflejan en parte el aumento de la fibrogénesis hepática.

En la insuficiencia renal la disminución del filtrado glomerular da lugar al acúmulo en suero de los marcadores del recambio óseo que, por su pequeño peso molecular se eliminan en la orina (osteocalcina, Pir, Dpir, NTX, CTX, hidroxiprolina e ICTP), por lo que su elevación en presencia de deterioro de la función renal puede no reflejar un incremento en el remodelado óseo.

La utilidad de la determinación de los marcadores bioquímicos en la práctica clínica es todavía un tema controvertido. Sus principales aplicaciones teóricas se han enfocado a la valoración y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Se estudió la utilidad en la valoración de la pérdida de masa ósea, ya que tras la menopausia, alrededor de un 30 % de las mujeres presentan una pérdida acelerada de masa ósea. La identificación precoz de este grupo de mujeres permitiría en teoría seleccionar a aquellas pacientes con un mayor riesgo de pérdida ósea e instaurar un tratamiento preventivo. Diversos estudios han analizado la capacidad predictiva de los marcadores en la identificación de estas pacientes. Los resultados son controvertidos debido a que se han utilizado diferentes marcadores y se han estudiado poblaciones con edades variables y, a menudo, con un número reducido de individuos. Algunos estudios han mostrado un aumento de la pérdida de masa ósea a largo plazo en mujeres postmenopáusicas que presentan un aumento basal de los marcadores “sensibles” como la osteocalcina, PINP, CTX y NTX. Sin embargo, estos resultados se basan en estudios poblacionales y su valor es limitado para identificar las “perdedoras rápidas” de masa ósea a nivel individual.

La utilidad en la predicción del riesgo de desarrollar fracturas fue estudiado en varios estudios han demostrado que el aumento de la concentración de los marcadores de remodelado óseo, especialmente los de resorción, puede ser un factor de riesgo, independientemente de la masa ósea, para desarrollar fracturas. Así, se ha señalado que el aumento de la excreción urinaria de CTX y/o Dpir libres estaba asociado a un aumento del riesgo de fractura del fémur.

Además, cuando la determinación del marcador se asociaba a la medición de la densidad mineral ósea, aumentaba la capacidad predictiva para identificar a la población con riesgo para desarrollar fracturas por fragilidad (261, 56, 151, 194, 219, 281).

Como predictores de la respuesta al tratamiento, los marcadores del remodelado óseo parecen ser especialmente útiles.

En el caso de los marcadores de resorción, el cambio suele ser ya evidente al cabo de 1-3 meses de iniciar el tratamiento; el cambio en los marcadores de formación suele ser más tardío, a los 3-6 meses.

La disminución del valor del marcador que se observa con el tratamiento suele ser del 10-80 %, dependiendo del tipo de tratamiento y del marcador utilizado.

Así, el tratamiento con bisfosfonatos, como el alendronato o el risedronato, se asocia a una disminución del orden del 40 % en los marcadores de formación y del 70-80 % en los de resorción. Otros tratamientos, como el raloxifeno, el tratamiento hormonal o la calcitonina, se asocian a una disminución de los marcadores menos acusada.

Otro aspecto a considerar es que la magnitud del cambio en el valor del marcador inducido por el tratamiento antirresortivo puede predecir el cambio en la densidad mineral ósea a largo plazo. Así, se ha observado que las mujeres que presentan una disminución más marcada de NTX a los 6 meses de iniciar el tratamiento hormonal son las que tienen un mayor aumento de la densidad mineral ósea al año. Otros estudios han mostrado resultados similares con otros marcadores, como la FAO y Dpir libres. El tratamiento con bisfosfonatos se asocia a cambios similares, aunque de mayor magnitud, habiéndose descrito que la disminución del marcador por debajo de un determinado punto de corte (< 40 % para el NTX y < 20 % para la osteocalcina) tras 6 meses de tratamiento con alendronato se asocia a una probabilidad del 92 % de

presentar una respuesta positiva de la masa ósea a los 2 años de tratamiento. Incluso, algunos datos preliminares indican que la disminución del valor del marcador ( $> 60\%$  para el CTX y  $> 40\%$  para el NTX) a los 3-6 meses del inicio del tratamiento con risedronato se relaciona con la disminución del riesgo de fractura vertebral a los 3 años de tratamiento.

El creciente interés que existe en el estudio del metabolismo óseo ha dado lugar al desarrollo de nuevos marcadores: galactosilhidroxilisina, sialoproteína ósea, isoenzima 5b de la fosfatasa ácida resistente al tartrato y péptido helicoidal de la cadena alfa1 del colágeno tipo 1. Los resultados obtenidos con ellos son prometedores, no sólo en el estudio de la osteoporosis, sino en otros procesos, como los metastásicos.

**Fosfatasa alcalina:** Las fosfatasas alcalinas humanas son glicoproteínas que están codificadas por al menos cuatro loci genéticos. En el suero humano, se han identificado (539, 221) no específicas de tejidos (hepática, ósea y renal), intestinal y placentaria. Otras fosfatasas alcalinas también llamadas placenta-like, con una estructura y propiedades similares, pero no idénticas, a aquellas FAL placentaria, se ha encontrado en pequeñas cantidades en testículos y timo (201, 73, 401). Aunque las isoenzimas del hígado, hueso y riñones son el mismo producto genético (629), ellas difieren de las otras sobre la base de la movilidad electroforética y estabilidad ante el calor y la urea. Se piensa que estas diferencias son debidas a modificaciones postranslacionales tales como glicosilación sialilación (629).

La fosfatasa alcalina ósea (FALO), una glicoproteína tetramérica, está localizada en la membrana plasmática de los osteoblastos y es liberada a la circulación como un dímero por clivaje fosfolipasa de una fosfatidilinositolglicano anclada en la membrana que está pegada al extremo carboxi de la proteína (258). Aunque la función de la FALO es desconocida, la enzima se piensa que está involucrada en la formación ósea y la mineralización in vivo en el esqueleto (520, 380). La actividad de la fosfatasa alcalina total FALT es comúnmente usada como un marcador de recambio óseo. Varios

estudios han demostrado que su actividad se incrementa con la edad en adultos normales (534, 321,620, 150). En mujeres la FALO se incrementa levemente durante la fase lútea (426), y el incremento en la FALT luego de la menopausia es en gran medida debido a la isoenzima ósea (321, 620). En pacientes con osteoporosis vertebral, la FAT y la FAO son normales o levemente incrementadas, pero la FAO parece ser más sensible que la FAT (575). La FAT y la FAO están incrementadas en pacientes con enfermedad de Paget (575, 147, 410), correlacionándose con la extensión y actividad de la enfermedad. La FAO está algo incrementada en el hipertiroidismo, el hiperparatiroidismo, la acromegalia y las metástasis óseas (92). En algunos casos la elevación de la FALT es leve, y su interpretación clínica no es clara.

Como otros parámetros biológicos, la actividad de la fosfatasa alcalina sérica (y la actividad de las isoenzimas individuales) no están normalmente distribuidas en promedio, sino más bien a la derecha. La “media y las desviaciones estándar” por lo tanto tienen un escaso significado en lo concerniente a fosfatasa alcalina sérica y los clínicos no deberían sobre interpretar elevaciones en menor grado de la misma. La presencia de fosfatasa alcalina “normal” constituye un importante paso en el diagnóstico de algunos desórdenes óseos metabólicos. En un paciente con sospecha de osteoporosis, una fosfatasa alcalina mayor de 1.5 veces el límite superior de referencia sugiere diagnósticos adicionales o alternativos. En contraste, la falta de elevación de la fosfatasa alcalina sérica no excluye el diagnóstico de hiperparatiroidismo u osteomalacia (311).

En el presente estudio realizado en la Pampa de Achala, el promedio de fosfatasa alcalina fue de 265.64, hubo una determinación exageradamente alta, que si se la excluye queda como 244.53.

Los niveles de fosfatasa alcalina normal se relacionaron en forma estadísticamente significativa con la baja densidad mineral ósea por test de Chi Cuadrado ( $p < 0.01$ ), lo cual concuerda con la literatura, que refiere que los pacientes con osteoporosis en general tienen fosfatasa alcalina normal o levemente aumentada.

**Calcemia:** El organismo adulto contiene aproximadamente 1.000 g de calcio, del que un 98% se localiza en el hueso. El calcio en la fase mineral está en equilibrio con el líquido extracelular (LEC), pero sólo es intercambiable en una pequeña proporción (1%) del calcio total.

El calcio, contribuye a la integridad estructural esquelética, y con el fósforo es un elemento esencial en la mineralización; el mantenimiento relativamente constante de su concentración en LEC es indispensable para el control y mantenimiento de gran número de procesos biológicos (52).

Los cambios que se producen en la concentración sanguínea de calcio iónico ( $\text{Ca}^{++}$ ) afectan a la función neuromuscular, renal, a la liberación de hormonas a la circulación y a los mecanismos de la coagulación entre otras.

La hormona paratiroidea, la Vitamina D (o sus metabolitos) y la calcitonina, controlan los mecanismos homeostáticos del calcio y del fósforo en riñón, intestino y hueso, regulando su función por estimulación o inhibición de los procesos de absorción, transporte o resorción de estos elementos minerales a la circulación sanguínea para mantener su concentración relativamente constante. (35)

El calcio total circulante incluye tres fracciones: el calcio ligado a proteínas (40%), no ultrafiltrable por el riñón; el calcio iónico 48%, y complejos de calcio unidos a aniones como fosfato, citrato y bicarbonato (12%), ambas ultrafiltrables (482).

Aunque presenta algunas diferencias entre el valor obtenido y la actividad real del  $\text{Ca}^{++}$ , la determinación habitual de calcio en clínica es de calcio total, que se realiza por técnicas de espectrofotometría automatizadas, pero el método más preciso es la absorción atómica (470). Los valores normales varían para cada laboratorio, pero están aproximadamente entre 9 y 10,6 mg/dl para pasar de ng/dl a mmol/l, basta con dividir por 4.

La concentración de calcio, es mayor en niños que en adultos. La absorción intestinal de calcio aumenta en las fases de crecimiento rápido, (también

durante el embarazo y lactancia) y disminuye con la edad especialmente en los varones (299).

La concentración sérica de calcio total, debe evaluarse en función de la concentración de albúmina, (que representa un 90% del calcio sérico ligado a proteínas). Una disminución en la concentración sérica de albúmina de 1 g/dl, produce un descenso de la concentración total de calcio de 0.8 mg/dl. (299)

La hipercalcemia, puede ser una manifestación de una enfermedad grave o puede detectarse en forma casual en una analítica rutinaria de laboratorio en pacientes asintomáticos.

Cuando encontramos valores superiores a 10,7 mg/dl, debemos confirmarlo al menos en una o dos determinaciones sucesivas, y considerar la posibilidad de extracción defectuosa, por prolongación del tiempo de compresión (extracciones difíciles), que puede elevar hasta 1,5 mg/dl la concentración de calcio total, por venostasis y hemoconcentración.

Si la extracción ha sido llevado a cabo correctamente y no se demora demasiado la determinación, es importante valorar los factores que desplazan la unión calcio-albúmina, como la propia concentración de proteínas séricas, el pH (que afectan a los valores de  $Ca^{++}$ ) y otras causas como la hiponatremia, que causa un incremento del calcio ligado a proteínas y la hipernatremia un descenso (346). Tras la confirmación de la hipercalcemia, es necesario establecer un diagnóstico.

La hipocalcemia aguda, puede observarse en enfermos con enfermedades graves o asociada a determinados fármacos como protamina, heparina o glucagón. La hipocalcemia crónica es menos frecuente que la hipercalcemia, pero suele ser sintomática y precisa tratamiento; sus principales causas son la insuficiencia renal crónica, el hipoparatiroidismo, el pseudohipoparatiroidismo, el déficit de vitamina D y la hipomagnesemia (497,49).

El promedio de calcemia de los individuos que viven en Pampa de Achala, fue de 8.65 mg%, 12 pacientes presentaron calcio < de 8.5 mg%.

Cuando se relacionó la calcemia con los resultados de la densitometría ósea se obtuvo significación estadística, a menor calcemia, peores resultados en la densitometría ósea, estadísticamente significativo por test de Chi Cuadrado ( $p < 0.05$ ).

**Calciuria:** La medida de la excreción urinaria de calcio se utiliza en la evaluación clínica de pacientes con enfermedades del metabolismo mineral: óseas metabólicas o nefrolitiasis (346).

La excreción urinaria, está en relación con la dieta, sexo y edad; siendo mayor su eliminación en varones, aumenta hasta los 20 y disminuye entre los 60 y 80 años.

Con una dieta normal en calcio, la excreción urinaria de calcio en orina de 24 horas, debe ser en varones inferior a 300 mg / 24 hs (7,5 mmol/día) y en mujeres a 250 mg / 24 hs. La importancia de la función renal en la eliminación de calcio, condiciona el uso del cociente calcio / creatinina (ca/cr) cuyo valor de normalidad oscila entre 0,06 y 0,2 (497). También la excreción de calcio puede expresarse en mg de Ca/dl de filtrado glomerular siendo posible expresar también la calciuria en relación con la reabsorción tubular (diferencia entre el calcio filtrado y el excretado) (347)

Además de un incremento en la filtración glomerular (hipercalcemias), la excreción urinaria de calcio aumenta: con el consumo de cloruro de sodio, acidosis metabólica, ingesta de nutrientes como la glucosa y el etanol rápidamente metabolizables, diuréticos como furosemida o bumetamida (347).

En ausencia de hipercalcemia, ocurre hipercalciuria en un 50% de los pacientes con cálculos renales de oxalato cálcico o apatita, la absorción de calcio está siempre elevada, más aún si se trata de una hipercalciuria absorptiva.

En pacientes encamados, suele observarse hipercalciuria por aumento de la resorción.

Se produce una disminución de la calciuria en pacientes con hipocalcemia: hipo y pseudohipoparatiroidismo, déficit de vitamina D, malabsorción, etc., (con la excepción de pacientes con hipercalcemia hipocalciúrica familiar) (347)

Los diuréticos tiazídicos, aumentan la reabsorción tubular distal de calcio, disminuyendo su excreción urinaria; también la disminuyen amilorida e indapamida.

La calciuria refleja el contenido de calcio excretado durante la resorción ósea, pero el manejo renal del calcio está influido por las hormonas reguladoras de calcio y por los estrógenos; lo que hace que la excreción de calcio urinario / creatinina (Ca / Cr urinarios) sea el marcador de resorción utilizado, aunque más barato y menos específico.

Se mide utilizando el método de Nordin (en orina de la segunda micción de la mañana), que permite determinar la calciuria y la hidoxiprolinuria, disminuyendo en gran parte la influencia de la dieta y de la función renal.

Con respecto a la determinación Calcio / Creatinina urinarios, ninguna determinación coincidió con aumento de la relación, pero 4 de las 15 mujeres y 5 de los 16 varones tuvieron relación calcio / creatinina inferior a lo normal 0.06, lo que podría relacionarse con los valores bajos de vitamina D encontrados en esta población.

**Fosfatemia:** El organismo contiene unos 600 gramos de fósforo, un 85% óseo y el 15% restante en el LEC. El 80% del fósforo dietético se absorbe por duodeno y yeyuno facilitado por la vitamina D.

El riñón tiene un papel predominante en la homeostasis del fósforo y mantiene la concentración del fósforo sérico en un valor muy cercano al fósforo tubular.

El fósforo desarrolla importantes acciones en el organismo (52, 35).

El fosfato intracelular sirve de sustrato para la formación de enlaces de alta energía (ATP); es un constituyente de los fosfolípidos de las membranas celulares; interviene en la regulación del calcio intracelular, regula la capacidad de la hemoglobina para transportar el oxígeno y tiene gran influencia en la primera hidroxilación renal de la vitamina D.

Aunque en clínica se utiliza indistintamente la terminología concentración sérica de fósforo o fosfato, este último es el que circula por la sangre, se filtra por el glomérulo renal y es transportado a través de las membranas plasmáticas. El fósforo existente se encuentra principalmente en dos formas: una constituida principalmente por los fosfolípidos y una inorgánica (Pi). (491)

Aproximadamente el 85% del fósforo sérico es ultrafiltrable.

La fosfatemia, presenta mayor variabilidad que la calcemia, en función de varios factores (299)

- a) Dieta: La fosfatemia, disminuye con la ingesta rica en hidratos de carbono y se eleva con dietas ricas en fósforo. Los quelantes del fósforo, como el hidróxido de aluminio disminuyen la absorción de fósforo y son una causa importante de hipofosfatemia.
- b) Ritmo circadiano: Para minimizar el efecto del ritmo circadiano y la dieta en la concentración sérica de fosfato, debe obtenerse la muestra por la mañana en ayunas.
- c) pH sanguíneo: La fosfatemia disminuye en la alcalosis y se eleva con la acidosis, igual que el  $C^{++}$ .

Con la edad, se producen importantes variaciones en la concentración sérica de fósforo. Se eleva con el crecimiento y después disminuye lentamente, hasta alcanzar en los varones unos niveles de 2,5 a 4,5 mg/dl a los 20 años para disminuir con el envejecimiento, consecuencia probablemente del hiperparatiroidismo secundario (491)

El promedio de fosfatemia fue de 4.04 mg% y no hubo relación estadísticamente significativa con la DMO.

**B cross laps:** Recientemente se han desarrollados inmunoensayos (IE) para la determinación de marcadores bioquímicos de resorción ósea en suero. Estos incluyen la medición de los fragmentos C- terminal (CTX) y N-terminal (NTX) de los telopéptidos del colágeno Tipo 1, que constituye más del 90% de la matriz orgánica del hueso. El dosaje de los b-CrossLaps en suero, por un método totalmente automatizado, nos permite medir fragmentos CTX que contienen un octapéptido EKAHD-b-GGR, b isomerizado (fenómeno asociado con el envejecimiento de proteínas y péptidos). El empleo de dos anticuerpos monoclonales, dirigidos a epitopes diferentes del octapéptido en el diseño del IE, mejora la sensibilidad y especificidad de este marcador.

En la población de la Pampa de Achala solo dos de los 16 varones y ninguna mujer, tuvieron aumentado el B Crosslaps.

Es de destacar que ambos varones tenían densitometrías compatibles con osteoporosis, no hubo relación estadísticamente significativa seguramente por el escaso número de casos.

Cabe destacar que la mayor utilidad clínica de este marcador es su medición antes de iniciar la terapia anti-resortiva, ya que se observa una disminución significativa de sus valores una vez iniciado el tratamiento.

Los marcadores óseos son herramientas útiles para el manejo de las enfermedades metabólicas. Ellos son usados principalmente para valorar la respuesta a tratamientos antiresortivos en osteoporosis y tienen un rol potencial futuro en valorar la pérdida ósea y el riesgo de fractura.

## **VITAMINA D**

Aunque no hay consenso sobre los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D medidos en suero, la deficiencia de vitamina D, se define por la mayoría de los expertos como un nivel de 25-hidroxivitamina D menor de 20 ng por mililitro (50 nmol por litro) (246, 36, 368)

Los niveles de 25-hidroxivitamina D están inversamente asociados con niveles de hormonas paratiroideas hasta que aquella llega a 30 a 40 ng por mililitro (75 a 100 nmol por litro), en ese punto los niveles de hormonas paratiroideas comienzan a estabilizarse.

Además, el transporte de calcio intestinal se incrementa de una 45 a un 65% en las mujeres cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D aumentan de 20 a 32 ng por mililitro (ml) (228) con estos datos, un nivel de 25-hidroxivitamina D de 21 a 29 ng por mililitro, puede considerarse indicador de insuficiencia de vitamina D relativa, un nivel de 30 ng por mililitro o más puede considerarse como indicador de vitamina D suficiente (127).

Cuando se usan estas definiciones, se estima que 1 billón de personas en el mundo tiene deficiencia o insuficiencia de vitamina D (7-12 y 15 a 22 de NEJM 2007).

En nuestro estudio, de 24 determinaciones de vitamina D, 8 de ellas (30% de la muestra) fueron menor a 20 ng / ml. 20 fueron menores a 30 ng por ml, representando el 83% de la muestra, hay que considerar que las determinaciones fueron hechas en mayor, otoño en nuestro país y se espera que estos valores sean aún menores luego del invierno.

Nuestras determinaciones coinciden con los estudios que demuestran niveles subóptimos de vitamina D en la población general, siendo las deficiencias similares a las descritas en, Arabia Saudita, Emiratos Árabes, Australia, Turquía, India y Líbano. Mayores a las descritas en Boston, y menores a otro estudio en Arabia Saudita realizado por Ghannam (195), quien describe que el 52% de las mujeres sanas presentaron hipovitaminosis D, considerados igual o menor a 20 nmol/l.

El promedio en nuestra muestra es de 24,54 ng / ml de 25-hidroxivitamina D, lo cual es muy similar a lo reportado por Spindler (571) en Tafí del Valle,

Tucumán, Argentina (26,8 ng / ml) y superior a los de la ciudad de Buenos Aires, Argentina 20,7 ng / ml)

Olivieri (446), en las diferentes regiones de Argentina, observó una alta incidencia (52 a 87%) de niveles de insuficiencia de vitamina D (25OHD <20ng/ml) y solamente entre el 2 y 17% tenían niveles considerados como mínimos deseables de 25OHD3 (30 ng/ml), lo cual coincide con nuestro estudio.

Otros estudios, europeos y norteamericanos, encontraron que 40 a 100% de las personas mayores, varones y mujeres europeos y estadounidenses, aún viviendo en la comunidad (no en geriátricos) son deficientes de vitamina D. (246, 36, 601, 368, 78, 245, 199, 47, 355, 19, 385, 331, 77, 354). Más del 50% de las mujeres posmenopáusicas que toman medicación para osteoporosis tienen niveles subóptimos de 25-hidroxivitamina D- menos de 30 ng por mililitros (245, 354).

También se ha descrito que los niños y adultos jóvenes potencialmente tienen alto riesgo de deficiencia de vitamina D. Por ejemplo, 52% de los adolescentes negros e hispanicos en un estudio de Boston y 48% de las niñas preadolescentes en un estudio de Maine tenían niveles de 25-hidroxivitamina D menores a 20 ng por mililitro. (586, 204). En otros estudios al final del invierno, 42% de las niñas negras y mujeres blancas de 15 a 49 años en Estados Unidos tienen menos de 20 ng por ml de 25-hidroxivitamina D (422). El 32% de los estudiantes sanos, médicos y residentes en un Hospital de Boston fueron deficientes en vitamina D, a pesar de tomar un vaso de leche y un complejo vitamínico diariamente y comer salmón al menos una vez por semana (594).

En Europa, donde hay muchos alimentos fortificados con vitamina D, los niños y adultos podrían tener especialmente alto riesgo (247, 246, 78, 47,355, 19, 385, 331, 77, 354). También las mujeres embarazadas y aquellas que amamantaban, quienes se pensaba que eran inmunes a las deficiencias de vitamina D porque tomaban un complejo multivitamínico diario que contenía

400 UI de vitamina D (70% tomaban vitaminas prenatales, 90% comían pescado y 93% aproximadamente tomaban 2.3 vasos de leche por día); 73% de las mujeres y 80% de sus niños fueron deficientes en vitamina D (niveles de 25-hidroxivitamina D menores a 20 ng por mililitro) en el momento del nacimiento (340). Nosotros no analizamos estos grupos etéreos en nuestro trabajo.

La gente que vive cerca del Ecuador, quienes están expuestos a la luz solar sin fotoprotección tiene buenos niveles de 25-hidroxivitamina D, más de 30 ng/ml (624, 472). Sin embargo, aún en las áreas más soleadas, la deficiencia de vitamina D es común cuando la mayor parte de la piel está cubierta o protegida del sol. En estudios de Arabia Saudita, los Emiratos Árabes, Australia, Turquía, India y Líbano, 30 al 50% de los niños y adultos tienen niveles de vitamina D por debajo de los 20 ng por mililitro (542, 374, 158, 382).

En nuestro estudio los niveles de vitamina D fueron bajos a pesar de que las personas refirieron más de 20 minutos diarios de exposición solar en su mayoría y hubo una tendencia estadística ( $p < 0.07$ ) a asociar menores niveles de vitamina D con baja masa ósea determinada por densitometría.

Jackson (273, 274) describe en un estudio realizado en Ohio, Estados Unidos, que las mujeres que reciben suplementos de calcio y vitamina D preservan mejor su densidad mineral ósea de cadera total en determinaciones densitométricas realizadas anualmente, lo cual coincide con la tendencia demostrada en este estudio.

Finalmente destacamos que una disminución sérica de la concentración de 25-hidroxi vitamina D, a menudo denominada solo hipovitaminosis D, no es una anomalía bioquímica simplemente. Este hecho está asociado con cambios fisiológicos, patológicos, y evidencias clínicas de deficiencias de vitamina D, incluyendo incremento de la secreción de hormona paratiroidea,

incremento del remodelado óseo, osteoporosis y leve osteomalacia y un incremento del riesgo de fracturas de cadera y otras fracturas.

## **CONCLUSIONES**

En la Pampa de Achala, considerando la medición por densitometría de dos regiones, columna y cadera, 66% de las personas estudiadas tienen baja densidad mineral ósea.

En columna lumbar, 19% tienen osteoporosis y 29% con osteopenia. En total 48% presentaron baja masa ósea por densitometría en esta región, con predominio femenino.

En caderas el 19%, tiene osteoporosis mientras que el 25% de la muestra presenta osteopenia. En total 45% de la población tiene disminución de la densidad mineral ósea, igual porcentaje de varones y mujeres.

En esta población, si se tomaran solo las mujeres y la región de columna lumbar para compararlas con los otros estudios, tenemos un porcentaje de densitometrías correspondientes a osteoporosis de columna lumbar mayor que España, Polonia y Estados Unidos (Minnesota) y menor que el 56,8% descrito para los mapuches chilenos y que en Tailandia para una población rural (42%).

Si se toma la región de cadera, el porcentaje de pacientes con osteoporosis en nuestra población femenina es muy superior a los estudios de España, Estados Unidos, Gales, Indios mapuches chilenos, población indígena de Tafí del Valle, Tucumán, Argentina. Solo la población rural de Tailandia supera a la población de Pampa de Achala. Esta diferencia aumenta si se considera la población masculina.

A pesar de haberse descrito menos osteoporosis en poblaciones rurales, varios de estos estudios se han realizado trabajando sobre fracturas, o sea sobre una consecuencia de la osteoporosis, y no sobre la medición de la densidad mineral ósea. Es probable que otros factores contribuyan a aumentar las fracturas en la población urbana, por ejemplo el sedentarismo.

De los factores de riesgo estudiados, los asociados a osteoporosis en esta población, fueron los antecedentes familiares y la hipocalcemia, existiendo una tendencia con la hipovitaminosis D, mientras que el ejercicio físico se relacionó con mejores niveles de densidad mineral ósea en cadera en el sexo masculino y el índice de masa corporal se correlaciona con mejor densitometría ósea, especialmente en la región intertrocantérica en el sexo femenino, se destaca que los factores ambientales son solo un condicionante más para determinar la masa ósea. El hecho de que los antecedentes familiares estén asociados, avala la idea de que la genética influiría fuertemente, aunque aún faltan estudios de poblaciones nativas americanas.

En esta población de las Sierras de Córdoba, existen algunos factores negativos para la salud ósea como la ingesta deficiente de calcio en la dieta y la hipovitaminosis D. Este hecho puede condicionar la presencia de baja densidad mineral ósea en la vida adulta, especialmente desde la vida fetal según la hipótesis de que la falta de nutrientes en el embarazo dispara mecanismos endócrinos que condicionarían la salud ósea en la vida adulta.

Nuestras Autoridades de Salud Pública deberían trabajar sobre los factores de riesgo modificables identificados en este estudio para esta población, dieta y niveles de vitamina D, para mejorar la nutrición en esta población, no solo por los pacientes diagnosticados, sino en la prevención en niños, adolescentes y embarazadas. Se debería considerar programas para promocionar el ejercicio físico en todas las edades pero especialmente en esta población para las mujeres mayores de 65 años que son las que menos actividad física desarrollan.

## **ABREVIATURAS**

1,25-(OH) 2-D3: 1,25-dihidroxicolecalciferol  
24,25-(OH) 2-D3: 24,25-dihidroxi-colecalciferol  
25-OH-D3: 25-hidroxi-colecalciferol  
ARN: Ácido ribonucleico  
ARNm: ARN mensajero  
BMD: bone mineral density  
BMP2: Proteína morfogénica ósea 2  
Ca<sup>++</sup>: Calcio iónico  
CMT: Contenido mineral total  
Col: colaboradores  
COLIA1: gen que codifica una cadena a 1 de colágeno 1  
CYP24: enzima 25-hidroxitamina D-24 hidroxilasa  
DDR: Dosis diaria recomendada  
DMO: Densitometría ósea.  
Dpir: deoxipiridinolina  
ERC: Estudio randomizado controlado.  
FAL: Fosfatasa alcalina  
FALO: Fosfatasa alcalina ósea  
FALT: Fosfatasa alcalina total  
FART: Fosfatasa ácida resistente al tartrato  
Hs: horas  
IC: Intervalo de confianza  
ICTP: Telopéptido carboxiterminal del colágeno 1 con puentes de piridinolina  
IMC: índice de masa corporal  
Kg/m<sup>2</sup>: kilogramo por metro cuadrado  
Kg: kilogramos  
LEC: Líquido extracelular  
LRP5: Receptor de lipoproteína relacionado a proteína 5  
Mg: miligramos  
Ml: mililitro  
NF-kB: Factor nuclear-kB  
Ng: nanogramos  
Nmol: nano moles  
NTX: Telopéptido aminoterminal del colágeno 1 con puentes de piridinolina  
OCIF: Factor inhibidor de la osteoclastogénesis  
OPG: Osteoprotegerina  
PFCa: proteína fijadora de calcio  
PFD: Proteína fijadora de Vitamina D  
Pi: Fósforo inorgánico  
PICP: Propéptido carboxiterminal del procolágeno 1  
PINP: Propéptido aminoterminal del procolágeno 1  
Pir: Piridinolina  
PPAR-g peroxisome proliferator-activated receptor-g

PTH: Hormona paratifoidea

QTL quantitative trait loci

RANK: Receptor activador de NF-kB

RANKL: Ligando del Receptor Activator of NF-kB

RVD: Receptor de la vitamina D

$\beta$ -Cross-Laps, CTX: Telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno 1

T<sub>3</sub>: triyodotironina sérica

T<sub>4</sub> tiroxina sérica

TGF transforming growth factor

TGF $\beta$ -1: Factor de crecimiento transformante beta 1

TRH: Terapia de Reemplazo hormonal

UI: Unidades internacionales

## **BIBLIOGRAFIA**

1. AACE Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis, Endocrine Practice; 7:294-312. 2001
2. Abrams SA, Stuff JE: Calcium metabolism in girls: current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty. Am J Clin Nutr 60:739–743, 1994.
3. Albala C, Pumarino H. Epidemiología y clínica de la osteoporosis. Rev Méd Chile; 124: 61-8(S). 1996
4. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, et al. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. Am J Med; 78:95. 1985
5. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA: Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. Ann Intern Med 120:97–103, 1994.
6. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum; 39:1791–801. 1996
7. Amin S, La Valley MP, Zhang Y y col., Is the effect of smoking on bone mineral density (BMD) in elderly men mediated through estradiol (E2)? The Framingham Osteoporosis Study, J Bone Miner Res; 14 (suppl. 1):1059. 1999

8. Andon MB, Smith KT, Bracker M, Sartoris D, Saltman P, Strause L: Spinal bone density and calcium intake in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 54:927–929, 1991.
9. Aptel I, Cance-Rouzaud A, Grandjean H, for the EPIDOS Study Group: Association between calcium ingested from drinking water and femoral bone density in elderly women: evidence from the EPIDOS cohort. *J Bone Miner Res* 14:829–833, 1999.
10. Armamonto-Villareal R, Villareal DT, Avioli LV, et al. Estrogen status and hereditary are major determinants of premenopausal bone mass. *J Clin Invest*; 90:2464. 1992
11. Arriagada M, Arinoviche R, Rodríguez JA The prevalence of osteopenia and osteoporosis in Chile. *Galenus* 9:33–36. 1987
12. Arriagada M, Arinoviche R. Bone mineral density in a normal Chilean female population. *Osteoporosis*. Ed: Christiansen C and Overgaard K, Copenhagen, Denmark 1990.
13. Arteaga E, Campusano C, Rodríguez JA, Cervilla V, López JM, Valdivia G. Frecuencia de osteopenia en columna lumbar en una población chilena asintomática. *Rev med Chile*; 122: 372-7; 1994
14. Arzac P, Tamayo J et al. How many women have osteoporosis in Mé dica Sur osteoporosis clinic. *J Bone Miner Res* 11:S361. 1996
15. Ashton BA, Smith R. Plasma a2HS-glycoprotein concentrations in Paget's disease of bone: its possible significance. *Clin Sci*; 58:435. 1980
16. Aubin JE. Osteoclast adhesion and resorption: the role of podosomes. *J Bone Miner Res*; 7:365. 1992

17. Aubin, J. E., Bonnellye, E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos. Int.*, 11, 905–13. 2000
18. Avioli LV, Lindsay R. The female osteoporotic syndrome(s). In: Avioli LV, Krane SM, editors. *Metabolic bone disease and clinical related disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990.
19. Bakhtiyarova S, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int*; 17:441-6. 2006
20. Balderramo, D, Ramacciotti, C, Douthat, W Factores de riesgo para osteoporosis primaria en mujeres de Córdoba, Argentina. *Medicina (Bs As)*; 64: 400-406. 2004
21. Baran D, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karellas A, Johnson B, Roche J: Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 70:264–270, 1989.
22. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ, Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro, *J Clin Invest*; 77:1727-1733. 1986
23. Baron R. Polarity and membrane transport in osteoclasts. *Connect Tissue Res*; 20:109. 1988
24. Baron, J et al Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of hip fracture in women. *Arh Intern Med.*; 161:983-988. 2001

25. Barr RJ, Stewart A, McDonagh B y col., Effect of smoking and alcohol on quantitative ultrasound parameters in the elderly, *J Bone Miner Res*; 16(suppl. 1):S277. 2001
26. Barr SI, Prior JC, Janelle C, Lentle BC: Spinal bone mineral density in premenopausal vegetarian and nonvegetarian women: cross-sectional and prospective comparisons. *J Am Diet Assoc* 98:760–765, 1998.
27. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL: Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. *JAMA* 271:280–283, 1994.
28. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR: Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Intern Med* 118:657–665, 1993.
29. Bauer RL, Deyo RA Low risk of vertebral fracture in Mexican American women. *Arch Int Med* 147:1437–1439. 1987
30. Baylink DJ. Glucocorticoid-induced osteoporosis [editorial]. *N Engl J Med*; 309:306. 1983
31. Becoña E, Vázquez FL, Psicopatología del tabaquismo, *Trast Adict*; 1:27-33. 1998
32. Bell NH, Shary J, Stevens J, et al. Demonstration that bone mass is greater in black than in white children. *J Bone Miner Res*; 6:719. 1991
33. Berehi H, Kolhoff N, Constable A, Nielsen SP. Multiparity and bone mass. *Br J Obstet Gynaecol*; 103:818–21. 1996

34. Beverly M, Rider T, Evans M: Local bone mineral response to brief exercise that stresses the skeleton. *BMJ* 1989; 299:233-5
  
35. Bikle DD Regulation of bone mineral homeostasis: An integral view. En Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism* (2° ed.) New York, Raven Press; 76-80; 1993
  
36. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*; 84:1253. 2006
  
37. Biskobing DM, COPD and osteoporosis, *Chest*; 121:609-620. 2002
  
38. Black A, Topping J, Durham R, Farquharson R, Fraser W. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res*; 15:557–63. 2000
  
39. Black DM, Arden NK, Palermo I, Pearson, J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but no wrist fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*; 14 (5):821-8; 1999
  
40. Black-Sandler R, Slemenda CW, LaPorte RE, Cauley JA, Schramm MM, Barresi ML, Kriska AM: Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 42:270–274, 1985.
  
41. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, et al. Osteoclast bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science*; 245:855. 1989

42. Blanco, A Química biológica. Quinta Edicion. Ed El Ateneo 425-31.1989
43. Blum M, Harris SS, Must A y col., Household tobacco smoke exposure is negatively associated with premenopausal bone mass, *Osteoporosis Int*; 13:663-668. 2002
44. Bonjour J-P, Carrie A-L, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G, Rizzoli R: Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Invest* 99:1287–1294, 1997.
45. Bonjour JP, Schurch M-A, Rizzoli R: Nutritional aspects of hipfractures. *Bone* 18:139S–144S, 1996.
46. Bonofiglio D, Catalano S, Maggiolini M y col., Parathyroid hormone secretion in low calcium intake smokers, *Br J Nutr*; 86:307-310. 2001
47. Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int*; 78:257-70. 2006
48. Bork P. The modular architecture of vertebrate collagens. *FEBS Lett*; 307:49. 1992
49. Bosh Colom J, Aubia Marimón J. El laboratorio en el estudio de la patología del metabolismo óseo y mineral. En: Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML, eds. *Patología ósea metabólica*. Barcelona. Sandoz; 30-53. 1990

50. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1009-28. 2001
51. Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, et al. Histomorphometric profile, pathophysiology, and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res*; 1:303. 1979
52. Broadus AR. Physiological functions of calcium, magnesium and phosphorus and mineral ion balance. En: Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism* (2° ed.) New York, Raven Press; 41-46. 1993
53. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH, The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism, *Eur J Clin Nutr*; 53:920-926. 1999
54. Broulik PD, Jaráb J. The effect of chronic nicotine administration on bone mineral content in mice. *Horm Metab Res. Apr*; 25(4):219-21. 1993
55. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, et al. Serum bone GLA-protein: a specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis. Presented at the Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. Glostrup Hospital (Denmark), 1984.
56. Bruyere O, Collette J, Delmas P, et al. Interest of biochemical markers of bone turnover for long-term prediction of new vertebral fracture in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas*.;44:259-265. 2003
57. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose

corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*; 125:961–8. 1996

58. Burger H, De Laet CEDH, Van Daele PLA y col., Risk factors for increased bone loss in the elderly population: The Rotterdam Study, *Am J Epidemiol*; 147:871-879. 1998

59. Burgess, E; Nanes, M. Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy. *Current Opinion in Rheumatology*, 14:421–428. 2002

60. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ*; 162:1289-94. 2000

61. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME: Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 315:1255–1260, 1997.

62. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med*; 42:17. 1991

63. Carmona F Osteoporosis en Santa Fe de Bogotá. Instituto Nacional de Salud, Santa Fe de Bogotá. 1999

64. Carroll MD, Abraham S, Dresser CM: Dietary intake source data: United States, 1976–80, Vital and health Statistics. Series 11-No. 231. DHHS Pub. No. (PHS) 83-1681. National Center for Health Statistics, Public Health Service. Washington: U.S. Government Printing Office, 1983.

65. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. *Ann Intern Med*; 118:666. 1993
66. Center JR, Nguyen TV, Sambrook PN, et al.: Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men. *J Bone Miner Res*, 15:1405–1411. 2000
67. Cepollaro C, Orlandi G, Gonnelli S, Ferrucci G, Arditti JC, Borracelli D, Toti E, Gennari C: Effect of calcium supplementation as a high-calcium mineral water on bone loss in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 59:238–239, 1996.
68. Chambers TJ, McSheehy PMJ, Thomson BM, et al. The effect of calcium-regulating hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. *Endocrinology*; 60:234. 1985
69. Chan GM, Hoffman K, McMurry M: Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 126:551–556, 1995.
70. Chan GM, McMurry M, Westover K, Engelbert-Fenton K, Thomas MR: Effects of increased dietary calcium intake upon the calcium and bone mineral status of lactating adolescent and adult women. *Am J Clin Nutr* 46:319–323, 1987.
71. Chan GM: Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *Am J Diseases Childhood* 145:631–634, 1991.
72. Chan HHL, Lau EMC, Woo J, Lin F, Sham A, Leung PC: Dietary calcium intake, physical activity and the risk of vertebral fracture in Chinese. *Osteoporos Int* 6 228–232, 1996.

73. Chang CH, Angellis D, Fishman WH. Presence of a rare Dvariant heat stable placental-type alkaline phosphatase in normal human testis. *Cancer Res.* 40:1506-1510. 1980
74. Chapulat RD, Bauer DC, Ewing S y col., Does smoking influence the efficacy of raloxifene in postmenopausal osteoporotic women results from the MORE trial, *Bone*; 28 (suppl. 5):P595W. 2001
75. Chapulat RD, Ewing SK, Bauer DC y col., Influence of smoking on the antiosteoporotic efficacy of raloxifene, *J Clin Endocrinol Metab*; 86:4178-4182. 2001
76. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ: Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 308:1081–1082, 1994.
77. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 327:1637–1642, 1992.
78. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*; 7:439-43. 1997
79. Charles P: Metabolic bone disease evaluated by a combined calcium balance and tracer kinetic study. *Danish Med Bull* 36: 463–479, 1989.
80. Chatterjee D, Chakraborty M, Leit M. Sensitivity to vanadate and isoforms of subunits A and B distinguish the osteoclast proton pump from other vacuolarH<sub>p</sub>ATPases. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 89:6257. 1992

81. Chaudhary LR, Spelsberg TC, Riggs BL. Production of various cytokines by normal human osteoblast-like cells in response to interleukin-1b and tumor necrosis factor-a: lack of regulation by 17b-estradiol. *Endocrinology*;130:2528. 1992
82. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin C-H, Michel J-P, Vasey H, Bonjour J-P: Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 4:245–252, 1994.
83. Chiu J-F, Lan S-J, Yang C-Y, Wang P-W, Yao W-J, Su I-H, Hsieh C-C: Long-term vegetarian diet and bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women. *Calcif Tissue Int* 60:245–249, 1997.
84. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*; 79:820-5. 2004
85. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R Cost and health effects of osteoporotic fractures *Bone* 15:377-386. 1994
86. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med*; 151: 2026:32. 1991
87. Christian JC, Yu P-L, Slemenda CW, et al. Heritability of bone mass: a longitudinal study in aging male twins. *Am J Hum Genet*; 44:429–33. 1989
88. Clark P, Delezé M, Cons-Molina F, Salmerón J, Palermo L, Cummings SR, y el grupo de estudio “LAVOS”. Prevalencia de fracturas vertebrales en población mexicana. *Rev Metab Oseo Min* 1:41. 2003

89. Cohen-Solal ME, Baudoin C, Omouri M, et al.: Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: familial effect. *J Bone Miner Res*, 13:1909–1914. 1998
90. Cohn SH; Abesamis C; Yasumura S et al. Comparative Skeletal Mass and radial bone mineral content in black and white women. *Metabolism*; 26: 171-8. 1977
91. Coin A, Sergi G, Beninca P, et al.: Bone mineral density and body composition in underweight and normal elderly subjects. *Osteoporos Int*, 11:1043–1050. 2000
92. Coleman RE, Whitaker KB, Moss DW, Mashiter G, Fogelman I, Rubens RD. Biochemical prediction of response of bone metastases to treatment. *Br J Cancer*. 58:205-210. 1988
93. Compston J, Secondary causes of osteoporosis in men, *Calcif Tissue Int*; 69:193-195. 2001
94. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90:107–110, 1991
95. Cooper C, Barker DJ, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *BMJ*; 297:1443-1446. 1988
96. Cooper C, Cawley MID, Bhalla A, Egger P, Ring F, Morton L et al. Childhood growth, physical activity and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res*; 10: 940-7. 1995

97. Cooper C, Eriksson JG, Forsen T, et al.: Maternal height, childhood growth and risk of hip fractures in later life: a longitudinal study. *Osteoporosis Int*, 12: 623–629. 2001
98. Cooper C, Fall C, Egger P, et al.: Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis*, 56:17–21. 1997
99. Cooper C, McLaren M, Wood PJ, Coulton L, Kanis JA: Indices of calcium metabolism in women with hip fractures. *Bone Miner* 5:193–200, 1989.
100. Cooper C, Melton LJ. Vertebral fracture: How large is the silent epidemic? *BMJ*, 304:793-794. 1992
101. Cooper C, The fetal origin of osteoporotic fracture, *Osteoporosis Action*; 3:5. 2002
102. Cooper C: The epidemiology of osteoporosis. *Osteoporosis Int*, Suppl 2:2–8. 1999
103. Cooper C; Barker D. Risk Factors for Hip Fracture *NEJM* 12; 332:814-815 1995
104. Cooper C; Campion, C; Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: world wide projections. *Osteoporosis Int*; 2: 285:9. 1992
105. Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res*; 11:1841–9. 1996
106. Cornuz J, Smoking, smoking cessation, and risk of hip fracture in women, *Am J Med*; 106:311-314. 1999

107. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, Fox K: Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 145:926– 934, 1997.
108. Cumming RG, Klineberg RJ: Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 139:493–503, 1994.
109. Cumming RG, Nevitt MG: Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 12:1321–1329, 1997.
110. Cumming RG: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 47:194–201, 1990.
111. Cummings S, Nevitt M, Browner W, Stone K, Fox K, Ensrud K et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*; 332: 767-73. 1995
112. Cummings S, Nevitt M, Browner W, Stone K, Fox K, Ensrud K et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*; 332: 767-73. 1995
113. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt, MC, O’Dowd KJ. Epidemiology of Osteoporosis and osteoporotic fracture. *Epidemiol Rev*; 7: 178-208; 1985
114. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 332:767–773, 1995.

115. Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States: numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop*; 252: 163. 1990
116. Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? Review of the evidence. *Am J Med*; 78:487. 1985
117. Dalsky G, Stocke K, Ehsani E: Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women *Ann Intern Med*. 108: 824-8. 1988
118. Daniel, M.; Martin, A.D.; and Drinkwater, D.T. Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcified Tissue International* 50:300–305, 1992.
119. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker: vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med*; 136:298. 1976
120. Daniell, H.W. Osteoporosis and smoking. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 221:509, 1972.
121. Danielson, M; Cauley, J; et al Familial Resemblance of Bone Mineral Density (BMD) and Calcaneal Ultrasound Attenuation: The BMD in Mothers and Daughters Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, January14:102-110; 1999
122. Davies KM, Stegman MR, Heaney RP. Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos Int* 2:160–165. 1996

123. Davis JW, Novotny R, Ross PD, Wasnich RD: Anthropometric, lifestyle and menstrual factors influencing size-adjusted bone mineral content in a multiethnic population of premenopausal women. *J Nutr* 126:2968–2976, 1996.

124. Davis JW, Ross PD, Johnson NE, Wasnich RD: Estrogen and calcium supplement use among Japanese-American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 17:369–373, 1995.

125. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S: A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 323:878–883, 1990.

126. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670–676, 1997.

127. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*; 16:713-6. 2005

128. De la Vega, MC; Riopedre, AM, Trobo, R, Messina, OD  
Correlación entre densidad mineral ósea de mujeres premenopáusicas y sus madres posmenopáusicas. *Revista Argentina de Osteología*. N°4. Vol1, 24-31. 2005

129. Deftos LJ, Weissman MH, Williams GW, et al. Influence of age and sex on plasma calcitonin in human beings. *N Engl J Med*; 302:1351. 1980

130. Deleze´ M, Aguirre E, Villa A et al. The prevalence of osteoporosis and osteopenia by DEXA in Mexico. *J Bone Miner Res* 12: S-247. 1997
131. Delmas, P; Eastell, R; Garnero, P; Seibel,MJ; Stepan, J The use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Osteopors Int Suppl* 6:S2-17. 2000
132. Delmi M, Rapin C-H, Bengoa J-M, Delmas PD, Vasey H, Bonjour J-P: Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 335:1013–1016, 1990.
133. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*; 80:Suppl:1689S-1696S. 2004
134. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, et al.: Profiles of endogenous circulating cortisol and Bone Mineral Density in Healthy Elderly Men. *J. Clin. End. & Metab.* Vol 84, N°9 3058-63. 1999
135. Dennison EM, Arden NK, Keen RW, et al.: Birthweight, Vitamin D receptor genotype and the programming of osteoporosis. *Paed Peri Epidemiol*, 15:211–219. 2001
136. Dennison, E et al Epidemiology of Osteoporosis *Rheum Dis Clin N Am* 32, 617–629; 2006
137. Dennison, E; Cole, Z; Cooper, C. Diagnosis and epidemiology of osteoporosis *Current Opinion in Rheumatology*, 17:456—461. 2005
138. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Gensens P, Gevers G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone*; 8: 207-9. 1987

139. Devine A, Criddle RA, Dick IM, Kerr DA, Prince RL: A longitudinal study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 62:740–745, 1995.
140. Devine A, Dick IM, Heal SJ, Criddle RA, Prince RL: A 4-year follow-up study of the effects of calcium supplementation on bone density in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 7:23–28, 1997.
141. Di Franza JR, Rigotti NA, McNeill AD y col., Initial symptoms of nicotine dependence in adolescents, *Tob Control*; 9:313-319. 2000
142. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en una población femenina española. *Med Clin (Barc)*; 116: 86-8; 2001
143. Diaz MN, O'Neill TW, Silman AJ: The influence of family history of hip fracture on the risk of vertebral deformity in men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Bone*, 20:145–149. 1997
144. Díaz, MN; O'Neill, T.W.; Silman, A.J.; and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. Influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *Osteoporosis International* 7:65–71, 1997.
145. Dibba B, Prentice A, Ceesay M, Stirling DM, Cole TJ, Poskitt EME: Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low calcium diet. *Am J Clin Nutr* 71:544–549, 2000.
146. Dorgan, J.F.; Baer, D.J.; Albert, P.S.; et al. Serum hormones and the alcohol–breast cancer association in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 93:710–715, 2001.

147. Duda RJ, O'Brien JF, Katzmann JA, Petersen JM, Mann KG, Riggs BL. Concurrent assays of circulating bone Gla protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age and metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 66:951-957. 1988
148. Duppe H, Cooper C, Gardsell P, et al.: The relationship between childhood growth, bone mass, and muscle strength in male and female adolescents. *Calcif Tissue Int,* 60:405–409. 1997
149. Duthie GG, Arthur JR, James WP, Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status, *Am J Clin Nutr;* 53(Suppl):1061S-1063S. 1991
150. Eastelj R, Demas PD; Hodgson SF, Eriksen EF, Mann KG, Riggs BL. Bone formation rate in older normal women: concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:741-748. 1988
151. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.;* 18:1051-1056. 2003
152. Eastell R, Blumsohn A., The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. . *J Rheumatol.* Jun; 24(6):1215-7. 1997
153. Edelson, G.W., and Kleerekoper, M. Bone mass, bone loss, and fractures. In: Matkovic, V., ed. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. pp. 455–464.

154. Efstathiadou Z, Kranas V, Ioannidis JP, et al. The Sp1 COLIA1 gene polymorphism, and not vitamin D receptor or estrogen receptor gene polymorphisms, determines bone mineral density in postmenopausal Greek women. *Osteoporos Int*; 12:326-331. 2001
155. Egger P, Duggleby S, Hobbs R y col., Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly, *J Epidemiol Comm Health*; 50:47-50. 1996
156. Elders PJM, Lips P, Netelenbos JC, Van Ginkel FC, Khoe E, Van Der Vijgh WJF, Van Der Stelt PF: Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 9:963–970, 1994.
157. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, van Ginkel FC, Khoe E, Leeuwenkamp OR, Hackeng WHL, van der Stelt PF: Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 73:533–540, 1991.
158. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics*; 107:E53. 2001
159. English KM, Pugh PJ, Parry H y col., Effect of cigarette smoking on levels of bioavailable testosterone in healthy men, *Clin Sci*; 100:661-665. 2001
160. Evans BAJ, Elford C, Gregory JW, Leptin control of bone metabolism: direct or indirect action? *Bone*; 28(suppl. 5):P214. 2001
161. Falch JA, Kaastad TS, Bohler G, et al. Secular increase and geographical differences in hip fracture incidence in Norway. *Bone*; 14:643–5; 1993

162. Fall C, Hindmarsh P, Dennison E, et al.: Programming of growth hormone secretion and bone mineral density in elderly men: an hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 83:135–139. 1998
163. Fang, M.A.; Frost, P.J.; Iida–Klein, A.; et al. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106–01 osteoblast–like cells. *Bone* 12:283–286, 1991.
164. Farmer ME, Harris T, Madans JH, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, White LR: Anthropometric indicators and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 37:9–16, 1989.
165. Feitelberg S, Epstein S, Ismail F, D'Amada C. Deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholism. *Metab Clin Exp.*; 36:322-326. 1987
166. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB. Alcohol consumption and hip fractures: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.*; 128:1102-1110. 1988
167. Felson D.T.; Zhang, Y.Q.; Hannan, M.T.; et al. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women—The Framingham Study. *American Journal of Epidemiology* 142:485–492, 1995.
168. Ferrari SL, Deutsch S, Choudhury U, et al. Polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with variation in vertebral bone mass, vertebral bone size, and stature in whites. *Am J Hum Genet*; 74:866—875. 2004
169. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA: Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health* 87:992–997, 1997.

170. Filip RS, Zagorski J. Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland). *Ann Agric Environ Med.*; 8(2):221-6. 2001
171. Finkenstedt G, Skrabal F, Gasser RW, Braunsteiner H: Lactose absorption, milk consumption, and fasting blood glucose concentrations in women with idiopathic osteoporosis. *British Med J Clin Res* 292:161–162, 1986.
172. Finklestein JS, Neer RM, Biller BMK, et al. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med*; 326:600. 1992
173. Finsen V, Benum P. Changing incidence of hip fractures in rural and urban areas of central Norway. *Clin Orthop Rel Res*; 218:104–10. 1987
174. Fisher SA, Lanchbury JS, Lewis CM. Meta-analysis of four rheumatoid arthritis genome-wide linkage studies: confirmation of a susceptibility locus on chromosome 16. *Arthritis Rheum*; 48:1200—1206. 2003
175. Fishman WH. Alkaline phosphatase isoenzymes: recent progress. *Clin Biochem.* 23:99-104. 1990
176. Fox K, Magaziner J, Sherwin R, et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. *J Bone Miner Res*; 8:901–8. 1993
177. Fradinguer EE, Zanchetta JR. Vitamin D and bone mineral density in ambulatory women living in Buenos Aires, Argentina. *Osteoporos Int*; 12: 24-7. 2001

178. Frame B, Nixon RK. Bone-marrow mast cells in osteoporosis of aging. *N Engl J Med*; 279:626. 1968
179. Franco E, Rodríguez E. Situación nutricional de embarazadas mapuches, peso de sus recién nacidos y duración de la lactancia. *Rev Chil Nutr*; 12: 131-4. 1984
180. Franzen A, Heinegard D. Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J*; 232:715. 1985
181. Friedl, K.E.; Nuovo, J.A.; Patience, T.H.; et al. Factors associated with stress fracture in young army women: Indications for further research. *Military Medicine* 157:334–338, 1992.
182. Frost HM. Bone remodeling and its relationship to metabolic bone diseases. Springfield (IL): Charles C. Thomas; 1973.
183. Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, Kodama K: Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 12:998–1004, 1997.
184. Fuss M, Pepersack T, Van Geel J, Corvilain J, Vandewalle J-C, Bergmann P, Simon J: Involvement of low-calcium diet in the reduced bone mineral content of idiopathic renal stone formers. *Calcif Tissue Int* 46:9–13, 1990.
185. Galaver, J.S., and Van Thiel, D.H. The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women: Relationship to the literature. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 16:87–92, 1992.

186. Galaver, J.S.; Love, K.; Van Thiel, D.; et al. An international study of the relationship between alcohol consumption and postmenopausal estradiol levels. *Alcohol and Alcoholism (Suppl. 1)*:327–330, 1991.
187. Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, et al.: Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:267–272. 2001
188. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, et al. Intestinal calcium absorption and serum vitaminD metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest*; 64:729. 1979
189. Garcia-Giralt N, Nogues X, Enjuanes A, et al. Two new single nucleotide polymorphisms in the COLIA1 upstream regulatory region and their relationship with bone mineral density. *J Bone Miner Res*; 17:384-393. 2002
190. Gariti P, Alterman AI, Ehrman R y col., Detecting smoking following smoking cessation treatment, *Drug Alcohol Depend*; 65:191-196. 2002
191. Garnero, P; Borel, O; Delmas, P Evaluation of a Fully Automated FERUM Assay for C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen in Osteoporosis. *Clinical Chemistry* 47: 694-702, 2001
192. Garnero, P; Delmas, P Assessment of the Serum Levels of Bone Alkaline Phosphatase with a New Immunoradiometric Assay in Patients with Metabolic Bone Disease *J of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 77, No. 4, 1046-1053. 1993

193. Garnero P, Mulleman D, Munoz F, et al. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: The OFELY study. *J Bone Miner Res.*; 18:1789-1794. 2003
194. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: The OFELY study. *J Bone Miner Res.*; 14:1614-1621. 1999
195. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, Khan BA. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int.* Jul;65(1):23-8. 1999
196. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med*; 325:1597. 1991
197. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest*; 89:883. 1992
198. Giraudó, C Estudio inmunogenético en un semiaislado humano de la Sierra de Comechingones (Córdoba, Argentina) *Medicina* 42 (Supl. 1): 51-55. 1982
199. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med*; 247:260-8. 2000

200. Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, et al.: Neonatal Bone Mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition and activity during pregnancy. *J Bone Min Res*, 16:1694–1703. 2001
201. Goldstein DL Rogers C. Harris H. A search for trace expression of placental-like alkaline phosphatase in non-malignant human tissues: demonstration of its occurrence in lung, cervix, testis and thymus. *Clin Chim Acta*. 125:63-75. 1982
202. Gomez C, Naves ML, Barrios Y, et al.: Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mass, bone loss and prevalence of vertebral fracture: differences in postmenopausal women and men. *Osteoporos Int*, 10:175– 182. 1999
203. Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell*; 107:513-523. 2001
204. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 158:531-7. 2004
205. Gorn A, Lin HY, Yamin M, et al. Cloning, characterization, and expression of a human calcitonin receptor from an ovarian carcinoma cell line. *J Clin Invest*; 90:1726. 1992
206. Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P, et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone*; 34:362-367. 2004

207. Gravallesse EM, Galson DL, Goldring SR, et al. The role of TNF-receptor family members and other TRAF-dependent receptors in bone resorption. *Arthritis Res*; 3:6–12. 2001
208. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I $\alpha$ 1 gene. *Nat Genet*; 14:203-205. 1996
209. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, et al.: Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol*, 145:786-793. 1997
210. Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, et al for the Northeast Hip Fracture Study Group. Risk factors for hip fracture in black women. *N Engl J Med.*; 330:1555-1559. 1994
211. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998:59. 1998
212. Gullberg b, Johnell O, Kanis JA World Wide projections for hip fracture *Osteoporos Int*; 7:407-13. 1997
213. Gunnes M, Lehmann EH: Physical activity and dietary constituents as predictors of forearm cortical and trabecular bone gain in healthy children and adolescents: a prospective study. *Acta Pediatr* 85:19–25, 1996.
214. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbau SL, et al. Altered mineral metabolism in glucocorticoidinduced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest*; 64:655. 1979

215. Haines CJ, Chung TKH, Leung PC, Hsu SYC, Leung DHY: Calcium supplementation and bone mineral density in postmenopausal women using estrogen replacement therapy. *Bone* 16:529–531, 1995.
216. Halioua L, Anderson JJB: Lifetime calcium intake and physical activity habits: independent and combined effects on the radial bone of healthy premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 49:534–541, 1989.
217. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, et al. Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.*; 87:1297-1302. 1995
218. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* Apr; 15(4):710-20. 2000
219. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Brit Menop Soc.*; 9:10-15. 2003
220. Hansen, M.A.; Overgaard, K.; Riis, B.J.; and Christiansen, C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis—Examined over a 12-year period. *Osteoporosis International* 1:95–102, 1991.
221. Harris H. 1989 The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. *Clin Chim-Acta*: 180:177-188. 1989
222. Harrison Principios de Medicina Interna 16° Edición. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V. 2006

223. Hartwell D, Riis BJ, Christiansen C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J Clin Endocrinol Metab*; 71:127. 1990
224. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L: Calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis: the influence of dietary calcium and net absorbed calcium. *J Bone Miner Res* 5:939–946, 1990.
225. Hasling C, Søndergaard K, Charles P, Mosekilde L: Calcium metabolism in postmenopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. *J Nutr* 122:1119–1126, 1992.
226. Hawker GA, Forsmo S, Cadarette SM y col., Correlates of forearm bone mineral density in young Norwegian women: the Nord-Trondelag Health Study, *Am J Epidemiol*; 156:418-27. 2002
227. Hayslip CC, Klein TA, Wray HL, Duncan WE. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. *Obstet Gynecol*; 73:588–92. 1989
228. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*; 22:142-6. 2003
229. Heaney RP, Recker RR, Saville PD: Calcium balance and calcium requirements in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 30: 1603–1611, 1977.
230. Heaney RP: Nutrient effects: discrepancy between data from controlled trials and observational studies. *Bone* 21:469–471. 1997

231. Heaney RP; Ricker RR; Savile PD; Calcium balance requirements in middle age women *Am J Clin Nutr*; 30: 1603-7 1977
232. Heaney, R. Calcio, productos diarios y osteoporosis *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 19, No. 2, 83S–99S. 2000
233. Heinegard D, Hulthenby K, Oldberg A, et al. Macromolecules in bone matrix. *Connect Tissue Res*; 21:3. 1989
234. Henderson RC, Hayes PRL: Bone mineralization in children and adolescents with a milk allergy. *Bone Miner* 27:1–12, 1994.
235. Hermann AP, Stilgren LS, Kolthoff NU y col., The effect of cigarette smoking on bone density in 1485 early postmenopausal women: five years follow-up on the Danish Osteoporosis Prevention Study, *J Bone Miner Res*; 16(suppl. 1):S397. 2001
236. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.*; 54:157-163. 1991
237. Hirota T, Nara M, Ohguri M, Manago E, Hirota K: Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. *Am J Clin Nutr* 55:1168–1173, 1992.
238. Hock JM, Fonseca J. Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone-(1–34) depends on growth hormone. *Endocrinology*;127:1804. 1990

239. Hofbauer, L. C., Gori, F., Riggs, B. L. et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells. *Endocrinology*, 140, 4282–4289. 1999
240. Hofbauer, L. C., Heufelder, A. E. Role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J. Mol. Med.*, 79, 243–53. 2001
241. Hoidrup S, Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index, *Am J Epidemiol*; 150:1085-1093. 1999
242. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL: Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet*: 1046–1049, 1988.
243. Holbrook TL, Grazier K, Kelsey JL, Stauffer RN 1984 Frequency of Occurrence, Impact and Cost of Selected Musculoskeletal Conditions in the United States. American Academy of Orthopedic Surgeons, Chicago, IL, U.S.A.; 1984
244. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 129-37. 2006
245. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:3215-24. 2005

246. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*; 81:353-73. 2006
247. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*; 116:2062-72. 2006
248. Holick, M Vitamin D Deficiency *N Engl J Med*; 357:266-81. 2007
249. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, et al.: Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health*, 83:1265-1270. 1993
250. Hollinger, J.O.; Schmitt, J.M.; Hwang, K.; et al. Impact of nicotine on bone healing. *Journal of Biomedical Materials Research* 45:294–301, 1999.
251. Holló I, Gergely I, Boross M. Influence of heavy smoking upon the bone mineral content of the radius of the aged and effect of tobacco smoke on the sensitivity to calcitonin of rats. *Aktuelle Gerontol.* 1979 Aug; 9(8):365-8.
252. Honkanen R, Kroger H, Alhava E, Turpeinen P, Tuppurainen M, Saarikoski S: Lactose intolerance associated with fractures of weight-bearing bones in Finnish women aged 38–57 years. *Bone* 21:473–477, 1997.
253. Honkanen R, Pulkkinen P, Jaarvinen R, Kroger H, Lindstedt K, Tuppurainen M, Uusitupa M: Does lactose intolerance predispose to low bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women. *Bone* 19:23–28, 1996.

254. Hoover PA, Webber CE, Beaumont LF, Blake JM: Postmenopausal bone mineral density: relationship to calcium intake, calcium absorption, residual estrogen, body composition, and physical activity. *Can J Physiol Pharmacol* 74:911–917, 1996.
255. Hopkinson JM, Butte NF, Ellis K, Smith EO. Lactation delays postpartum bone mineral accretion and temporarily alters its regional distribution in women. *J Nutr*;130:777–83. 2000
256. Hopper JL, Seeman E, Bone density of female twins discordant for tobacco use, *N Engl J Med*; 330:387-390. 1994
257. Horowitz M, Need AG, Morris HA, Wishart J, Nordin BEC: Biochemical effects of calcium supplementation in postmenopausal osteoporosis. *European J Clin Nutr* 42:775–778, 1988.
258. Howard AD, Berger J, Gerber L, Familletti P, Udenfriend S. Characterization of the phosphatidylinositol-glycan membrane anchor of human placental alkaline phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84:6055-6059. 1987
259. Howe H, Johnson T, Lehnerr M, et al. Patterns of breast cancer treatment: a comparison of a rural population with an urban population and a community clinical oncology program sample. *Cancer Control*; 2:113–20.1995
260. Hu J-F, Zhao X-H, Jia J-B, Parpia B, Campbell TC: Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China. *Am J Clin Nutr* 58:219–227, 1993.

261. Hubert W. Vesper, PhD Analytical and Preanalytical Issues in Measurement of Biochemical Bone Markers *Lab Med.*; 36 (7):424-429. 2005
262. Hurwitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science*; 260: 623. 1993
263. Huuskonen J, Vaisanen SB, Kroger H y col., Relation of sex hormones to bone mineral density in middle-aged men during a 4 year exercise intervention trial, *Bone*; 31:51-56. 2002
264. Ilich JZ, Skugor M, Hangartner T, Baoshe A, Matkovic V: Relation of nutrition, body composition and physical activity to skeletal development: a cross-sectional study in preadolescent females. *J Am College Nutr* 17:136–147, 1998.
265. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA*; 292:2105-2114. 2004
266. Ioannidis JP, Stavrou I, Trikalinos TA, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res*; 17:2048—2060. 2002
267. Iotsova V, Caamano J, Loy J y col., Osteopetrosis in mice lacking NF-kB1 and NF-kB2, *Nat Med*;3:1285-1289. 1997
268. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, et al.: Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest*, 116:1616–1624. 1999

269. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C et al. prevalent vertebral deformity predicts incident hip though non distal forearm fracture: Result from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporosis Int*; 12 (2): 85-90) 2001

270. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D: Number and type of vertebral deformities: Epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporosis Int*, 9:206–213. 1999

271. Iwaniec UT, Fung YK, Akhter MP y col., Effects of nicotine on bone mass, turnover, and strength in adult female rats, *Calcif Tissue Int*; 68:358-364. 2001

272. Jackman LA, Millane SS, Martin BR, Wood OB, McCabe GP, Peacock M, Weaver CM: Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 66:327–333, 1997.

273. Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multi Center Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 11:680–687. 2000

274. Jackson, R et al Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*; 354; 7, 669-83. 2006

275. Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP, et al. Regional variation in the incidence of hip fracture. US white women aged 65 years and older. *JAMA*; 264:500–2; 1990.

276. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington G. Past and recent physical activity and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*; 138:107-118. 1993

277. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med*; 313:973. 1985
278. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science*; 257:88. 1992
279. Johansson C, Mellstrom D, Lerner U, et al.: Coffee drinking: a minor risk factor for bone loss and fractures. *Age Ageing*, 21:20–26. 1992
280. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Cano RP, Rapado A, Ribot C: Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *J Bone Miner Res* 10:1802–1815, 1995.
281. Johnell O, Oden A, De Laet C, et al. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteopor Internat.*; 13:523-526. 2002
282. Johnson LC. The kinetics of skeletal remodeling. A further consideration of the theoretical biology of bone. *Birth Defects*; 2:66. 1966
283. Johnston CC, Slemenda CW. Risk prediction of osteoporosis: a theoretic overview. *Am J Med*; 91(Suppl 5B):47. 1991
284. Johnston Jr CC, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M: Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 327:82–87, 1992.

285. Johnston, J.D. Smokers have less dense bones and fewer teeth. *Journal of the Royal Society of Health* 114:265–269, 1994.
286. Jones G, Nguyen TV, Associations between maternal peak bone mass and bone mass in prepubertal male and female children. *J Bone Miner Res*; 15(10):1998-2004. 2000
287. Jones G, Riley M., Dwyer T, Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass prepubertal children, *J Bone Miner Res*; 14:146-151. 1999
288. Jones SJ, Hogg NM, Shapiro IM, et al. Cells with Fc receptors in the cell layer next to osteoblasts and osteoclasts in bone. *Metab Bone Dis Relat Res*; 2:357. 1981
289. Jonsson B, Gardsell P, Johnell O, et al. Differences in fracture pattern between an urban and a rural population: a comparative population-based study in southern Sweden. *Osteoporos Int*; 2:269–73. 1992
290. Kaastad TS, Meyer HE, Falch JA. Incidence of hip fracture in Oslo, Norway: Differences within the city. *Bone*;22:175–8; 1998
291. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet Gynecol*; 86: 26-32. 1995
292. Kammerer CM, Schneider JL, Cole SA, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 2p, 4p, and 13q influence bone mineral density of the

forearm and hip in Mexican Americans. *J Bone Miner Res*;18:2245—2252. 2003

293. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Cano RP, Rapado A, Ribot C: Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 9:45–54, 1999.

294. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Genarri C, Lopes Vaz AA, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Cano RP, Rapado A, Ribot C: Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 305:1124–1128, 1992.

295. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston C, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Min Research*; 9: 1137-1141. 1994

296. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone*; 13(Suppl):7. 1992

297. Karasik D, Cupples LA, Hannan MT, et al. Age, gender, and body mass effects on quantitative trait loci for bone mineral density: the Framingham Study. *Bone*; 33:308—316. 2003

298. Kardinaal AFM, Ando S, Charles P, Charzewska J, Rotily M, Vaˆaˆnaˆnen K, Van Erp-Baart AMJ, Heikkinen J, Thomsen J, Maggiolini M, Deloraine A, Chabros E, Juvin R, Schaafsma G: Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *J Bone Miner Res* 14:583–592, 1999.

299. Keating FR Jr, Jones JD, Elveback LR, Randall RV. The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults in serum,

calcium inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. *J Lab Clin Med*; 73: 825-834. 1969

300. Keen R, Egger P, Fall C, et al.: Polymorphisms of the vitamin D receptor, infant growth and adult bone mass. *Calcif Tiss Int*, 60:233–235. 1997

301. Keeting PE, Rifas L, Harris SA, et al. Evidence for interleukin-1 $\beta$  production by cultured normal human osteoblast-like cells. *J Bone Miner Res*; 6:827. 1991

302. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int*: 1:1–5. 1990

303. Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA: Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *BMJ* 300:1361–1364, 1990.

304. Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR: Risk factors for fractures of the distal forearm and proximal humerus. *Am J Epidemiol* 135:477–489, 1992.

305. Kenny AM, Prestwood KM, Marcello KM, et al.: Determinants of bone density in healthy older men with low testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55:M492–M497. 2000

306. Khaldoyanidi S, Sikora L, Orlovskaya I y col., Correlation between nicotine-induced inhibition of hematopoiesis and decreased CD44 expression on bone marrow stromal cells, *Blood*; 98:303-312. 2001

307. Kiel DP, Myers RH, Cupples LA, Kong XF, Zhu XH, Ordovas J, Schaefer EJ, Felson DT, Rush D, Wilson PW, Eisman JA, Holick MF: The Bsm1 vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism

(bb) influences the effect of calcium intake on bone mineral density. *J Bone Miner Res* 12:1049–1057, 1997.

308. Kiel, D.P.; Baron, J.A.; Anderson, J.J.; et al. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Annals of Internal Medicine* 116:716–721, 1992.

309. Kleerekoper M, Peterson E, Nelson D, Tilley B, Phillips E, Schork MA, Kuder J: Identification of women at risk for developing postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: role of history and single photon absorptiometry. *Bone Miner* 7:171–186, 1989.

310. Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, et al. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med*; 303:1511. 1980

311. Klippel J, Dieppe P *Rheumatology*. Editor: Elsevier Science Health Science div. Editorial: Mosby Inc. 1995

312. Knappe V, Raue F, Pfeilschifter J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits the stimulatory effect of the parathyroid hormone-related protein on cyclicAMP formation in osteoblast-like cells via protein kinase-C  $\beta$  blind E. *Biochem Biophys Res Commun*;182:341. 1992

313. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P y col., Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency, *Eur J Endocrinol*; 146:39-43. 2002

314. Koay MA, Woon PY, Zhang Y, et al. Influence of LRP5 polymorphisms on normal variation in BMD. *J Bone Miner Res*; 19:1619-1627. 2004

315. Koh JM, Jung MH, Hong JS, et al. Association between bone mineral density and LDL receptor-related protein 5 gene polymorphisms in young Korean men. *J Korean Med Sci*; 19:407-412. 2004
316. K rkk  J, Ala-Kokko L, De Paepe A, Nuytinck L, Earley J, Prockop DJ. Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations. *Am J Hum Genet*; 62:98-110. 1998
317. Krall EA, Hughes BD, Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption, *J Bone Miner Res*; 14:215-220. 1999
318. Krane SM, Simon LS. Organic matrix defects in metabolic and related bone diseases. In: Veis A, editor. *The chemistry and biology of mineralized connective tissues*. New York: Elsevier Science; 1981
319. Kreiger N, Gross A, Hunter G. Dietary factors and fracture in postmenopausal women: a case-control study. *Int J Epidemiol.*; 21:953-958. 1992
320. Kristinsson JO, Valdimarsson O, Steingrimsdottir L, Sigurdsson G: Relation between calcium intake, grip strength and bone mineral density in the forearms of girls aged 13 and 15. *J Int Med* 236:385–390, 1994.
321. Kuwana T, Sugita O, Yakata M. Reference limits of bone and liver alkaline phosphatase &enzymes in the serum of healthv subjects

according to age and sex- as determined by wheat germ lectin affinity electrophoresis. Clin Chim Acta. 173:273-280. 1988

322. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Baron JA. Cigarette smoking, body mass and other risk factors for fractures of the hip in women. Int J Epidemiol.; 20:671-677. 1991

323. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM: Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. N Engl J Med 322:286– 290, 1990.

324. Ladizesky M, Oliveri MB, Mautalen C. Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en la población normal de Buenos Aires. Su variación estacional. Medicina (Buenos Aires); 47: 268-72. 1987

325. Laine MA, Sewon LA, Karjalainen SM y col., Salivary variables in relation to tobacco smoking and female sex steroid hormone-use in 30 to 59-year-old women, Acta Odontol Scand; 60:237-240. 2002

326. Laitinen K, Valimaki M. Alcohol and bone. Calcif Tissue Int.; 49 (suppl):S70-S73. 1991

327. Lancaster HO. Expectations of life. Berlin Heidelberg New York: Springer 1990

328. Lane A. Direct costs of osteoporosis for New Zealand Women. PharmacoEconomics 9:231–245; 1996

329. Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, et al. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is

associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased boneturnover in both osteoporotic and normal women. Bone; 20:289—294. 1997

330. Lapidus L, Bengtsson C, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease an death 1-12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. Br Med J; 289: 1257-1261. 1984

331. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. J Bone Miner Res; 19:370-8. 2004

332. Lau E, Donnan S, Barker DJP, Cooper C: Physical activity and calcium intake in fracture of the proximal femur in Hong Kong. BMJ 297:1441–1443, 1988.

333. Lau EM; Woo J; Leung PC; Swaminathan R; Leung D: The effect of calcium supplementation and exercise on bone mineral density in elderly Chinese women. Osteoporos Int; 2: 168-73; 1992

334. Lau EMC, Cooper C, Donnan S, Barker DJP: Incidence and risk factors for hip fractures in Hong Kong Chinese. In Christiansen C, Overgaard K (eds) “Osteoporosis 1990.” Copenhagen: Osteopress ApS, pp 66–70, 1990.

335. Lau EMC, Kwok T, Woo J, Ho SC: Bone mineral density in Chinese elderly female vegetarians, vegans, lacto-vegetarians and omnivores. European J Clin Nutr 52:60–64, 1998.

336. Lau EMC. The epidemiology of hip fracture in Asia: an update. *Osteoporos Int*; 6 (suppl 3):s19–23. 1996
337. Law MR, Hackshaw AK, A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect, *BMJ*; 315:841-846. 1997
338. Lazarescu AD, Lazarescu D, Blut M y col., Smoking does diminish the HRT related improvements on biological aging, *J Bone Miner Res*; 14 (suppl. 1): SA 302. 1999
339. Lee GH, Khoury JG, Bell JE y col., Adverse reactions to osteoset bone graft substitute, the incidence in a consecutive series, *Iowa Orthop J*; 22:35-38. 2002
340. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*; 46:42-4. 2007
341. Lee WTK, Leung SS, Leung DMY, Tsang HSY, Lau J, Cheng JCY: A randomized double-blind controlled calcium supplementation trial, and bone and height acquisition in children. *British J Nutr* 74:125–139, 1995.
342. Lee WTK, Leung SS, Lui SS: Relationship between long-term calcium intake and bone mineral content of children aged from birth to 5 years. *British J Nutr* 70:235–248, 1993.
343. Lee, S.; Lorenzo, J. Cytokines regulating osteoclast formation and function. *Curr Opin Rheumatol* 18:411–418. 2006

344. Leiva L, Muzzo S. Requerimientos de calcio. *Rev Méd Chile*; 124: 29-34 (S). 1996
345. Lekamwasam S, Trivedi DP, Khaw KT, An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross sectional study, *Osteoporosis Int*; 13:710-715. 2002
346. Lemann J Jr. Collection, preservation, and analysis of urine in the evaluation of mineral metabolism, bone disease and nephrolithiasis. En Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism (2° ed.)* New York, Raven Press; 84-87; 1993
347. Lemann J Jr. Urinary excretion of calcium, magnesium, and phosphorus. En Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism (2° ed.)* New York, Raven Press; 50-54; 1993
348. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem*; 88:327-31. 2003
349. Lian JB, Coutts M, Canalis E. Studies of hormonal regulation of osteocalcin synthesis in cultured fetal rat calvariae. *J Biol Chem*; 260:8706. 1985
350. Lieberman E, Gremay I, Lang JM, y col., Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking, *Am J Public Health*; 84:1127-1131. 1994
351. Lin H, Harris TL, Flannery MS, et al. Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. *Science*; 254:1022. 1991

352. Lindsay R, Silverman SL, Cooper, C, Hanley DA, Barton I, Broy SB et al; Risk of new vertebral fractures in the year following a fractures. JAMA; 285 (3): 320-3; 2001
353. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R et al. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. Osteoporos Int 7:414–425; 1997
354. Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med;260:245-54. 2006
355. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev; 22:477-501. 2001
356. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science; 311:1770-3. 2006
357. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landis JR, Demers LM, Egli DF, Kieselhorst K, Kulin HE: Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. J Am Med Assoc 270:841–844, 1993.
358. Loker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from Nhanes III. J Bone Miner Res 10:796–802. 1995
359. Looker AC, Harris TB, Madans JH, Sempos CT: Dietary calcium and hip fracture risk: the NHANES-I epidemiologic followup study. Osteoporos Int 3:177–184, 1993.

360. Looker, A. C, et al Prevalence of Low Femoral Bone Density in Older U.S. Adults from NHANES III<sup>\*</sup> Journal of Bone and Mineral Research, November:12 :1761-1768. 1997
361. Lopez Vaz A Epidemiology and costs of osteoporotic hip fractures in Portugal. Bone 14:S9 1993
362. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. Ann Intern Med; 112:352–64. 1990
363. Lyritis G Epidemiology and socioeconomic cost of osteoporotic fractures in Greece. Calcif Tissue Int 51:93–94; 1992
364. Ma, Y. L., Cain, R. L., Halladay, D. L., Yang, X., Zeng, Q., Miles, R. R., Chandrasekhar, S., Martin, T. J., Onyia, J. E. Catabolic effects of continuous human PTH (1–38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. Endocrinology, 142, 4047–54. 2001
365. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P y col., Cigarette smoking and urinary estrogens, N Engl J Med; 307:1062-1065. 1982
366. Madhok R, Melton LJI, Atkinson EJ, et al. Urban vs rural increase in hip fracture incidence. Age and sex of 901 cases 1980–89 in Olmsted County, USA. Acta Orthop Scand; 64:543–8. 1993
367. Magaziner J, Lydick E, Hawkes W et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older. Am J Public Health; 87 (10): 1630-6; 1997
368. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet; 351:805-6. 1998

369. Mann V, Hobson EE, Li B, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest*; 107:899-907. 2001
370. Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone*; 32: 711-717. 2003
371. Mannius S, Mellstrom D, Oden A, et al. Incidence of hip fracture in Western Sweden 1974–1982. Comparison of rural and urban populations. *Acta Ortho Scand*;58:38–42; 1987
372. Marcus R, Kosek J, Pfefferbaum A, et al. Age-related loss of trabecular bone in premenopausal women. A biopsy study. *Calcif Tissue Int*; 35:406. 1983
373. Martin, T. J. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.*, 3, 345–57. 1999
374. Marwaha RK, Tandon N, Reddy D, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr*; 82:477-82. 2005
375. Matkovic V, Fontana D, Tominac C, Goel P, Chesnut III CH: Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 52:878–888, 1990.
376. Matkovic V, Heaney RP: Calcium balance during human growth. Evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 55:992–996, 1992.

377. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC: Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 32:540–549, 1979.
378. Mbalaviele G, Orcel P, Bouizar Z, et al. Transforming growth factor- $\beta$  enhances calcitonin-induced cyclic AMP production and the number of calcitonin receptors in long-term cultures of human umbilical cord blood monocytes in the presence of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Cell Physiol*; 152:486. 1992
379. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effects on insulin-like growth factor I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology*; 124:301. 1989
380. McComb RB, Bowers Jr GN, Posen S. Alkaline phosphatase. New York: Plenum Press. 1979
381. McCulloch, R.G.; Whiting, S.J.; Bailey, D.A.; et al. The effect of cigarette smoking on trabecular bone density in premenopausal women, aged 20–35 years. *Canadian Journal of Public Health* 82:434–435, 1991.
382. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust*; 174:150-1. 2001
383. McGuigan FE, Armbrecht G, Smith R, et al.: Prediction of osteoporotic fractures by bone densitometry and COLIA1 genotyping: a prospective, population-based study in men and women. *Osteoporos Int* 2001, 12:91–96.
384. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL: Role of calcium intake in modulating age-related increases in

parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1699–1703, 1996.

385. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*; 93:69-77. 1992

386. Melhus H, Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture, *J Bone Miner Res*; 14:129-135. 1999

387. Melton LJ, Crowson C, O'Fallon W. Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban with rural rates over time. *Osteoporos Int*; 9:29–37. 1999

388. Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane A, Riggs BL. How many women have osteoporosis? *J Bone Min Research*; 7: 1005-1010. 1992

389. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Min Research*; 10: 175-177. 1995

390. Melton LJ, Cummings SR, Johnston CC. Heterogeneity of age-related fractures: implications for epidemiology. *Bone Miner*; 2:321. 1987

391. Melton LJ, Kan SH, Frye MA et al. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 29:1000–1011. 1989

392. Melton LJ, Riggs BL. Further characterization of the heterogeneity of the osteoporotic syndromes. In: Kleerekoper M, Krane SM, editors. *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Mary Ann Liebert; 1989.

393. Melton LJ, Wahner HW, Richelson LS, et al. Osteoporosis and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol*; 124:154. 1986

394. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Osteoporosis: etiology, diagnosis and management. Riggs BL, Melton LJ III (Eds.). Raven Press New York: 133-154. 1988
395. Mendelson, J.H.; Lukas, S.E.; Mello, N.K.; et al. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. *Psychopharmacology* 94:464–467, 1988.
396. Meredith HV, Relation between tobacco smoking of pregnant women and body size of their progeny: a compilation of published studies, *Hum Biol*; 7:451-472. 1975
397. Meunier PJ, Salson C, Mathieu L, et al. Skeletal distribution and biochemical parameters of Paget's disease. *Clin Orthop*. 217:37-44. 1987
398. Meyer, HE, Berntsen G. K. R., Sjøgaard A. J., Langhammer A., Schei B., Førnebo V., S., Forsmo G. S. and the Norwegian Epidemiological Osteoporosis Studies (NOREPOS) Research Higher Bone Mineral Density in Rural Compared with Urban Dwellers The NOREPOS Study *American Journal of Epidemiology* 2004 160(11):1039-1046; 2004
399. Michaelsson K, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S: A high dietary calcium intake is needed for a positive effect on bone density in Swedish postmenopausal women. *Osteoporos Int* 7:155–161, 1997.
400. Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, et al for the Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment.

Diet and hip fracture risk: a case-control study. *Int J Epidemiol.*; 24:771-782. 1995

401. Millan JL, Erikson A, Stigbrand T. A possible new locus of alkaline phosphatase expressed in human testis. *Hum Genet.* 62:293-295. 1982

402. Miller DR, Krall EA, Anderson JJ, Rich SE, Rourke A, Chan J, Dietary mineral intake and low bone mass in men: The VALOR Study, *J Bone Miner Res*; 16(suppl. 1):S395. 2001

403. Mizuguchi T, Furuta I, Watanabe Y, et al. LRP5, low-density-Lipoproteinreceptor- related protein 5, is a determinant for bone mineral density. *J Hum Genet*; 49:80-86. 2004

404. Monckeberg F, Valiente V. Situación alimentaria y nutricional de Chile. En: *Antecedentes y acciones para una política nacional de alimentación y nutrición de Chile*. Santiago: Editorial Nacional Gabriela Mistral Ltda.; 15-36. 1976

405. Moniz C. Alcohol and bone. *Br Med Bull.*; 50:67-75. 1994

406. Morález-Torres J, Gutierrez-Ureña S, Osteoporosis Committee of Pan-American League of Associations for Rheumatology. The burden of osteoporosis in Latin America. *Osteoporosis Int.* 2004; 15 (8): 625-32. 2004

407. Moro M, Van Der Meulen MCH, Kiratli BJ, Marcus R, Bachrach LK, Carter DR: Body mass is the primary determinant of midfemoral bone acquisition during adolescent growth. *Bone* 19: 519–526, 1996.

408. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*; 367:284-287. 1994

409. Mosquera M, Maurel D, Pavon S, et al. Incidence and risk factors in fracture of the proximal femur due to osteoporosis. *Rev Panam Salud Pública*; 3: 211-9. 1998
410. Moss DW Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem*. 28:2007-2016.
411. Mulder I, Tijhuis M, Smit HA y col., Smoking cessation and quality of life: the effect of amount of smoking and time since quitting, *Prev Med*; 33:653-660. 2001
412. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest*; 58:529. 1976
413. Murillo-Uribe A, Aranda-Gallegos JE, Río de la Loza-Cava MF, Ortiz-Luna G, Mendoza-Torres LJ, Santos-González J. Relación del índice de masa corporal con la densidad mineral ósea en una población de mujeres mexicanas. *Ginecol Obstet Mex*; 66: 267-71. 1998
414. Murphy S, Khaw K-T, May H, Compston JE: Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women. *British Med J* 308:939–941, 1994.
415. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, et al.: Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res*, 13:918–924. 1998
416. Myers AH, Robinson EG, Van Natta C et al. Hip fractures among the elderly: factors associated with in-hospital mortality. *Am J Epidemiol*; 134: 1128-37. 1991

417. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinckx W, et al. The effect of low dosage glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal study using single photon absorptiometry. In: Avioli LV, Gennari C, Imbimbo B, editors. Glucocorticoid effects and their biological consequences. New York: Plenum Press; 1982.
418. Nagant de Deuxchaisnes C. The pathogenesis and treatment of involutonal osteoporosis. In: Dixon AStJ, Russell RGG, Stamp TCB, editors. Osteoporosis, a multi-disciplinary problem. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 55. London: Academic Press; 1983.
419. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*; 26:662-87. 2005
420. National Osteoporosis Foundation, Physicians Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, 1999.
421. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*; 137: 529-41. 2002
422. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*; 76:187-92. 2002
423. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM: Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 65:1831–1839, 1997.

424. New SA, Macdonald HM, Grubb DA y col., Positive association between net endogenous noncarbonic acid production (neap) and bone health: further support for the importance of the skeleton to acid-base balance, *Bone*; 28(suppl):S94. 2001
425. Nicotine Addiction, National Institute of Drug Abuse, Research Report Series, United States DHHS, NIH Publication No. 98-4342. 1998
426. Nielsen HK, Brixen K, Bouillon R, Mosekilde L. Changes in biochemical markers of osteoblastic activity during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 70:1431-1437 1990
427. Nieves JW, Golden AL, Siris E, Kelsey JL, Lindsay R: Teenage and current calcium intake are related to bone mineral density of the hip and forearm in women aged 30–39 years. *Am J Epidemiol* 141:342–351, 1995.
428. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL: A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int* 2:122–127, 1992.
429. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R: Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 67:18–24, 1998.
430. NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake. *JAMA*; 272: 1942-48. Statement 1994; 6-8; 12: 1-31. 1994
431. Nilas L, Christiansen C, Rødbro P: Calcium supplementation and postmenopausal bone loss. *BMJ* 289:1103–1106, 1984.

432. Nordin BEC, Polley KJ, Need AG, Morris HA, Marshall D: The problem of calcium requirement. *Am J Clin Nutr* 45:1295–1304, 1987.
433. Nordin BEC: Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 13:664–686, 1997.
434. Norton R, Yee T, Rodgers A, et al. Regional variation in the incidence of hip fracture in New Zealand. *N Z Med J*; 110:78–80; 1997
435. Nowson CA, Green RM, Hopper JL, Sherwin AJ, Young D, Kaymakci B, Guest CS, Smid M, Larkins RG, Wark JD: A co-twin study of the effect of calcium supplementation on bone density during adolescence. *Osteoporos Int* 7:219–225, 1997.
436. O'Brien KO, Abrams SA, Liang LK, Ellis KJ, Gagel RF: Increased efficiency of calcium absorption during short periods of inadequate calcium intake in girls. *Am J Clin Nutr* 63:579–583, 1996.
437. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al.: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 11:1010–1018. 1996
438. Office of Health Economics. Osteoporosis and the risk of fracture. Office of Health Economics, London; 1990
439. Office of Technology Assessment, Congress of the United States 1994 Hip Fracture Outcomes in People Age Fifty and Over: Background Paper. U.S. Government Printing Office, Washington, DC, U.S.A.; 1994
440. Okah FA, Choi WS, Okuyemi KS y col., Effect of children on home smoking restriction by inner-city smokers, *Pediatrics*; 109:244-249. 2002

441. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen C, Alonso A, Martínez L. Seasonal variations of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world. *Bone Miner*; 20: 99-108. 1993
442. Oliveri MB, Ladizesky M, Somoza J, Martínez L, Mautalen C. Niveles séricos invernales de 25-hidroxivitamina D en Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*; 50: 310-4. 1990
443. Oliveri MB, Ladizesky M, Sotelo A, Griffo S, Ballesteros G, Mautalen C. Nutritional rickets in Argentina. En: “Nestlé Nutrition Workshops: Rickets”. New York:Raven Press; 21:233-45. 1991
444. Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, et al. Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*; 53: 315-20. 1993
445. Oliveri MB, Mautalen C, Bustamante I, Gómez García V. Serum levels of 25 hydroxyvitamin D after a year of residence in the Antarctic Continent. *Eur J Clin Nutr*; 48: 397-401. 1994
446. Olivieri, B; Plantalech, L; et al Elevada incidencia de insuficiencia de vitamina D en los adultos sanos mayores de 65 años en diferentes regiones de la argentina. Comisión de Investigación de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. Actualizaciones en Osteología 1: 40-46, 2005
447. Olszynski WP, Polischuk CO, Drinkwater DT y col., Effect of cigarette smoking and alcohol consumption on bone mineral density in men - Data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMOS), *J Bone Miner Res.*; 16(suppl. 1):S517. 2001

448. Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA: Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 8:669–675, 1993.

449. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Axial bone mass in older women. *Ann Intern Med.*; 124:187-196. 1996

450. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton G: The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Int Med* 112:29–34, 1990.

451. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000; 17(1):1-45.  
[\[http://consensus.nih.gov/cons/111/111\\_intro.htm\]](http://consensus.nih.gov/cons/111/111_intro.htm)

452. Oursler MJ, Cortese C, Keeting P, et al. Modulation of transforming growth factor- $\beta$  production in normal human osteoblast-like cells by 17 $\beta$ -estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinology*; 129:3313. 1991

453. Owusu W, Willett WC, Feskanich D, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA: Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr* 27:1782–1787, 1997.

454. Pacifici R. Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? *Calcif Tissue Int*; 50:295. 1992

455. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology.*; 2:16-25. 1991

456. Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med.*; 95:28-31. 1981

457. Parfitt AM, Kleerekoper M. Diagnostic value of bone histomorphometry and comparison on histologic measurements and biochemical indices of bone remodeling. In: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, et al, editors. *Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis*, Aalborg Stiftsbogtrykkeri, Denmark, P 111. 1984.

458. Parfitt AM, Mathews CHE, Villanueva AR, et al. Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis: implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. *J Clin Invest*; 72:1396. 1983

459. Parfitt AM, Shih M-S, Rao DS, et al. Relationship between bone formation rate and osteoblast surface in aging and osteoporosis: evidence for impaired osteoblast recruitment in pathogenesis. *J Bone Miner Res*; 7(Suppl 1):S116. 1992

460. Parfitt AM. Bone remodeling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management*. New York: Raven Press; 1988.

461. Parfitt AM. Surface specific bone remodeling in health and disease. In: Kleerekoper M, Krane SM, editors. *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Mary Ann Liebert; 1989.

462. Parfitt AM. The coupling of bone formation: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res*; 4:1. 1982

463. Parsons TJ, Van Dusseldorp M, Van Der Vleit M, Van De Werken K, Schaafsma G, Van Staveren WA: Reduced bone mass in Dutch adolescents fed a macrobiotic diet in early life. *J Bone Miner Res* 12:1486–1494, 1997.

464. Passeri G, Girasole G, Knutson S, et al. Interleukin-11 (IL-11): a new cytokine with osteoclastogenic and bone resorptive properties and a critical role in PTH and 1,25(OH)2D3-induced osteoclast development. *J Bone Miner Res*; 7:S110. 1992

465. Paton, L, Alexander, J, Nowson, C, Margerison, C, Frame, M, Kaymakci, B, Wark, J Pregnancy and lactation have no long – term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 77, No. 3, 707-714, 2003

466. Parra-Cabrera S, Hernandez-Avila M, Tamaya-y-Orozco J, Lopez-Carrillo L, Meneses-Gonzalez F. Exercise and reproductive factors and predictors of bone density among osteoporotic women in Mexico City. *Calcif Tissue Int*;59:89–94. 1996

467. Peacock M, Hui S, Liu G, Carey M, Ambrosius W, Johnston CC: Effect of oral calcium and vitamin D on bone mineral density at the hip in elderly men and women. *J Bone Miner Res* 12:S129, 1997.

468. Peck WA, Burckhardt P, Christiansen C. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med*; 94: 646-50. 1993

469. Penna G, Roncari A, Armuchastegui S, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*; 106:3490-7. 2005
470. Pesce AJ, Kaplan LA (eds) *Methods in Clinical Chemistry*, CV St Louis, Mosby Company 1987.
471. Pettifor JM, Moodley GP: Appendicular bone mass in children with a high prevalence of low dietary calcium intakes. *J Bone Miner Res* 12:1824–1832, 1997.
472. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 1065-84. 2005
473. Phillips S, Fox N, Jacobs J, Wright WE 1988 The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older, *Bone* 9:271-79. 1986
474. Plantalech L, Knoblovits P, Cambiasso E, et al. Hipovitaminosis D en ancianos institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*; 57: 29-35. 1997
475. Plaut, R. Análisis de riesgo. Alcances y limitaciones para el administrador de salud. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 96:296-304, 1984
476. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, et al. Genetic determinants of bone mass in the adult. *J Clin Invest*; 80:706–10. 1987
477. Pollatti F, Caouzzo E, Viazzo F, Colleoni R, Klersy C. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol*; 94:52–6. 1999

478. Polley KJ, Nordin BEC, Baghurst PA, Walker CJ, Chatterton BE: Effect of calcium supplementation on forearm bone mineral content in postmenopausal women: a prospective, sequential controlled trial. *J Nutr* 117:1929–1935, 1987.

479. Pollitzer WS, Anderson JJB: Ethnic and genetic differences in bone mass: a review with a hereditary vs. environmental perspective. *Am J Clin Nutr* 50:1244–1259, 1989.

480. Ponce, L; Larenas, G; Riedemann, P. Alta prevalencia de osteoporosis en mujeres mapuches postmenopáusicas asintomáticas *Rev Méd Chile*; 130: 1365-1372. 2002

481. Pongchaiyakul C, Nguyen TV, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Charoenkiatkul S, Eisman JA, Rajatanavin R. Effects of physical activity and dietary calcium intake on bone mineral density and osteoporosis risk in a rural Thai population. *Osteoporos Int*. Oct; 15(10):807-13. 2004

482. Portale AA. Blood calcium, phosphorus and magnesium. En Favus MJ. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism* (2° ed.) New Cork, Raven Press; 87-90; 1993

483. Praemer A, Furner S, Rice DP 1992 *Musculoskeletal Conditions in the United States*. 1st Ed. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Chicago, IL, U.S.A.) 1992

484. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N, Price R, Randell A: The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 10:1068–1075, 1995.

485. Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*; 325:1189–95. 1991
486. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, et al. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med*; 323:1221. 1990
487. Prockop The Need for More Vitamin D, *N Engl J Med*; 338; 12, 828-829. 1998
488. Pumarino H, Albala C. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Rev Méd Chile*; 124: 69-77 (S). 1996
489. Pumarino H, González P, Oviedo S, Lillo R. Densidad y contenido mineral óseo y su relación con parámetros antropométricos en población normal chilena. Estudio en mujeres. *Rev Méd Chile*; 119: 279-86. 1991
490. Pun KK, Wong FHW, Wang C, Lau P, Ho PWM, Pun WK, Chow SP, Cheng CL, Leong JCY, Young RTT: Vitamin D status among patients with fractured neck of femur in Hong Kong. *Bone* 11:365–368, 1990.
491. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans, I, Bouillon R, Influence of vitamin D on parathyroid function in elderly *J Clin Endocrinol Metab*; 75: 494-501. 1992
492. Raisz LG, Kream BE. Regulation of bone formation. *N Engl J Med*; 309:29. 1983
493. Ralston S: Do genetic markers aid in risk assessment? *Osteoporosis Int, Suppl* 1:37–42 1998

494. Ralston, S Genetic determinants of osteoporosis *Curr Opin Rheumatol* 17:475—479. 2005
495. Ramos-Remus C, Sibley J, Russell AS. Steroids in rheumatoid arthritis: the honeymoon revisited. *J Rheumatol*;19:667. 1992
496. Ramsdale SJ, Bassej EJ, Pye DJ: Dietary calcium intake relates to bone mineral density in premenopausal women. *British J Nutr* 71:77–84, 1994.
497. Rapado Errazti. Protocolos. Enfermedades del metabolismo mineral y óseo. Madrid, Ideosa, 1990
498. Ray WA, Griffin MR, Downey W, Melton III LJ: Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* i: 687–690, 1989.
499. Ray, N; Chan J; Thamer, M; Melton LJ III Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: Report from the National Osteoporosis Foundation *Journal of Bone and Mineral Research*, 12:24-35 January 1997
500. Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB: Bone gain in young adult women. *JAMA* 268:2403–2408, 1992.
501. Recker RR, Heaney RP: The effect of milk supplements on calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *Am J Clin Nutr* 41:254–263, 1985.
502. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB: Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 11:1961–1966, 1996.

503. Recker RR, Saville PD, Heaney RP: The effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 87:649–655, 1977.

504. Reginster JY, Gillet P, BenSedrine W et al. Direct costs of hip fractures in patients over 60 years old, in Belgium. *PharmacoEconomics* 15:507–514; 1999

505. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ: Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 328:460–464, 1993.

506. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Ganbke GD, Sharpe SJ: Longterm effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 98:331–335, 1995.

507. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Sharpe SJ, Gamble GD: Determinants of the rate of bone loss in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 79:950–954, 1994.

508. Renner E, Hermes M, Stracke H: Bone mineral density of adolescents as affected by calcium intake through milk and milk products. *Int Dairy J* 8:759–764, 1998.

509. Reyes Llerena G Osteoporosis: Implementar acciones para su prevención, diagnóstico y tratamiento en A. Latina y Caribe. ¿Como se inserta la Sociedad Cubana de Reumatología en este empeño? Volumen VIII, No. 9 y 10, *Revista Cubana de Reumatología*. 2006

510. Rickard D, Russel G, Gowen M. Oestradiol inhibits the release of tumor necrosis factor but not interleukin 6 from adult human osteoblasts in vitro. *Osteoporos Int*; 2:94. 1992
511. Rico Lenza H, El síndrome osteoporótico, Madrid, Ed. Rico Lenza H.73-74. 1986
512. Riggs BL, Hamstra A, DeLuca HF. Assessment of 25-hydroxyvitamin D 1a-hydroxylase reserve in postmenopausal osteoporosis by administration of parathyroid extract. *J Clin Endocrinol Metab*; 53:833. 1981
513. Riggs BL, Melton LJ. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*;75:899. 1983
514. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*; 314:1676. 1986
515. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*; 327:620. 1992
516. Riggs BL, O’Fallon WM, Muhs J, O’Connor MK, Kumar R, Melton III LJ: Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 13:168–174, 1998.
517. Riggs, N; Wahner, H; Melton 3 rd, LJ; Richelson, L; Judo H; O’Fallon W Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. *J Clin Invest* 80(4): 979-982. 1987
518. Riis B, Thomsen K, Christiansen C: Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? *N Engl J Med* 316:173–177, 1987.

519. Robey PG. The biochemistry of bone. *Endocrinol Metab Clin North Am*; 18:859. 1989
520. Rodan GA, Rodan SB, Majeska RJ. Expression of the osteoblastic phenotype in osteosarcoma cell lines in culture. In: Silbermann M, Slavkin HC, eds. *Current advances in skeletogenesis*. Amsterdam: Excerpta Medica; pp 315-321. 1982
521. Rodan GA. Introduction to bone biology. *Bone*; 13:S3; 1992
522. Rodríguez JA, Novik V. Ingesta de calcio y densidad ósea mineral en la menopausia. Datos de una muestra de mujeres chilenas seguidas durante cinco años con suplementación cálcica. *Rev Méd Chile*; 126: 145-50. 1998
523. Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, et al. Interleukin 6: a potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest*; 89:46. 1992
524. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DEC: Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res* 14:633–643, 1999.
525. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M: Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 10:675–682, 1995.
526. Sage EH, Bornstein P. Extracellular proteins that modulate cell-matrix interactions, SPARC, tenascin, and thrombospondin. *J Biol Chem*; 266:14831. 1991

527. Salamone LM, Glynn NW, Black DM, Ferrell RE, Palermo L, Epstein RS, Kuller LH, Cauley JA: Determinants of premenopausal bone mineral density: the interplay of genetic and lifestyle factors. *J Bone Miner Res* 11:1557–1565, 1996.
528. Salica D, “Osteoporosis involutiva”, en: *Guías Clínicas*, editor: Consejo Médico de la Provincia de Córdoba; 187-197. 2001
529. Salica D; Osteoporosis inducida por tabaco. *Rev. Arg. De Osteología*. Vol2. Año1 P 20-29 2003
530. Sampson, H.W., and Shipley, D. Moderate alcohol consumption does not augment bone density in ovariectomized rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 21:1165–1168, 1997.
531. Sanders, K.M.; Nicholson G. C.; Ugoni, A. M.; Seeman, E.; Pasco, J.A. y Kotowicz M. A. Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*; 56:466-470. 2002
532. Sawcer SJ, Maranian M, Singlehurst S, et al. Enhancing linkage analysis of complex disorders: an evaluation of high-density genotyping. *Hum Mol Genet*; 13:1943—1949. 2004
533. Scheiber II L, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*; 27: 245-61. 1998
534. Schiele F, Henny J, Hitz S, Petitclerc C, Gueguen R, Siest G. Total, bone and liver alkaline phosphatases in plasma: Biological variation and reference limits. *Clin Chem*. 23:634-641. 1983

535. Schneider HG, Michelangeli VP, Frampton RJ, et al. Transforming growth factor- $\beta$  modulates receptor binding of calcitropic hormones and G-protein-mediated adenylate cyclase responses in osteoblast-like cells. *Endocrinology*; 131:1383. 1992
536. Schootman M, Fuortes L. Breast and cervical carcinoma: the correlation of activity limitations and rurality with screening, disease incidence, and mortality. *Cancer*; 86:1087–94; 1999
537. Schuller AA, Holst D, An “S-shaped” relationship between smoking duration and alveolar bone loss: generating a hypothesis, *J Periodontol*; 72:1164-1171. 2001
538. Schurman, L, Bagur, A, Claus-Hermberg, H, Messina, D, Negri, A, Sanchez, A. Guías para diagnóstico, prevención y tratamiento de la Osteoporosis 2004. Consenso de la sociedad Argentina de Osteoporosis y la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral. 2004
539. Seargeant LE, Stinson RA. Evidence that three structural genes code for human alkaline phosphatase. *Nature*. 281:152-154. 1979
540. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium carbonate. *N Engl J Med*; 330:1776–81. 1994
541. Sedlinsky C, Musso C, Gonzalez V y col., Cigarette smoking and bone mineral density in postmenopausal women under estrogen replacement therapy, *Bone*; 28(suppl. 5):P398T. 2001
542. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab*;28: 181-5. 1984

543. Seeman E, Hopper J, Bach L, Cooper M, Parkinson E, Mackay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*; 320 (9):554-558.1989
544. Seeman E, Melton LJ, 3rd, O’Fallon WM, et al.: Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*, 75:977–983. 1983
545. Seltzer V, Smoking and women’s health, *Int J Gynaecol Obstet*; 70:159-63. 2000
546. Sembo I, Johnell O. Consequences of a hip fracture: A prospective study of one year. *Osteoporos Int*; 3: 148-53; 1993.
547. Sernbo I, Johnell O, Andersson T. Differences in the incidence of hip fracture. Comparison of an urban and rural population in southern Sweden. *Acta Ortho Scand*; 59:382–6.1988
548. Sexton P, Sexton T. Excess coronary mortality among Australian men and women living outside the capital statistical divisions. *Med J Aust*; 172:370–4. 2000
549. Shalhoub, V., Faust, J., Boyle, W. J. et al. Osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand Effects on Osteoclasts formation from human peripheral blood mononuclear cell precursors. *J. Cell. Biochem*, 72, 251–261. 1999
550. Shamariau L; Chan D; Lee S: Intestinal absorption of calcium. In Massry S, Ed *The Kidney*. Williams & Wilkins; 168-73; 1989
551. Shaw C-K: An epidemiologic study of osteoporosis in Taiwan. *Ann Epidemiol* 3:264–271, 1993.

552. Simon, L Osteoporosis Rheum Dis Clin N Am 33 149-176; 2007
553. Simonen O. Epidemiology and socioeconomic aspects of osteoporosis in Finland. Ann Chir Gynaecol 77:173–175; 1988
554. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E. Identification and Fracture Outcomes of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Results of the National Osteoporosis Risk Assesment. JAMA; 286: 2815-22. 2001
555. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston Jr CC: Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. Ann Int Med 117:286–291, 1992.
556. Slemenda CW, Cigarette and the skeleton, N Engl J Med; 330:430-431. 1994
557. SlovikDM, Adams JS, Neer RM,et al. Deficient production of 1,25-dihydroxyvitaminDin elderly osteoporotic patients. N Engl J Med; 305:372. 1981
558. Smart EJ, Gilchrist NL, Turner JG, Maguire P, March R, Hooke EA, Frampton CM: Teenage girls dietary intake, attitude toward dairy products, and bone mineral density one year after the cessation of a dairy product food supplement study. In Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP (eds): “Nutritional Aspects of Osteoporosis ’97” (Proceedings of 3rd International Symposium
559. Sone T, Miyake M, Takeda N, Tomomitsu T, Otsuka N, Fukunaga M: Influence of exercise and degenerative vertebral changes on BMD: a

cross-sectional study in Japanese men. *Gerontology* 42 (Suppl 1):57–66, 1996.

560. Sone T, Miyake M, Takeda N, Tomomitsu T, Otsuka N, Fukunaga M: Influence of exercise and degenerative vertebral changes on BMD: a cross-sectional study in Japanese men. *Gerontology* 42 (Suppl 1):57–66, 1996.

561. Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E: Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 84:1319–1322, 1994.

562. Sowers M, Beebe J, McConnell D y col., Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status, *Am J Epidemiol*; 153:256-264. 2001

563. Sowers MF, Corton G, Shapiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith ML et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA*; 269: 3130-5. 1993

564. Sowers MF, Crutchfield M, Jannausch M, Upspike S, Corton G. A prospective evaluation of bone mineral change in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 77:841–5. 1991

565. Sowers MF, Galuska D. Epidemiology of bone mass in premenopausal women. *Epidemiol Rev*; 15: 374-98. 1993

566. Sowers MF, Randolph J, Shapiro B, Jannausch M. A prospective study of bone density and pregnancy after an extended period of lactation with bone loss. *Obstet Gynecol*; 85:285–9. 1995

567. Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women: a community study. *Am J Clin Nutr.*; 41:1045-1053. 1985
568. Specker BL, Mullifan L, Ho M: Longitudinal study of calcium intake, physical activity, and bone mineral content in infants 6–18 months of age. *J Bone Miner Res* 14:569–576, 1999.
569. Specker BL: Evidence for an interaction between calcium intake and physical activity on changes in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 11:1539–1544, 1996.
570. Spencer H, Rubio N, Rubio E, et al. Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med*; 80:393. 1986
571. Spindler A, Lucero E, Berman A, Paz S, Vega E, Mautalen C. Bone mineral density in a native population of Argentina with low calcium intake. *J Rheumatol*; 22: 2148-51. 1995
572. Spotila LD, Colige A, Sereda L, et al. Mutation analysis of coding sequences for type I procollagen in individuals with low bone density. *J Bone Miner Res*; 9:923-932. 1994
573. Stavros CM, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med*; 332:305–11. 1995
574. Stejskala, D; Bartekb, J; Pastorkováa, R; Růžičkaa, V; Orala, I; Horalíka, D OSTEOPROTEGERIN, RANK, RANKL *Biomed. Papers* 145(2), 61–64. 2001
575. Stephan J, Pacovski V, Horn V, et al. Relationship of the activity of the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase to urinary

hydroxyproline excretion in metabolic and neoplastic bone diseases. *Eur J Clin Invest.* 8:373-377. 1978

576. Stevenson JC, Hillyard CJ, MacIntyre I, et al. A physiological role for calcitonin: protection of the maternal skeleton. *Lancet*; 2:769. 1979

577. Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis? *BMJ.*; 298:924-928. 1989

578. Stewart TL, Ralston SH: Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol*, 166:235–245. 2000

579. Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C, Kessenich C, Mohan S, Chen T, Holick MF, Rosen CJ: Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3817–3825, 1998.

580. Stracke H, Renner E, Knie G, Leidig G, Minne H, Federlin K: Osteoporosis and bone metabolic parameters in independence upon calcium intake through milk and milk products. *European J Clin Nutr* 47:617–622, 1993.

581. Strause L, Saltman P, Smith KT, Bracker M, Andon MB: Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 124:1060–1064, 1994.

582. Stykarsdottir U, Cazier J-B, Kong A, et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. *PLoS Biol*; 1:E69. 2003

583. Suda T, Takahashi N, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*; 13:66. 1992
584. Suda, T., Takahashi, N., Udagawa, N., Jimi, E., Gillespie, M. T., Martin, T. J. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr. Rev.*, 3, 345–57. 1999
585. Suleiman S, Nelson M, Li F, Buxton-Thomas M, Moniz C: Effect of calcium intake and physical activity level on bone mass and turnover in healthy, white, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 66:937–943, 1997.
586. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc*;105: 971-4. 2005
587. Supervia A, Diez-Perez A, Puig J y col., Effect of smoking on bone density and hormonal levels, *J Bone Miner Res*; 14 (suppl. 1):SA 349. 1999
588. Syversen U, Nordsletten L, Falch JA y col., Effect of lifelong nicotine inhalation on bone mass and mechanical properties in female rat femurs, *Calcif Tissue Int*; 65:246-249. 1999
589. Szulc P, Garnero P, Claustrat B y col., Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the MINOS Study, *J Clin Endocrinol Metab*; 87:666-674. 2002
590. Taggart HM, Chestnut CH, Ivey JL, et al. Deficient calcitonin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet*; 1:475. 1982

591. Tahtela RK, Sairanen S, Laitinen K y col., Bone turnover in smoking and non-smoking postmenopausal females before and during estrogen replacement therapy, *Bone*; 28 (suppl. 5):P591S. 2001
592. Takahashi N, Udagawa N, Akatsu T, et al. Role of colony-stimulating factors in osteoclast development. *J Bone Miner Res*; 6:977. 1991
593. Tamimi R, Mucci LA, Spanos E y col., Testosterone and estradiol in relation to tobacco smoking, body mass index, energy consumption and nutrient intake among adult men, *Eur J Cancer Prev*; 10:275-280. 2001
594. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med*;112:659-62. 2002
595. Tavani A, Negri E, La Vecchia C: Calcium, dairy products, and the risk of hip fracture in women in Northern Italy. *Epidemiology* 6:554–557, 1995.
596. Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM: Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 69:1014–1017, 1999.
597. Teres, R.I.1; Calcagno, M.L.2, Saavedra, M.S.3 Evaluación de la utilidad clínica de un nuevo marcador Sérico de resorción ósea. B cross laps. *RAEM (Revista Argentina de Endocrinología y metabolismo. Vol 40 Supl. Año 2003*
598. Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, et al. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res*; 19:419—428. 2004

599. Thirunavukkarasu, K., Miles, R. R., Halladay, D. L., Yang, X., Galvin, R. J., Chandrasekhar, S., Martin, T. J., Onyia, J. E. Stimulation of osteoprotegerin (OPG) gene expression by transforming growth factor-beta (TGF-beta). Mapping of the OPG promoter region that mediates TGF-beta effects. *J. Biol. Chem.*, 276, 36241–50. 2001
600. Thiyyari PP, Balhorn KE, Pease A. y col., Effect of smoking on intestinal calcium absorption and bone mineral density in elderly women, *J Bone Miner Res*; 14 (suppl. 1): SA 324. 1999
601. Thomas KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*; 338:777-83. 1998
602. Tieggs RD, Body JJ, Barta JM, et al. Secretion and metabolism of monomeric human calcitonin: effects of age, sex, and thyroid damage. *J Bone Miner Res*; 1:339. 1986
603. Triffitt JT. Plasma proteins present in human cortical bone: enrichment of the  $\alpha$ 2HSglycoprotein. *Calcif Tissue Res*; 22:27. 1976
604. Tsukahara N, Sato K, Ezawa I: Effects of physical characteristics and dietary habits on bone mineral density in adolescent girls. *J Nutr Sci Vitaminol* 43:643–655, 1997.
605. Tudor-Locke C, McColl RS. Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: A health promotion approach. *Osteoporosis Int*; 11: 1-24. 2000
606. Tuppurainen M, Kroger H, Saarikoski S, Hondanen R, Alhava E. The effect of gynecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri and postmenopausal women. *Maturitas*; 21:137–45. 1995

607. Turner LW, Wang MQ, Fu Q: Risk factors for hip fracture among Southern older women. *Southern Med J* 91:533–540, 1998.
608. Turner, R Skeletal Response to alcohol. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*. 24 (11): 1693-1701. 2000.
609. Turner, R.T.; Kidder, L.S.; Kennedy, A.; et al. Moderate alcohol consumption suppresses bone turnover in adult female rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 16:589–594, 2001.
610. Tylavsky FA, Anderson JJB: Dietary factors in bone health of elderly lactoovovegetarian and omnivorous women. *Am J Clin Nutr* 48:842–849, 1988.
611. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, et al. Relation of alleles of the collagen type I $\alpha$ 1 gene to bone density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 338:1016-1021. 1998
612. Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res*; 11:1241—1248. 1996
613. Ulrich CM, Georgiou CC, Snow-Harter CM, Gillis DE: Bone mineral density in mother-daughter pairs: Relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements. *Am J Clin Nutr* 63:72–79, 1996.
614. Uusi-Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, Pasanen M, Siev $\ddot{a}$ nen H, Oja P, Vuori I: Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *European J Clin Nutr* 51:54–59, 1997.

615. Väänänen HK. Mechanism of bone turnover. *Ann Med* 25:353-359. 1993
616. Valdivia G, Giaconi J, Arteaga E, Pumarino H, Gajardo H, Villarroel I. Fractura de la cadera: estudio de casos y controles en la Región Metropolitana I. *Rev Méd Chile*; 124: 189-97. 1996
617. Valdivia G, Giaconi J, Arteaga E, Pumarino H, Gajardo H, Villarroel I. Fractura de la cadera: estudio de casos y controles en la Región Metropolitana I. *Rev Méd Chile*; 124: 189-97. 1996
618. Valimaki MJ, Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in young Finns Study Group, *Br Med J*; 309: 230-235. 1994
619. Van Beresteijn ECH, van't Hof MA, Schaafsma G, de Waard H, Duursma SA: Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women. A longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 47:338–344, 1990.
620. Van Hoof VO, Hoylarts MS, Geryl H, Van Mullem M, Lepoutre LG, Broe MB. Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by electrophoresis. *Clin Chem*. 36:875-878. 1990
621. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HGM, et al.: Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*, 29:517–522. 2001
622. VandenBergh MFQ, DeMan SA, Witteman JCM, Hofman A, Trouerbach WTh, Grobbee DE: Physical activity, calcium intake, and bone mineral content in children in The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 49:299–304, 1995.

623. Vestergaard P, Smoking and thyroid disorders – A meta-analysis, Eur J Endocrinol; 146:153-161. 2002
624. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. J Steroid Biochem Mol Biol; 89-90:575-9. 2004
625. Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et al. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab; 72:628. 1992
626. Villareal DT, Civitelli R, Genari C, et al. Is there an effective treatment for glucocorticoidinduced osteoporosis? Calcif Tissue Int; 49:141. 1991
627. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, et al.: The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. J Bone Miner Res, 12:1495-1501. 1997
628. Walker-Bone, K; Walter, G; Cooper, C. Recent developments in the epidemiology of osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology, 14:411–415. 2002
629. Weiss MJ, Henthorn PS, Lafferty MA, Slaughter C, Raducha M, Harris H. Isolation and characterization of a cDNA encoding a human liver/bone/kidney-type alkaline phosphatase. Proc Natl Acad Sci USA. 83:7182-7186. 1986
630. Welten DC, Kemper HCG, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P, Teule GJ: Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. J Bone Miner Res 9:1089–1096, 1994

631. World Health Organization – Measuring obesity: classification and description of antropometric data. WHO Copenhagen, 1989
632. Whyte MP, Bergfeld MA, Murphy WA, et al. Postmenopausal osteoporosis: a heterogeneous disorder as assessed by histomorphometric analysis of iliac crest bone from untreated patients. *Am J Med*; 72:193. 1982
633. Wickham CAC, Walsh K, Cooper C, Barker DJP, Margetts BM, Morris J, Bruce SA: Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *BMJ* 299:889–892, 1989.
634. Wittich A, Mautalen CA, Oliveri MB, Bagur A, Somoza F, Rotemberg E: Professional football (soccer) players have a markedly greater skeletal mineral content, density and size than age- and BMI-matched controls. *Calcif Tissue Int* 63: 112–117, 1998.
635. WolffJ: *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Hirschwald A, Berlin, 1892
636. Wolman RL, Clark P, McNally E, Harries MG, Reeve J: Dietary calcium as a statistical determinant of spinal trabecular bone density in amenorrhoeic and oestrogen-replete athletes. *Bone Miner* 17:415–423, 1992.
637. Wyshak G, Frisch RE, Albright TE, Albright NL, Schiff I, Witschi J: Nonalcoholic carbonated beverage consumption and bone fractures among women former college athletes. *J Orthop Res* 7:91–99, 1989.
638. Xiangde L, Yunkui Z, Takehi U y col., Cigarette smoke inhibits osteoblast-like cell productions of fibronectin in 3-dimensional collagen gel culture, *J Bone Miner Res*; 14 (suppl. 1):SU 027. 1999

639. Yamada Y, Miyauchi A, Takagi Y, et al. Association of the C-509/T polymorphism, alone or in combination with the T869/C polymorphism, of the transforming growth factor-beta1 gene with bone mineral density and genetic susceptibility to osteoporosis in Japanese women. *J Mol Med*; 79: 149-156. 2001

640. Yamada Y: Association of polymorphisms of the transforming growth Factor beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis. *Pharmacogenetics*, 11:765–771. 2001

641. Yamamoto K, Nakamura T, Kishimoto H, Hagino H, Nose T. Risk factors for hip fracture in elderly Japanese women in Tottori Prefecture, Japan. *Osteoporos Int.*; 3 : 48-50. 1993

642. Yano K, Heilbrun LK, Wasnich RD, Hankin JH, Vogel JM: The relationship between diet and bone mineral content of multiple skeletal sites in elderly Japanese-American men and women living in Hawaii. *Am J Clin Nutr* 42:877–888, 1985.

643. Yano, K., Nakagawa, N., Yasuda, H., Tsuda, E., Higashio, K. Synovial cells from a patient with rheumatoid arthritis produce osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin: reciprocal regulation of the production by inflammatory cytokines and basic fibroblast growth factor. *J. Bone. Miner. Metab.*, 6, 365–72.2001

644. Yasumizu T, Nakamura Y, Hoshi K, Iijima S, Asaka A. Bone metabolism after human parturition and the effect of lactation: longitudinal analysis of serum bone-related proteins and bone mineral content of the lumbar spine. *Endocr J*; 45:679–86. 1998

645. Yee JA, Yan I, Cullen DM y col., Nicotine inhibits osteoblast differentiation in cultures of neonatal rat calvarial cells, *J Bone Miner Res.*; 14(suppl. 1):F139. 1999
646. Young D, Hopper JL, Nowson CA, Determinants of bone mass in 10 to 26-year-old females: A twin study, *J Bone Miner Res*; 10:558-567. 1995
647. Yuhara, S.; Kasagi, S.; Inoue, A.; et al. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *European Journal of Clinical Pharmacology* 383:387–393, 1999.
648. Zhang, Y., Heulsmann, A., Tondravi, M. M. TNF-alpha Stimulates RANKL-inducer osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK Signaling Pathways. *J. Biol. Chem.*, 276, 563–568. 2001
649. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*; 92:39-48. 2006
650. Zúñiga-González, S; Galindo-Enríquez, E; Pérez-Rodríguez, P Densidad ósea en mujeres postmenopáusicas en una muestra de población del norte de México *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 12, No. 2 69-72. 2004
651. Zurro, M; Cano Pérez JF Atención Primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. Quinta Edición. Elsevier. 2003

## ANEXO 1



### INFORME DE EVALUACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y DIAGNOSTICO DE OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACION RURAL DE MONTAÑA.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION: TESIS DOCTORAL

NOMBRE Y TÍTULO DEL SOLICITANTE: DRA. GOBBI CARLA ANDREA  
INVESTIGADOR RESPONSABLE.

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN Y SEDE DE LA INVESTIGACIÓN: HOSPITAL CORDOBA. CORDOBA, ARGENTINA.

FECHA Y LUGAR DE LA DECISION: 27 DE NOVIEMBRE DE 2006. REUNION DEL CIEIS, HOSPITAL CORDOBA. ACTA N° : 87

DECLARACION DE LA DECISION TOMADA: EVALUACION **APROBADA.**

MATERIAL ANALIZADO: PROTOCOLO DE INVESTIGACION, INFORMACION PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

EN EL CASO DE UNA DESICION POSITIVA EL INVETIGADOR DEBERÁ:

**ENTREGAR LOS REPORTES DE AVANCES**

**NOTIFICAR AL CIEIS EN EL CASO DE ENMINEDAS AL PROTOCOLO, O AL MATERIAL DE RECLUTAMIENTO O DE LA INFORMACIÓN PARA LOS POTENCIALES PARTICIPANTES EN LA INVESTIGACIÓN O EL FORMATO DE CI.**

**REPORTAR EVENTOS ADVERSOS SERIOS E INESPERADOS RELACIONADOS CON LA CONDUCCION DEL ESTUDIO**

**INFORMAR LA TERMINACIÓN DEL ESTUDIO O CIRCUNSTANCIAS NO ESPERADAS O DECISIONES SIGNIFICATIVAS TOMADAS POR OTROS CIEIS.**

*NOTA. Durante el desarrollo del estudio podríamos solicitarle los formularios de Consentimiento Informado de cada participante y citarlos a fin de verificar el cumplimiento de las normas éticas.*

CORDOBA, 9 DE ABRIL 2007. .

  
Dr. SALVADOR LIZZIO  
COORDINADOR - CIEIS  
HOSPITAL CORDOBA

  
ESTELA ALVAREZ BRACCINI  
LEG. 30.482  
SECRETARÍA DE GRADUADOS  
EN CIENCIAS DE LA SALUD  
U. N. C.

## **ANEXO 2**

### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

**TITULO DEL ESTUDIO: “Prevalencia, Factores de Riesgo y Diagnóstico de Osteoporosis en una Población Rural de Montaña.”**

**DIRECTOR: PROF. DR. FELIPE MATÍNEZ**  
**INVESTIGADORA: SRA. MÉDICA CARLA GOBBI**

**INSTITUCIÓN: PUESTO SANITARIO ESPERANZA Y UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA**

Se le solicita que lea el siguiente material para asegurar que está informado acerca de la naturaleza de este estudio de investigación clínica y de la forma en la que Usted participará en él, si Ud. diera su consentimiento para hacerlo. La firma del formulario de consentimiento indicará que Usted ha sido informado y que Usted acepta participar en el estudio de Investigación.

#### **INTRODUCCIÓN**

Usted está siendo invitado a participar en una investigación sobre la cantidad de pacientes que tienen osteoporosis y los factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis en una población rural de montaña.

Antes de otorgar su consentimiento para su participación en este estudio de investigación, es importante que Usted lea y comprenda la siguiente explicación sobre el estudio y los procedimientos del mismo.

Este documento describe el propósito, la cantidad de pacientes que participarán, los procedimientos a realizar, los beneficios, los posibles riesgos, los inconvenientes y las precauciones que están asociadas con este estudio.

#### **PROPOSITO Y CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO:**

¿Por qué se realiza esta investigación y cuál es el objetivo?

El principal objetivo es describir la prevalencia y las características de los factores de riesgo para osteoporosis en una población mayor de 50 años de edad, de ambos sexos, que habita a 2300 metros sobre el nivel del mar, en Pampa de Achala, Departamento San Alberto, Provincia de Córdoba, República Argentina, durante el año 2006 y realizar diagnóstico de osteoporosis en la citada población, mediante estudios complementarios de diagnóstico.

Para cumplir con ese objetivo se los citará con el fin de completar una encuesta sobre datos de su vida diaria y sobre su alimentación y se los trasladará a la Ciudad de Córdoba para realizar análisis de sangre y orina, radiografías y densitometría que es una prueba semejante a la radiografía que sirve para medir la cantidad de calcio que hay en el hueso.

¿Quiénes tomarán parte en este estudio?

Participarán 30 personas, elegidas por sorteo, mayores de 50 años, de ambos sexos, que vivan en la Pampa de Achala

¿Qué tendré que hacer durante la investigación?

Durante la investigación Usted deberá trasladarse a la ciudad de Córdoba, lo cual será realizado en auto, a cargo de los investigadores, deberá contestar un cuestionario acerca de los factores de riesgo de osteoporosis, se le realizará una extracción de sangre, radiografías y densitometría. Además durante el día se le servirá desayuno, almuerzo y merienda. Al terminar con las actividades de investigación, se lo trasladará nuevamente a la Pampa de Achala.

Riesgos e Inconvenientes.

Este es un estudio de investigación sobre la frecuencia con que aparece la osteoporosis en una población rural de montaña, donde no se utilizarán drogas. Los procedimientos serán realizados en forma habitual, solamente se obtendrán 3 radiografías, se realizará una densitometría con una exposición a la radiación mínima, extracción de sangre con las molestias habituales, sensación de pinchazo y probable hematoma en el sitio de la punción.

Beneficios

Esta investigación se realiza para obtener más datos acerca del desarrollo de osteoporosis en una población rural de montaña.

Usted podrá realizarse estudios sobre el metabolismo fosfocálcico y conocer si tiene osteoporosis, y recibir un tratamiento adecuado, en el caso de que no tuviera osteoporosis recibirá una serie de consejos para prevenirla.

No obtendrá ningún beneficio económico de la investigación.

En el caso de que Usted no desee participar, estos estudios están disponibles para la población general, o sea también los puede realizar a través de hospitales públicos o privados.

Confidencialidad

Su médico en el estudio, y el personal que colabora con él, reunirá información acerca de Usted; su nombre no figurará en ningún momento ya que será reemplazado por un código.

Los registros médicos de su participación en este estudio serán confidenciales.

## CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Me han sido proporcionados detalles sobre el ensayo clínico, como se desarrollará el mismo y los riesgos que se pudieran ocasionar.

Entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria. Comprendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento, sin que ello ponga en riesgo mi atención médica futura.

Al firmar este formulario voluntariamente no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales.

He leído y comprendido la información contenida en este formulario de consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer las preguntas que considere necesarias, las que fueron contestadas a mi entera satisfacción en un lenguaje comprensible.

Recibiré una copia firmada y fechada de este formulario de consentimiento informado.

.....  
Nombre del paciente

.....  
Firma del paciente

.....  
Fecha

.....  
Nombre del investigador

.....  
Firma del investigador

.....  
Fecha

## ANEXO 3

### OSTEOPOROSIS EN POBLACIÓN DE MONTAÑA - ANEXO

#### ENCUESTA - ENTREVISTA

- 1- Apellido y Nombre
- 2- Número de Casa
- 3- Fecha de Nacimiento
- 4- Localidad de Nacimiento
- 5- Departamento.....Provincia.....
- 6- País
- 7- Sexo.....(1 masculino - 2 femenino)
- 8- Edad
- 9- ¿Cuál es su ocupación o actividad?
  1. Desocupado
  2. Jubilado o Pensionado
  3. Peón / Changanín / Empleada Doméstica
  4. Trabajador por cuenta propia
  5. Obrero /Empleado no Jerárquico
  6. Empleado Jerárquico
  7. Profesional independiente
  8. Empresario / Director / Gerente
  9. Estudiante
  10. Ama de casa
  11. Cura
  12. No contesta

#### 10- Máximo Nivel de Instrucción Alcanzado

1. Sin instrucción
2. Primario Incompleto
3. Primario Completo
4. Secundario Incompleto
5. Secundario Completo
6. Terciario / Universitario incompleto
7. Terciario / Universitario completo
8. No contesta

#### 11- **Antecedentes Familiares** (en caso de ser la respuesta afirmativa colocar en la columna correspondiente a "si", el número de personas)

	Si	No	No sé
11.1 Padre	( 1 )	( 8 )	( 9 )
11.2 Madre	( 1 )	( 8 )	( 9 )
11.3 Hermano	( 1 )	( 8 )	( 9 )
11.4 Abuelo	( 1 )	( 8 )	( 9 )
11.5 Tíos	( 1 )	( 8 )	( 9 )

12. Antecedentes personales de fractura

12.1 ¿Sufrió Ud. Fractura de muñeca?

12.1 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

Edad en el momento de la fractura \_\_\_\_\_

12.2 ¿Sufrió Ud. Fractura de cadera?

12.2 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

Edad en el momento de la fractura \_\_\_\_\_

12.3 ¿Sufrió Ud. Fracturas vertebrales o tiene la columna incurvada?

12.3 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

Edad en el momento de la Fractura \_\_\_\_\_

13. BEBIDAS ALCOHOLICAS

13.1 ¿Toma vino?

(1) Sí

(2) No

13.1 \_\_\_\_\_

13.2 Frecuencia

Cantidad

13.2 \_\_\_\_\_

1. Diariamente

2. 4 o 5 veces por semana

3. 2 o 3 veces por semana

4. Nunca o menos de 1 vez por semana

A - Menos de un vaso

B - Entre 1 y 2 vasos

C - 3 vasos

D - Más de tres vasos

Tamaño del vaso \_\_\_\_\_

13.3 ¿Toma bebidas blancas?

13.3 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

13.4 Frecuencia

Cantidad

13.4 \_\_\_\_\_

1. Diariamente

2. 1 a 2 veces por semana

3. 3 o más veces por semana

4. Nunca o menos de 1 vez por semana

A - 1 medida

B - 2 medidas

C - 3 medidas

D - Más de 3 medidas

¿Cuántas? \_\_\_\_\_

14 Tabaquismo

14.1 ¿Fuma?

14.1 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

14.2 ¿Desde qué edad? \_\_\_\_\_

14.3 ¿Cuántos cigarrillos por día? \_\_\_\_\_

14.4 ¿Qué tipo de cigarrillos fuma?

1.- Armados

2- Con Filtro

3- Pipa

14.5 Si no fuma. Fumó más de 10 cigarrillos por día durante más de 10 años?

14.5 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

14.6 Si no fuma. Fumó más de 20 cigarrillos por día durante más de 10 años?

14.6 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

14.7 ¿Hace cuánto que dejó de fumar? \_\_\_\_\_

15.1 ¿Camina?

15.1 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

15.2 ¿Cuántas horas diarias? \_\_\_\_\_

15.3 ¿Cuántas veces por semana? \_\_\_\_\_

16.1 Si es mujer,

16.1 \_\_\_\_\_

Edad de la menarca \_\_\_\_\_

Edad de la menopausia \_\_\_\_\_

Número de embarazos \_\_\_\_\_

Número de hijos \_\_\_\_\_

16.2 Histerectomía

16.2 \_\_\_\_\_

16.3 ¿Amamantó?

16.3 \_\_\_\_\_

(1) Sí

(2) No

Meses \_\_\_\_\_

17. Antecedentes personales patológicos:

PADECE ALGÚN SÍNTOMA O PATOLOGÍA: (Marcar con una cruz en el caso de que sí)

	SI	NO
HIPERTIROIDISMO		
ARTRITIS REUMATOIDEA		
EXTIRPACIÓN DE TIROIDES		
FRACTURA POR CAIDA LEVE		
DIABETES MELLITUS TIPO 1		
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA		
HEPATOPATÍA CRÓNICA		
DIARREA CRÓNICA		
AMENORREA (dejó de menstruar por períodos de 12 meses o más)		
PERDIÓ MÁS DE 3 CM. DE ALTURA EN ÚLTIMO TIEMPO		
ESPALDA ENCORVADA O DIFICULTAD PARA ENDEREZAR LA ESPALDA		
DOLOR EN ESPALDA		

18. Medicación habitual:

### MEDICACIÓN

Ha tomado corticoesteroides (Cortisona-Prednisona) durante más de 3 meses?

Está tomando Tetraciclinas o Isoniazida?

Toma hormonas tiroideas?

Toma anticonvulsivos?

Toma antiácidos con aluminio?

Toma diuréticos habitualmente?

Toma heparina o citostáticos?

## PLANILLA DEL EXAMEN FÍSICO

### Inspección general:

Color de piel:

Color de ojos:

### MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Perímetro cintura: \_\_\_\_\_

Perímetro cadera: \_\_\_\_\_

Relación: \_\_\_\_\_

Perímetro muñeca: \_\_\_\_\_

Tipo constitucional: \_\_\_\_\_

CIRC. MUÑECA..... CONT. CORPORAL: Talla (cm) / circ. Muñeca (cm)

	PEQUEÑA	MEDIANA	GRANDE
MUJER:	(MAYOR A 11)	(10,1 a 11)	(MENOR A 10,1)
HOMBRE:	(MAYOR A 10,4)	(9,6 a 10,4)	(MENOR A 9,6)

## ENCUESTA SOBRE CONSUMO DE CALCIO

Nº

EDAD..... PESO ACTUAL..... TALLA..... IMC.....  
CLASIFICACIÓN.....

CIRC. MUÑECA..... CONT. CORPORAL: Talla (cm) / circ. Muñeca (cm)

	PEQUEÑA	MEDIANA	GRANDE
MUJER:	(MAYOR A 11)	(10,1 a 11)	(MENOR A 10,1)
HOMBRE:	(MAYOR A 10,4)	(9,6 a 10,4)	(MENOR A 9,6)

COLOR DE PIEL.....

DESCENDENTE DE ITALIANOS:

PADRE  
MADRE  
AMBOS PADRES  
NINUNO


EDAD DE LA PRIMER MENSTRUACIÓN?  
EDAD DE LA ÚLTIMA MENSTRUACIÓN?

LE PRACTICARON UNA HISTERECTOMÍA? SI NO

PADECE ALGÚN SÍNTOMA O PATOLOGÍA: (Marcar con una cruz en el caso de que sí)

	SI	NO
HIPERTIROIDISMO		
ARTRITIS REUMATOIDEA		
EXTIRPACIÓN DE TIROIDES		
FRACTURA POR CAIDA LEVE		
DIABETES MELLITUS TIPO 1		
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA		
HEPATOPATÍA CRÓNICA		
DIARREA CRÓNICA		
AMENORREA (dejó de menstruar por períodos de 12 meses o más)		
PERDIÓ MÁS DE 3 CM. DE ALTURA EN ÚLTIMO TIEMPO		
ESPALDA ENCORVADA O DIFICULTAD PARA ENDEREZAR LA ESPALDA		
DOLOR EN ESPALDA		

ANTECEDENTES:

ALGUNO DE SUS PADRES SUFRE O SUFRIÓ DE OSTEOPOROSIS?  
ALGUNO DE SUS PADRES SE FRACTURÓ LA CADERA DESPUÉS DE UNA CAIDA LEVE?

	SI	NO	DESCONOCE

CONSUMO ALIMENTARIO DE PRODUCTOS LÁCTEOS

DE FORMA HABITUAL, CUANTOS?	+ de 3 por día	1 a 2 por día	3 a 6 por semana	1 a 2 por semana	1 a 2 al mes	0 al mes
VASOS DE LECHE TOMA (leche-chocolatada-leche con jugo)						
YOGURES TOMA						
TROZOS DE QUESO-RICOTA						
POSTRES LÁCTEOS (flán-postres)						
HELADOS DE CREMA						

**“PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACIÓN RURAL DE MONTAÑA.”**

**CONSUMO DE ALIMENTOS RICOS EN CALCIO**

CONSUMO					
ALIMENTOS	3 O MÁS VECES POR SEMANA	1 VEZ POR SEMANA	1 VEZ C/ 15 DÍAS	1 VEZ POR MES	NUNCA
1 PORCIÓN (plato chico) DE: Brócoli, o Coliflor, o Acelga, o Espinacas, o Perejil, o Hinojo, o Berro					
1 PORCIÓN (mediana) DE: Sardinas, o Trucha de mar, o Bacalao, o Almejas, o Salmón, o Pulpo, o Besugo					
1 PORCIÓN (un puñadito) DE: Almendras, o avellanas, o nueces					
1 CDA. SOPERA DE : Semillas de sésamo, o semillas de amapola					
1 TAZA DE SOJA COCIDA O 2 MILANESAS DE SOJA					
UNA TAZA DE COPOS DE CEREALES FORTIFICADOS					

**MEDICACIÓN**

Ha tomado corticoesteroides (Cortisona-Prednisona) durante más de 3 meses?  
 Está tomando Tetraciclinas o Isoniazida?  
 Toma hormonas tiroideas?  
 Toma anticonvulsivos?  
 Toma antiácidos con aluminio?  
 Toma diuréticos habitualmente?  
 Toma heparina o citostáticos?

SI	NO

**HABITOS DE VIDA**

CONSUME DEMASIADO ALCOHOL? (tomar todos los días más de 3 a 4 copas de vino)  
 FUMA MAS DE 20 CIGARRILLOS POR DÍA?  
 REALIZA GIMNASIA ACTUALMENTE? (caminata-local-aerobic)  
 EN SU ADOLESCENCIA Y JUVENTUD (11 a 25 años) CONSUMÍA 3 O MÁS PORCIONES DE LÁCTEOS POR DÍA?  
 CONSUME DIARIAMENTE MÁS DE 3 TAZAS DE CAFÉ?  
 CONSUME DIARIAMENTE MÁS DE 3 VASOS DE GASEOSAS COLAS?  
 CONSUME DIARIAMENTE, TANTO EN ALMUERZO COMO EN LA CENA, CARNES? (Vaca-Pollo-Pescado-Jamón)  
 UTILIZA MUCHA SAL EN LAS COMIDAS?  
 CONSUME SUPLEMENTOS DE VITAMINA A?  
 CONSUME SUPLEMENTOS DE VITAMINA D?  
 CONSUME SUPLEMENTOS DE CALCIO?  
 SE EXPONE AL SOL 20 MINUTOS O MÁS POR DÍA?  
 CONSUME ALIMENTOS FORTIFICADOS CON VITAMINA D?

## ANEXO 4

SIBOMM

7 Congreso

SIBOMM

SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE OSTEOLOGIA Y METABOLISMO MINERAL

XV Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral (SCHOMM)  
4<sup>a</sup> Reunión Anual de la Fundación Chilena de Osteoporosis (FUNDOP)

Hotel Sheraton Chile

29 de Agosto al 1° de Septiembre 2007

2007

Santiago

S.I.B.O.M.M.

*Jueves 30*

**JUEVES**

**Salón San Cristóbal**

**08.30 - 09.00 INAUGURACION DEL CONGRESO**

**Presiden: R. Arinovich (Chile), C. Campusano (Chile), D. Salica (Argentina)**

- 09.00 - 09.30 Identification of Patients at High Risk of Fractures: Recent Advances  
P. Delmas
- 09.30 - 10.00 Risk Factors for Osteoporosis Revisited ( New WHO Fracture Prediction Algorithm )  
J. Melton
- 10.00 - 10.30 Cell and Molecular Biology of the Osteoblast  
P. Marie

**Presentaciones Orales**

- 10.30 - 10.40 Densidad Mineral Osea en Pacientes Con Artritis Psoriatica  
Casado G, Alzari M, Caputo V, Romeo C, Rabazzano G, Venarotti H, Messina D, Villa M, Naswetter G, Sohn D, Rillo O, Cusa A.
- 10.40 - 10.50 Medición de la Velocidad de Sonido Oseo de Falange de Mujeres de Edad Media con Ultrasonido Cuantitativo  
Chedraui P, Sotomayor M, Hidalgo L.
- 10.50 - 11.00 Evaluación In-Vivo de la Densidad y Microarquitectura Osea Por PQCT de Alta Resolución, Reproducibilidad Del Método Y Diferencias Entre Mujeres Premenopausicas Y Postmenopausicas Osteoporoticas  
Bogado C, Mango A, Zanchetta JR.
- 11.00 - 11.30 Café

**Presiden: H. Gajardo (Chile), R. Jervis (Ecuador), C. Mautalen (Argentina)**

- 11.30 - 12.00 Hiperparatiroidismo Primario  
J. Bilezikian
- 12.00 - 12.30 Hiperparatiroidismo Secundario  
Z. Man

**Presiden: S. Oviedo (Chile), G. Riera (Venezuela), R. Sanchez (Argentina)**

- 14.30 - 15.00 La guerra entre Grasa y Hueso: Una nueva Fisiopatología de la Osteoporosis  
G. Duque

**Presentaciones Orales**

- 15.00 - 15.10 Epidemiología de las Fracturas de Tercio Proximal de Femur En Mayores de 59 Años  
Saltor Pons M.
- 15.10 - 15.20 Prevalencia de Osteoporosis en una Población Rural de Montaña  
Gobbi C, Salica D, Pepe G, Petenian E, Brunotto M, Strusberg A, Martinez F.
- 15.20 - 15.30 Estado Nutricional de Calcio y Vitamina D en el Embarazo: Resultados Preliminares  
Fernandez MC, Dupraz H, Pinto A, Brito G, Lopez L, Zeni S, Parisi MS, Oliveri B.
- 15.30 - 15.40 Niveles Sericos de 25 Hidroxivitamina D en Mujeres Pre y Postmenopausicas  
Hormaza MP, Cuesta DP, Martinez L, Rendon G, Agudelo C, Massaro M, Campo MN, Castiblanco J.
- 15.40 - 15.50 Efecto de la Suplementacion con Calcio sobre la Densidad Mineral Osea durante la Lactancia en Madres Adolescentes  
Mansur JL, Malpelli A, Villalobos R, Macias-Couret M, Kuzminczuk M, De Santiago S, Gonzalez H.

**Presiden: R. Caminos (Venezuela), D. Navarro (Cuba), S. Rivero (Chile)**

- 16.00 - 16.30 Osteopatía Neoplásica, Avances Fisiopatogénicos y Bases Terapéuticas  
D. Salica
- 16.30 - 17.00 Manejo de la Menopausia y Osteoporosis en Enfermedades Renales Crónicas  
J. Weisinger

**"PREVALENCIA, FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS EN UNA POBLACIÓN RURAL DE MONTAÑA."**

La mortalidad hospitalaria global de este tipo de fracturas fue del 3,41 %, aunque ésta se elevó al 7,14 % en los varones: existe una diferencia ligeramente significativa de mortalidad hospitalaria entre ambos sexos ( $p=0.05$ ). La mortalidad al año representó un 20,4 %, el 60 % de los cuales se produjo en los 3 primeros meses. Tres de cada cuatro éxitos se produjo en los 5 primeros meses.

Discusión: Las estadísticas se aproximan a prácticamente todas las publicadas. Este trabajo se realizó en un hospital con una población relativamente cerrada, por sus características geográficas. No se hallaron diferencias significativas con otros estudios por la edad, el sexo, el lado afecto, el tipo de fractura, ni la época del año en que ocurren. La mortalidad hospitalaria fue baja, del 3,41 %, aunque se mantiene considerablemente alta durante los primeros meses después de la fractura. Esta mortalidad se mantiene alta durante el primer año posterior a la fractura, y se normaliza en el 2º año posterior. Es un factor de peor pronóstico el sexo masculino, ya que su mortalidad en el primer año es más elevada que en el femenino.

**Autores** *Rossana Pruzzo1, Néstor Soto2, Horacio Amaral1, Patricia López3, Jacqueline Mohr3, Francisca Eyzaguirre3, Francisco Pérez-Bravo4, Constanza Reyes, Fernando Cassorla3, Ethel Codner*  
**Email** *rpruzzo@alemana.cl*  
**Título** *Masa Ósea En Adolescentes Y Adultas Jóvenes Con Diabetes Mellitus Tipo 1 (Dm1) En Chile*

**Resumen**

Introducción: Las mujeres con DM1 tienen mayor riesgo de fractura de caderas, pero no existe claridad sobre la edad de aparición de la baja masa ósea. A su vez, se ha descrito en mujeres con DM1 un mayor contenido de masa grasa que se manifiesta desde la pubertad.

Objetivos: Evaluar si existe una disminución de la masa ósea temprano durante la adolescencia, y determinar su intensidad en adultas con DM1.

Materiales y Métodos: Se estudiaron mujeres con DM1 (N=46) y controles sanas (N=38). El grupo de adolescentes consistió en niñas con y sin DM1 con 18-30 meses post-menarquia. Como un grupo de mujeres adultas se incluyeron mujeres de 20 años o más. Para la evaluación de la masa ósea se utilizó un densitómetro GE Lunar Prodigy, versión software 3.5. Se estudió densidad ósea de columna, caderas, cuerpo entero y contenido óseo mineral (COM). Se obtuvo el Z score utilizando la referencia Nhanes III y Carrascosa. Los resultados se muestran como promedio  $\pm$  error estándar.

Resultados: La masa ósea y densitometría fue semejante en adolescentes con y sin DM1. Las adultas con DM1, en cambio, presentaron un menor Z score de columna, caderas, cuerpo entero y contenido mineral óseo que las mujeres sanas. Las mujeres controles adultas presentaron mayor Z score de columna, cadera y cuerpo entero y COM total que las que las adolescentes controles. En cambio las adultas y adolescentes con DM1 presentaron semejante Z score de cadera y columna.

Tabla

	Adolescentes		Adultas	
	DM1	Controles	DM1	Controles
N	18	20	28	18
Edad	15,4 $\pm$ 0,3	15,2 $\pm$ 0,3	29,4 $\pm$ 1,3	32 $\pm$ 1,5
IMC	21,9 $\pm$ 0,6	22 $\pm$ 0,8	24,6 $\pm$ 0,6	25,3 $\pm$ 0,6
Z columna	-0,4 $\pm$ 0,2	-0,3 $\pm$ 0,2	-0,1 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,2*¥
Z caderas	-0,7 $\pm$ 0,1	-0,4 $\pm$ 0,2	-0,2 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2*¥
Z caderas ajustado peso				
Z Cuerpo Entero	-0,7 $\pm$ 0,1	-0,3 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,2&#8734;	0,6 $\pm$ 0,2*¥
COM total gr.	2093 $\pm$ 50,3	2106 $\pm$ 64,2	2307 $\pm$ 61,7 &#8734;	645,3 $\pm$ 79,5* ¥

\*  $p < 0,05$  DM1 vs Controles sanas

¥  $p < 0,05$  controles adolescentes vs controles adultas

&#8734;  $p < 0,05$  DM1 adolescentes vs DM1 controles

Conclusiones: En los primeros años post-menarquia no existe compromiso de la masa ósea en mujeres con DM1, pero este se hace evidente en adultas jóvenes y es más pronunciada en caderas.

Bibliografía:

J. Pediatr 2004;144:56-62

Diabetes Care 27:372-377,2004

**Autores** *C, Gobbi; D, Salica; G, Pepe; E, Petenian; M, Brunotto; A, Strusberg; F, Martínez*  
**Email** *gobbi\_pepe@arnet.com.ar*  
**Título** *Prevalencia De Osteoporosis En Una Población Rural De Montaña*

**Resumen**

Introducción: La prevalencia de la osteoporosis no está bien establecida en numerosas regiones de Argentina y en especial en poblaciones rurales de gran altura. Algunos estudios indican que sería más baja en la población urbana que en la rural.

Objetivos: Estudiar la prevalencia osteoporosis en personas >50 años de edad, de ambos sexos, que viven a 2300 metros sobre el nivel del mar, en Pampa de Achala, Dto San Alberto, Prov. de Córdoba, República Argentina. los

Objetivos de su trabajo.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo simple, observacional, de corte transversal. El universo es una población rural de montaña, mayor de 50 años, se toman por sorteo 27 personas (p), 38% del universo. Se realizan historia clínica, Rx de columna dorsal y lumbar y DMO de columna y cadera (DXA), evaluados según criterios OMS.

Resultados: Se estudian 27 p (varones: 44%, mujeres: 56%), edad promedio de 63 a. (50- 77). 11% refirieron fractura por fragilidad ósea, 7.41% pérdida de estatura > de 3 cm comparado con los 18 años de edad. 33.33% pacientes

SIROMM 59

tuvieron aplastamiento vertebral en Rx. De columna dorsal y lumbar. 59.25% presentaron baja masa ósea por DMO. En col. Lumbar 33.33% presentaron osteopenia y 22.22% osteoporosis. Cuando se analizó la DMO de cadera, 12 (44.44%) presentaron baja masa ósea, de los cuales 50% eran osteopenia y 50% osteoporosis. En total los pacientes con baja masa ósea para columna lumbar son 15 (55.55%) y para región de cadera: 12 (44.44%). Tuvieron densitometría normal para L1-L4 (44.44%) y para región de cadera (55.56%). Conclusiones: En esta población 59.25% presentaron baja masa ósea, 33.33% osteopenia y 25.92% osteoporosis considerando DMO de columna lumbar y caderas

Bibliografía:  
Ponce; Rev Med Chile 2002; Spindler J Rheumatol 1995; Pongchaiyakul Osteoporos Int 2004; Ghannam NN, Calcif Tissue Int. 1999; Looker AC Bone Miner Res 1995; Mautalen, Medicina 1990

## Terapia

**Autores** Conforti, A., Gallo, Me.  
**Email** Asconforti@Hotmail.Com  
**Título** Adherencia Y Persistencia Al Tratamiento Con Bifosfonato Semanal En Osteoporosis Posmenopáusica

### Resumen

Introducción: La adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas representa un verdadero desafío para los sistemas de salud. La tasa de adherencia en osteoporosis (OP) es del 50% aproximadamente. La OP es una enfermedad crónica asintomática que requiere de adhesión y persistencia al tratamiento para incrementar la densidad mineral ósea y disminuir el riesgo de fractura. Si bien no existe un "gold standard" para medir adherencia, el reporte del paciente es un método simple y efectivo de medición. Objetivos: Determinar adherencia y persistencia al tratamiento con bifosfonato semanal, en OP posmenopáusica. Analizar variables relacionadas a la persistencia, como edad y fractura previa. Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, para lo cual se revisaron las historias clínicas de las pacientes que ingresaron a un programa de osteoporosis, desde Octubre 2002 hasta Junio 2006. Se incluyeron 425 pacientes con diagnóstico de OP y con indicación de alendronato 70 mg ó risedronato 35 mg, dosis semanal. Se consignó edad, fractura previa, duración del tratamiento y causas de abandono. Se determinaron puntos de corte para persistencia al tratamiento: hasta 6 meses, de 7 a 11, de 12 a 23 y 24 meses ó más. Se evaluaron abandonos parciales de menos de 3 meses ó entre 3 y 6 meses pero que retomaron el tratamiento habitual. Se aplicó el test exacto de Fisher para analizar variables relacionadas a la persistencia. Resultados: Del total de 425 pacientes, 74 (17,4%) se les indicó tratamiento pero no lo iniciaron; de las restantes 351 enfermas, 84 (24%) abandonaron dentro de los primeros 6 meses, 35 (10%) completaron hasta 11 meses, 81 (23%) persistieron hasta 23 meses y 151 (43%) persistieron por 24 meses ó más. La edad promedio de los puntos de corte no tuvo diferencias significativas. El antecedente de fractura previa fue mayor en aquellas que persistieron más de 1 año comparado con menos de 1 año ( $p=0,042$ ). En las 267 mujeres que continuaron por más de 6 meses se registraron abandonos parciales en el 22,8 % (61); 22 (36%) fue menos de 3 meses y 39 (64%) entre 3 y 6 meses. Las causas fueron: trastornos digestivos, costo de la medicación, decisión propia, polimedicación, olvido, problemas familiares y depresión. Conclusiones: Es de destacar la alta tasa de adherencia y persistencia comparado con otros estudios clínicos. La adherencia mayor a 1 año fue del 66%. La mayor cantidad de abandonos se produjo dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. No hubo diferencias etarias. El antecedente de fractura previa se correlacionó con persistencia mayor a 1 año. En nuestro caso un programa con apoyo institucional genera seguridad y confianza en el paciente mejorando notablemente la adherencia al tratamiento en OP.

### Bibliografía:

1. Solomon D et al. Arch Intern Med 2005; 165:2414-19 2) Osterberg L et al. NEJM 2005; 353:487-97 3) Lombas C et al. J Bone Miner Res 2001; 15 :S529, Abstract M406

**Autores** Losada B, Zanchetta Jr, Zerbini C, Molina Jf, De La Pena P, Liu C, Glass Ev, Nino A, Krohn K, Warner M.  
**Email** glassem@lilly.com  
**Título** Estudio de Comparador Activo de Teriparatida Versus Alendronato en el Tratamiento de Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides: Resultados de una Cohorte de Pacientes Hispánicos

### Resumen

Introducción: La terapia con glucocorticoides (GC) es la causa más común de osteoporosis secundaria. El tratamiento estándar de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIGC) es la terapia con bisfosfonatos. Teriparatida (TPTD), un agente anabólico óseo, podría ser un tratamiento efectivo para la OIGC al estimular directa y preferencialmente la actividad osteoblástica sobre la osteoclastica e inhibir la apoptosis osteoblástica. Ningún estudio clínico ha comparado bisfosfonatos con tratamiento anabólico óseo para tratar la OIGC. Los resultados globales de un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, de 18 meses de duración comparando TPTD con alendronato (ALN) en mujeres y hombres con OIGC (N=428), que habían recibido GC por 3 meses (equivalentes a prednisona 5 mg/día) fueron reportados en otra publicación. TPTD se asoció con incrementos significativamente mayores en la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar, cuello femoral y cadera comparado con alendronato. Los 2 tratamientos fueron bien tolerados. Objetivo: El propósito de este análisis post hoc es comparar los efectos de TPTD versus ALN asignados en forma aleatoria en los cambios de la DMO y en la seguridad de pacientes hispánicos con osteoporosis inducida por glucocorticoides participantes en este estudio. Materiales y Métodos: Pacientes hispánicos asignados de manera aleatoria a TPTD 20 mcgr/día más placebo oral (n=29) o ALN 10 mg/día más placebo inyectable (n=32) fueron incluidos en este análisis. Suplementos de calcio (1000 mg/día) y vitamina D (800 UI/día) fueron provistos a las pacientes. La DMO en columna lumbar fue medida por absorciometría de rayos X de energía dual a los 3, 6, 12 y 18 meses. La DMO en cuello femoral y cadera fue determinada a los 12 y 18 meses. Los eventos adversos emergentes durante el tratamiento fueron recolectados. Los

60 SIBOMM