

Sección: Revisión de temas**La osteoporosis: un enfoque útil para el clínico de hoy. Epidemiología y patogénesis**
Hermann González Buriticá, M.D.¹, Jorge M. Rueda Gutiérrez, M.D.²**RESUMEN**

La osteoporosis es una enfermedad de distribución mundial, que afecta a unos 200 millones de personas. Se caracteriza por disminución de la masa ósea y una resultante propensión a fracturas óseas por fragilidad (Conferencia de Consenso, 1993). Las fracturas y sus complicaciones son causa importante de morbilidad y mortalidad en la población de mayores de 65 años. El conocimiento de la fisiopatología y los mecanismos normales de regulación del remodelado óseo, así como las funciones de los osteoblastos y los osteoclastos son algunas de las áreas en que más se ha progresado recientemente. El diagnóstico temprano, y las estrategias de prevención son la mejor arma para enfrentar este grave problema de salud pública.

Palabras claves: Osteoporosis. Fracturas. Hueso. Metabolismo óseo.

La osteoporosis es una entidad caracterizada por una disminución en la masa ósea, con resultante alteración de la microarquitectura del hueso y disminución de la resistencia ósea que finalmente llevan a un aumento de la fragilidad del hueso y a fracturas¹.

La importancia que ha adquirido en los últimos años, se debe al inmenso costo que para los sistemas de salud tienen las fracturas, así como la alta mortalidad y discapacidad que acarrear, sin olvidar el impacto que el dolor causa a los pacientes que las padecen. Se ha calculado que en el mundo puede haber unos 200 millones de personas con osteoporosis. El costo de atención de estos pacientes se mide en miles de millones de dólares².

El interés por esta entidad ha ido ganando audiencia en los últimos años, debido en parte a que la literatura ha sido pródiga en material sobre el tema; es muy posible que no haya otra entidad clínica con tantas revistas dedicadas exclusivamente a ella. La otra gran razón para su creciente popularidad en

los círculos médicos, es el notorio crecimiento de la población de ancianos, por obvias razones, los más expuestos a sus riesgos. Con la continua mejoría de los servicios de salud en todo el mundo, así como los cambios en la calidad de vida y los estándares de salud, ha aumentado la expectativa de vida de la población; por tanto, cada día hay más y más personas expuestas a las consecuencias funestas de la osteoporosis. También, los esfuerzos de la ciencia para controlar sus efectos han dado frutos muy significativos, tanto en el conocimiento de la patogénesis como la forma de diagnosticarla, monitorizarla y tratarla con éxito. En esta serie de artículos, los autores condensan la información reciente más relevante y clínicamente útil acerca del tema. Para un tratamiento profundo y exhaustivo del tema, se refiere al lector a la bibliografía citada y a textos especializados en osteoporosis.

¿QUÉ ES LA OSTEOPOROSIS?

Hay varias definiciones de la

osteoporosis; es posible que todas tengan en común la fragilidad ósea y las fracturas como sus principales componentes; sin embargo, se deben considerar otros elementos como p.e., no todas las fracturas ocurren por osteoporosis, la magnitud y calidad del trauma también influyen. Una definición de osteoporosis que se acepta corrientemente, es la acuñada en 1993, sin autor conocido: «Enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro microarquitectónico del tejido óseo, con aumento subsecuente en la fragilidad del hueso y en la susceptibilidad al riesgo de fracturas.»¹ El inconveniente principal de esta definición es que deja por fuera las causas localizadas de osteoporosis, como las neoplasias y la inmovilización prolongada de una parte del cuerpo. Una definición operativa, quizá tenga mayor utilidad para el clínico en su práctica diaria; en ese sentido hay un acuerdo entre varias instituciones internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación Nacional de Osteoporosis de los EE.UU. y la Fundación Europea de Osteoporosis y Enfermedad Ósea, para definirla en términos de la densidad mineral

1. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Jefe de la Sección de Reumatología, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali.

2. Profesor, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Jefe de la Unidad de Especialidades Médicas, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali.

ósea (DMO), según parámetros de densitometría ósea. De acuerdo con esta definición de categorías diagnósticas, válido para mujeres caucásicas adultas, la osteoporosis se considera según las siguientes definiciones³:

1. **Normal.** Valor de la DMO no mayor de 1 desviación estándar (DE) por debajo del promedio para adultos jóvenes.
2. **Masa ósea baja (osteopenia).** Valor de la DMO mayor de 1 DE por debajo del promedio del adulto joven, pero no inferior a 2.5 DE por debajo del mismo.
3. **Osteoporosis.** Valor de la DMO mayor de 2.5 DE por debajo del promedio del adulto joven.
4. **Osteoporosis severa (osteoporosis establecida).** Valor de la DMO mayor de 2.5 DE por debajo del promedio para el adulto joven en presencia de una o más fracturas por fragilidad.

Es importante anotar que aún no hay acuerdo sobre el punto de corte que se debe aplicar para el diagnóstico en hombres y en mujeres de raza negra; es posible que se deba utilizar uno más alto. Como la distribución de valores de la DMO es normal en la población sana, la incidencia de osteoporosis aumenta con la edad y esto coincide con las fracturas asociadas con la osteoporosis. En ausencia de fractura, no existe un criterio absoluto en la DMO; es decir, el punto de corte, definido arbitrariamente, captura o recoge a la mayoría de pacientes con fracturas osteoporóticas, pero puede haber cierto grado de sobreposición entre enfermos y personas normales. Esta definición operativa es fácil de utilizar, porque sigue unidades de desviación estándar comparadas con el adulto joven o sea el llamado "score" T.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OSTEOPOROSIS

Como resultado del exceso de formación y mínima resorción ósea, el esqueleto crece a una velocidad importante durante la niñez y la adolescencia hasta llegar a un punto máximo, llamado el pico de masa ósea; nivel que se logra en algún momento entre los 20 y 30 años y depende de factores genéticos, nutricionales y ambientales como el ejercicio. Luego viene un período de meseta, donde hay equilibrio entre la resorción y la formación ósea; el resultado neto es una estabilización en la masa ósea. Después, alrededor de las décadas cuarta y quinta, para ambos sexos, comienza un proceso de disminución de la masa, que es continuo y progresivo hasta llegar al final de la vida entre las décadas novena y décima. En esta etapa de pérdida, la característica es un exceso de resorción sobre la formación de hueso; por tanto, el balance final es negativo. Los factores comprometidos en la pérdida son múltiples, pero estrechamente relacionados, como hormonas, citocinas, absorción y utilización de calcio, disminución de actividad física y también posiblemente genéticos.

La velocidad a la que ocurre la pérdida, es distinta según el sexo; asimismo, el resultado final es notoriamente distinto. En las mujeres perimenopáusicas, la disminución de masa ósea ocurre a razón de 2% a 3% por año en los primeros 5 años; luego continúa alrededor de 1%, así que al llegar a los 80 años de edad, ha perdido cerca de 40% de su pico de masa ósea. En los hombres la tasa de pérdida es bastante menor; al llegar a los 80 años, han perdido cerca de 25%. Aparentemente, según las investigaciones realizadas, la deficiencia

estrogénica es la principal causa de esta diversidad.

Sin embargo, la masa ósea no es el único determinante de la osteoporosis; sin duda, la calidad del hueso también se modifica con la edad avanzada; algunos estudios han mostrado deficiencias en la microarquitectura del hueso, consistentes en pérdida de la conectividad entre las trabéculas, disminución del grosor, y pérdida de elasticidad y resistencia. El resultado son microfracturas y disminución de la resistencia al trauma.

Si se mira a las fracturas de todos los orígenes, su prevalencia es bimodal; en la niñez y en mayores de 45 años es mayor que en los adultos jóvenes. Casi todas las fracturas por osteoporosis ocurren en ancianas y su incidencia aumenta con la edad. Los sitios más afectados son las vértebras, las muñecas y las caderas. Las mujeres se fracturan dos veces más que los hombres, y esto se relaciona con menor masa ósea pico, mayor riesgo de caídas y mayor expectativa de vida. El riesgo que una mujer tiene de sufrir una fractura durante su vida está cerca a 40%. Después de los 85 años de edad, las fracturas de cadera son las más comunes.

Si se usa como criterio la definición de la OMS, el cálculo de osteoporosis en los Estados Unidos es alrededor de 30% de las mujeres postmenopáusicas de raza blanca³. El estudio NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) midió la DMO de la cadera y encontró 19% de mujeres blancas postmenopáusicas con osteoporosis a este nivel⁴.

La fractura osteoporótica más temida, más costosa y mejor estudiada en el mundo es la de cadera. La edad promedio a la que ocurre es 75 años en el Reino Unido,

pero varía en diferentes países, según sus propias características demográficas⁵. Por lo general ocurre al caerse de la propia altura y recibir trauma directo en la cadera. En ese sentido, el tipo de caída es muy importante en la génesis de la fractura. Se ha planteado también que algunos pacientes tienen fracturas parciales antes de la caída definitiva.

El tiempo promedio de hospitalización varía, pero es alrededor de 20 días. El número de estas fracturas en el año 1990 se calculó en 1'700 mil según Cooper *et al.*², para una población de 323 millones de personas mayores de 65 años; se hacen proyecciones del orden de 6.5 millones de fracturas de cadera para el año 2050, si se tiene en cuenta el aumento poblacional, el aumento de la expectativa de vida y el número de ancianos para esa época⁶.

Los factores que afectan por igual a ambos sexos son sedentarismo, mayor estatura y aumento en la dureza de las superficies sobre las que se caen las personas. El impacto de las fracturas de cadera es más alto que todas las demás combinadas; se asocia con más muertes, más discapacidad y más costos^{7,9}. En los casos que los pacientes reciben óptimo cuidado en salud, cerca de 25% de los fracturados permanecen recluidos bajo cuidados especiales un año después de ocurrida la misma; otro 25% aunque regresan a su casa, requieren de alguna ayuda o instrumento para poderse movilizar^{10,11}, y alrededor de 12% mueren el primer año como resultado de la fractura o de comorbilidad.

El costo estimado en los Estados Unidos de las fracturas osteoporóticas es de 20 mil millones (biliones) de dólares anuales¹²; en el Reino Unido se calcula en 614 millones de libras esterlinas, pero los valores aumentan rápidamente día a día¹³.

En Colombia no hay estudios de

tipo epidemiológico sobre esta entidad, de hecho, no aparece entre las enfermedades de mayor impacto en la comunidad; en buena parte porque no es un diagnóstico común, excepto en los infortunados casos de fractura vertebral o de cadera. La idea que ha existido entre el personal de salud es que la osteoporosis es una entidad que afecta a las personas de raza caucásica exclusivamente, residentes en países con estaciones y con pocas oportunidades de exposición solar. Nada más ajeno a la realidad; la osteoporosis afecta de manera severa a otras poblaciones, incluidas las hispánicas que viven en países desarrollados y posiblemente a las que viven en Latinoamérica. P. e., en el estudio NHANES, una observación significativa es que las mujeres de origen mejicano-americano tienen 3% más DMO que las mujeres caucásicas de su misma edad⁴; también se ha informado que este grupo racial tiene menor frecuencia de fractura osteoporótica de cadera que las mujeres caucásicas¹⁴, pero ligeramente mayor que las de raza negra.

FACTORES DE RIESGO

La edad y el sexo, son quizá los factores que tienen una relación más fuerte con la fractura de cadera. Estos dos parámetros pueden predecir el contenido mineral óseo dentro de un margen de 10%¹⁵. En comparación con los hombres, las mujeres tiene de dos a tres veces más fracturas de cadera; a partir de los 50 años, por cada década se multiplica por cuatro la frecuencia de fracturas de cadera en las mujeres¹⁶. Es probable que factores que se relacionan con la edad como la fuerza muscular, el estado físico y el peso, sean de igual importancia como factores de riesgo. Después de ganar el pico de masa ósea cortical entre los 30 y 35 años, todos los

individuos tienen una pérdida progresiva debido al desequilibrio en el remodelado óseo¹⁷. La tasa de pérdida es lineal en ambos sexos, de 1.2% por año en hombres y de 1% a 4% para mujeres; la gran diferencia se marca después de la menopausia cuando la velocidad aumenta con rapidez hasta 10% en los primeros 5 años¹⁸. La menopausia, sea natural o inducida quirúrgicamente, tiene el mismo efecto en la pérdida ósea. Entre más temprana la menopausia, más alto el riesgo, a menos que se haga sustitución hormonal. No hay evidencia de que la multiparidad o la lactancia sean factores de riesgo, más bien podrían ser protectoras.

La raza es un factor de riesgo independiente para fracturas osteoporóticas; los negros no sólo tienen mayor DMO sino menor frecuencia de fracturas vertebrales y de la cadera⁴; le siguen en orden decreciente de la DMO los hispánicos, asiáticos y caucásicos. No hay ninguna evidencia de que la pérdida de masa ósea sea mayor en una raza que en otra; lo que sí parece ser determinado genéticamente es el pico de masa ósea, y ésta quizá sea la base para la diferencia más que la tasa de pérdida^{17,18}. En la búsqueda del factor genético más importante y determinante de la masa ósea, se ha encontrado que variaciones alélicas en el receptor de la vitamina D pueden explicar diferencias en algunas poblaciones estudiadas¹⁹; otro gen candidato es el receptor de estrógenos.

Se ha dicho que la obesidad es un factor protector de osteoporosis; probablemente lo que ocurre es que las mujeres obesas tienen más estrógenos disponibles a partir del tejido graso debido a la conversión de androstenediona a estrona por un proceso de aromatización que sólo se da en el tejido adiposo; por tanto las mujeres obesas producen más estrona que las delgadas²⁰; sin

embargo, una manera distinta de verlo es que la delgadez extrema sí sea un factor de riesgo. En todo caso, la obesidad es un factor de riesgo para otras enfermedades y no se puede dar un consejo dietético que podría ser más dañino que beneficioso²¹.

Está muy bien establecida la relación entre abuso de cigarrillo, osteoporosis y fracturas; el mecanismo parece ser la inducción de una menopausia precoz según han establecido algunos estudios^{22,23}.

La relación entre el ejercicio y la masa ósea no es completamente clara. No hay duda que la actividad física en la juventud promueve un pico de masa ósea más alto. Pero no está claro si la relación es causal, o si resulta de un sesgo por auto-selección en los estudios que han llegado a esa conclusión. Es factible que los más aptos físicamente, también tengan hábitos de vida más sanos, mejor condición física, mejor ingesta de calcio y exposición solar adecuada. La falta de ejercicio es un factor conocido de riesgo de fractura por osteoporosis. Es probable que la tendencia al aumento de fracturas en el Reino Unido sea en parte debida a menor consumo energético y a menos ejercicio físico, característicos de la vida citadina moderna²⁴.

El estudio de Matkovic *et al.*¹⁷ en dos poblaciones de Yugoslavia también sugiere que las diferencias en el pico de masa ósea y las fracturas de cadera sean por el ejercicio y consumo energético y no por el calcio consumido. Un reciente metanálisis de los estudios publicados entre 1966 y 1996 en relación con el efecto del ejercicio en la masa ósea de mujeres postmenopáusicas, llegó a la conclusión que en efecto un programa de ejercicio afecta benéficamente la DMO al nivel L2-L4 en mujeres mayores de 50 años; no se observó ningún efecto a nivel

de antebrazo o de fémur²⁵; es por tanto razonable concluir que un programa de ejercicio puede prevenir la pérdida ósea a estos niveles.

El papel del calcio es menos claro. Se ha demostrado en animales que la privación de calcio dietético lleva a osteopenia; sin embargo, el reemplazo con sólo calcio en la mujer postmenopáusica no es suficiente para prevenir la pérdida de masa ósea. El calcio dietético es claramente importante en la infancia y la adolescencia para el desarrollo de un buen pico de masa ósea²⁶. Se requiere calcio para mineralizar el esqueleto; las dosis son más altas en la adolescencia, el embarazo y la menopausia (cerca de 1.5 g/día). Corrientemente se consume en la dieta promedio alrededor de 500 mg, por lo que es aconsejable un aumento hasta aproximarse al recomendado. En todo caso, nadie sabe con exactitud cuál es la cantidad verdaderamente necesaria de calcio dietético aplicable a la población mundial; las dosis recomendadas son más bien arbitrarias y los estudios hasta ahora disponibles todavía generan resultados contradictorios^{17,24,27,28}.

El abuso de alcohol, es sin duda un factor que se relaciona claramente con osteoporosis¹¹, por varias razones, como las siguientes: los alcohólicos crónicos son a menudo desnutridos, inactivos, fuman y tienen enfermedad hepática concomitante e hipogonadismo; el alcohol tiene efectos tóxicos en el metabolismo óseo y además, el alcoholismo aumenta el riesgo de fracturas asociadas con el trauma²⁹. De acuerdo con un estudio europeo reciente³⁰, el consumo moderado de alcohol parece tener efectos benéficos en la masa ósea.

PATOGÉNESIS DE LA OSTEOPOROSIS

Para comprender los mecanis-

mos que llevan al aumento de la fragilidad ósea, es necesario conocer el remodelado normal del hueso y su equilibrio entre la formación y la resorción ósea. Todo el tejido óseo humano pasa secuencialmente a través de unas fases de destrucción ósea y de reparación o recuperación del hueso perdido. Este proceso se conoce con el nombre de remodelado óseo, ocurre en áreas localizadas geográficamente en todo el esqueleto, durante las 24 horas del día, los 365 días del año, y es tan equilibrado que la cantidad de hueso removido es exactamente igual a la cantidad de hueso nuevo que se forma. El componente de destrucción, o mejor, de resorción, se debe a los osteoclastos, células derivadas del sistema hematopoyético de la médula ósea y del mismo origen de los granulocito-macrófagos. Es la única célula especializada en resorción de hueso; posee un borde rugoso de adherencia al hueso y una poderosa bomba de protones para remover calcio de la matriz y un sistema enzimático que produce lisis de la misma. El proceso de formación de hueso por los osteoblastos, aunque es más lento que el de resorción, tiene mucha eficiencia en depositar matriz nueva que luego se mineraliza bajo el influjo de varios estímulos hormonales y de tipo local, para cerrar así el ciclo de remodelado en forma equilibrada (Figura 1).

La calidad del hueso depende de una tríada de factores perfectamente interactuantes que son: el volumen, las propiedades del material óseo y la arquitectura. El aumento no contrarrestado de la resorción sobre la formación, lleva a disminución del volumen y a pérdida de la arquitectura ósea. El volumen es la proporción de hueso ocupada por tejido calcificado; las propiedades del material se refieren a ciertos aspectos intrínsecos, difíciles de

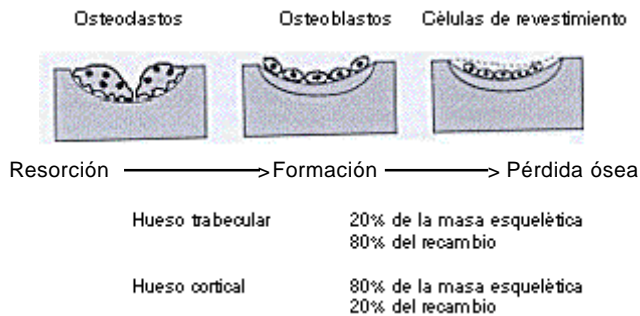


Figura 1. Recambio óseo en una unidad de remodelación en adultos.

enunciar, como el tipo de colágeno, la calidad de la renovación y reparación ósea, que cuando se afectan pueden llevar a fragilidad sin que necesariamente se comprometan el volumen ni la arquitectura. La distribución tridimensional de la masa ósea, la conectividad intertrabecular y la efectiva distribución espacial de la misma, es la arquitectura que puede o no tener capacidad de resistencia a las fracturas³¹.

El proceso dinámico de resorción y formación de hueso se mantiene de manera secuencial por la actividad de los componentes osteoclástico y osteoblástico que actúan bajo el influjo de múltiples factores endocrinos y autocrinos^{31,32}. A nivel sistémico, la hormona paratiroidea y la vitamina D actúan como agentes calcitrópicos, mientras que glucocorticoides, tiroxina, y hormonas sexuales actúan para regular la actividad metabólica ósea general. Entre los factores locales más destacados, se incluyen los factores de crecimiento y diferenciación, las prostaglandinas, citoquinas, proteínas óseas morfogénicas, y derivados de los factores de crecimiento tumoral. Es posible también que las fuerzas mecánicas locales se conviertan en elementos de modulación del metabolismo óseo a nivel local.

Los osteoblastos y los osteo-

clastos son los blancos primarios de las acciones que por último generan un equilibrio dinámico entre la formación y la resorción de hueso. Efectos en el reclutamiento, diferenciación, maduración, y apoptosis de estas células, modulan el acoplamiento entre sus acciones. P.e., las interleucinas 1, 6 y 11 estimulan al osteoclasto; se ha visto un aumento en su expresión cuando hay deficiencia estrogénica o androgénica^{33,34}. La función osteoblástica se disminuye cuando se suprimen factores de crecimiento insulinoideos tipo 1, proteínas morfogénicas o factor de crecimiento y transformación beta³⁵.

La patogénesis de la osteoporosis inducida por esteroides, merece una mención especial, primero que todo por la cantidad de pacientes que por una u otra razón deben recibirlos en forma prolongada, y segundo por los efectos devastadores de tipo iatrogénico que pueden causar. Es obvio el interés que para los reumatólogos e inmunólogos tiene esta variedad de osteoporosis, lo que ha llevado a establecer guías de manejo y prevención que poco a poco han sido acogidas a nivel internacional. La pérdida ósea por esteroides se causa por dos vías principales: aumento de resorción y disminución de la formación ósea^{36,37}. Hay disminución de la absorción intestinal de calcio, atrofia

intestinal, hiperparatiroidismo secundario debido al balance negativo del calcio y esto lleva finalmente a hiperactivación osteoclástica. También hay aumento en la excreción urinaria del calcio por efecto directo tubular renal. Hay claras evidencias de la supresión de la actividad y la proliferación del osteoblasto, disminución de la síntesis de colágeno tipo I y de los niveles de testosterona. La pérdida ósea es proporcional al tiempo y la dosis de exposición. Los esteroides de larga acción son mucho más tóxicos que la prednisona. Si el paciente recibe esteroides por artritis reumatoidea, se combinan entonces dos factores de riesgo, por lo que es absolutamente imperativo el uso de medidas profilácticas como el aumento de calcio y vitamina D, restricción de sodio, aumento de ejercicio y terapia hormonal de reemplazo en los pacientes sin contraindicación³⁷.

El conocimiento que se ha logrado ganar en la fisiopatología ósea y en particular en la osteoporosis, llevará finalmente a un enfoque diferente en el manejo de esta entidad. Con certeza el futuro no se limitará a reemplazar hormonas o a reducir dosis de esteroides, sino más bien a interrumpir los ciclos celulares y la apoptosis de los osteoclastos y osteoblastos, mientras se preserva la cantidad y calidad del hueso.

SUMMARY

Osteoporosis is a "disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk" (Consensus Development Conference, 1993). An estimated 200 million people worldwide have osteoporosis and higher fracture risk. These fractures

and the resulting complications are major public health problems in countries with aging populations. Recent developments in the knowledge of epidemiology and pathogenesis of osteoporosis are significant advances in our understanding of the problem. It is now possible to predict people at risk, prevent fractures and treat osteoporosis.

REFERENCIAS

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-89.
3. Melton LJ. Perspectives: how many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175-77.
4. Looker AC, Johnston CC, Wahner HW, et al. Prevalence of low femoral bone density in older US women from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 796-802.
5. Royal College of Physicians. *Fractured neck of femur. Prevention and treatment*. Royal College of Physicians 1989, London.
6. Melton LJ. Epidemiology of hip fractures: implications of the exponential increase with age. *Bone* 1996; 18 (suppl 3): 121-25.
7. Petitti DB, Sidney S. Hip fracture in women: incidence, in-hospital mortality, and five-year survival probabilities in members of a prepaid health plan. *Clin Orthop* 1989; 246:150-55.
8. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, et al. Mortality following fractures in older women. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1521-25.
9. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Survival experience of aged hip fracture patients. *Am J Public Health* 1989; 79: 274-78.
10. Jensen JS, Bagger J. Long term social prognosis after hip fractures. *Acta Orthop Scand* 1982; 53: 97-101.
11. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, et al. The epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; 7: 178-208.
12. Melton LJ. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993; 14 (suppl): 1-8.
13. Kanis JA, Pitt F. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992; 13 (suppl. 1): 7-15.
14. Bauer RL. Ethnic differences in hip fracture: a reduced incidence in Mexican Americans. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 145-49.
15. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-86.
16. Lukert BP. Osteoporosis. A review and update. *Arch Phys Med Rehab* 1982; 63: 480-87.
17. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 540-49.
18. Garn SM, Rothman CG, Wagner B, et al. Population similarities in the onset and rate of adult endosteal bone loss. *Clin Orthop* 1969; 65: 51-60.
19. Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1841-49.
20. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, et al. Black-white differences in serum sex hormones and bone mineral density. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1035-46.
21. Kanis JA. Patogénesis de la osteoporosis y fractura. En Kanis JA (ed.) *Osteoporosis*. Oxford: Blackwell Science Ltd Publishers, 1996. Pp 26-64.
22. Willet W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 651-58.
23. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994; 30: 387-92.
24. Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet. *BMJ* 1989; 298: 137-40; 205-08; 673-74.
25. Bérard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 331-37.
26. Sowers MF, Wallace RB, Lemke JH. Correlates of forearm bone mass among women during maximal bone mass. *Prev Med* 1985; 14: 585-96.
27. Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-7.
28. Nordin BEC, Heaney RP. Calcium supplementation of the diet: justified by the present evidence. *BMJ* 1990; 300: 1056-59.
29. Cooper C, Barker DJP, Morris J, et al. Osteoporosis, falls, and age in fracture of proximal femur. *BMJ* 1987; 295: 13-5.
30. Naves Díaz M, O'Neill TW, Silman AJ and the European Vertebral Osteoporosis Study Group. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 65-71.
31. Axelrod DW. Pathogenesis of the osteoporoses. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: S17-S21.
32. Eriksen EF. *Bone histomorphometry*. New York: Lippincott-Raven Publishers, 1993.
33. Riggs BL, Spelsberg TC. Mechanisms of estrogen action on bone cells. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD, (eds). *Osteoporosis*. New York: Elsevier, 1996. Pp. 241-50.
34. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-51.
35. Manolagas SC. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995; 17 (S2): 63- 67.
36. Hughes DE, Dai A, Tiffée JC, et al. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF-beta. *Nat Med* 1996; 2: 1132-36.
37. Werth VP. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Evaluation, prevention, and treatment. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: S69- S73.