UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DEL SEXO, EDAD, PARAMETROS ANTROPOMETRICOS, HORMONALES Y HABITO TABAQUICO SOBRE LA MASA OSEA EN ADULTOS JOVENES

CATEDRA DE PATOLOGIA GENERAL

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA B

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

NORBERTO ORTEGO CENTENO

GRANADA 1992

DON JOSE HERNANDEZ QUERO, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA INTERNA, DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior jucio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Don Norberto Ortego Centeno, sobre el tema: INFLUENCIA DEL SEXO, EDAD, PARAMETROS ANTROPOMETRICOS, HORMONALES Y HABITO TABAQUICO SOBRE LA MASA OSEA EN ADULTOS JOVENES, ha sido realizada bajo mi dirección durante los años, 1988, 1989, 1990 y 1991, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Fdo: Prof. Dr. D. JOSE HERNANDEZ QUERO

DON MANUEL MUÑOZ TORRES, DOCTOR EN MEDICINA, DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA, DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior jucio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Don Norberto Ortego Centeno, sobre el tema: INFLUENCIA DE SEXO, EDAD, PARAMETROS ANTROPOMETRICOS, HORMONALES Y HABITO TABAQUICO SOBRE LA MASA OSEA EN ADULTOS JOVENES, ha sido realizada bajo mi dirección durante los años, 1988, 1989, 1990 y 1991, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que lo hacen acreedor al título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Fdo: Prof. Dr. D. MANUEL MUÑOZ TORRES

MIS AGRADECIMIENTOS MAS SINCEROS:

- Al Prof. Jose Hernandez Quero por su dirección y continuo apoyo.

- Al Dr. Manuel Muñoz Torres por su dirección y perseverante estímulo, que han hecho posible este trabajo.

- Al Prof. Jose M De La Higuera Torres-Puchol por su apoyo y confianza.

- A todos mis amigos, especialmente los que se esconden tras "sujetos y métodos".

- Al Dr. Enrique Raya Alvarez, por su contribución a la realización de las densitometrías óseas.

- Al Dr. Antonio Garcia Sanchez.

- A todo el personal del Servicio de Medicna Interna B por crear, con su actuación diaria, un lugar donde trabajar "a gusto".

- A todos los que de alguna manera han contibuido a la realización de este trabajo.

A mi mujer e hijos, sin los cuales

este tabajo no seria lo que es.

A mis padres.

"MANTENED VIVA EN VOSOTROS LA FACULTAD DEL ESFUERZO MEDIANTE UN POCO DE EJERCICIO GRATUITO AL DIA"

William James, 1878

INDICE

A. INTRODUCCION

I. BIOLOGIA DEL HUESO.....2

1. Función y composición del hueso.....2

A) Componente mineral.....2

B) Componente celular.....3

C) Matriz orgánica..... .9

2. Estructura del hueso.....9

3. Remodelado óseo.....11

4. Factores que influyen en el remodelado.....14

a) Factores genéticos.....14

b) Factores físicos.....14

c) Factores humorales

Factores locales.....15

Factores hormonales.....18

II. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS.....22

III. OSTEOPOROSIS. VISION HISTORICA.....25

IV. ASPECTOS SOCIOECONOMICOS DE LA OSTEOPOROSIS.....26

V. CLASIFICACION DE LA OSTEOPOROSIS.....30

VI. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS.

FACTORES DE RIESGO.....36

VII. METODOS DIAGNOSTICOS DE OSTEOPOROSIS.....54

1. Medición de masa ósea.....54

a) Radiología clásica.....55

b) Métos gammagráficos.....57

c) Modenas técnicas radiológicas..... ...59

2. Marcadores bioquímicos de *turnover* óseo.....61

a) Marcadores de resorción ósea.....62

b) Marcadores de formacón ósea.....65

B. OBJETIVOS.....69

C. SUJETOS Y METODOS

I. Sujetos.....72

II. Métodos.....74

1. Protocolo de recogida de muestras y parámetros determinados.....74

2. Técnicas de estudio.....86

1) Métodos enzimáticos y colorimétricos....86

2) Métodos de radioinmunoanálisis.....88

3) Otras técnicas.....91

4) Métodos estadísticos.....94

D. RESULTADOS

I. Estudios de correlación.....123

II. Estudios de comparación de medias.....159

III. Análisis de la varianza.....178

IV. Regresión lineal múltiple "paso a paso" o "stepwise".....186

E. DISCUSION.....193

F. CONCLUSIONES.....218

G. BIBLIOGRAFIA.....221

A. INTRODUCCION

A.I. BIOLOGIA DEL HUESO

A.I.1. Función y composición del hueso.

* El hueso es un tejido conjuntivo especializado cuya matriz está compuesta de fibras colágenas, una gran variedad de otras proteínas y sustancia fundamental impregnada con un mineral sólido. Constituye el sistema esquelético, que tiene tanto funciones biomecánicas como metabólicas. Su rigidez y dureza responden a las necesidades que tiene el organismo para mantener su estructura, proteger los tejidos blandos, proveerse de una red para el soporte de la médula ósea hematógena y transmitir las fuerzas de contracción muscular de una parte del cuerpo a otra. Al mismo tiempo, el contenido mineral contribuye a la regulación de la composición del líquido extracelular, particularmente el calcio ionizado o metabólicamente activo.

* Está integrado por tres constituyentes fundamentales: componente mineral o inorgánico, células y matriz orgánica.

A) El **componente mineral** supone el 65% del hueso y está preferentemente compuesto por los cationes calcio y magnesio y el anión fosfato, precipitados en forma de cristales de hidroxiapatita, constituyendo un agente activo del metabolismo óseo, no sólo por acumular componentes procedentes del torrente sanguineo, sino tambien porque retiene factores de síntesis local, que le permite actuar, en consecuencia, como reservorio, tanto de iones calcio y fósforo como de factores de

crecimiento y hormonas que serán liberadas cuando sean precisas para asegurar una correcta integración de las diferentes actividades celulares (Robey PG, 1989).

B) El **componente celular** es el 2% del tejido óseo. Está constituido por diversas estirpes celulares en continua actividad, de cuya **perfecta sincronización** depende la adecuada disposición del mismo para cumplir las misiones biomecánicas y metabólicas que le son propias.

1. **OSTEOBLASTOS.** El término hace referencia a un linaje de células en diferentes estadios de desarrollo que, en estado de plena diferenciación, **sintetizan la matriz ósea**, que posteriormente será objeto de mineralización, así como otra gran cantidad de productos. Se originan de la célula pluripotencial mesenquimatosa de la cavidad medular y del periostio, de la cual proceden, igualmente, condroblastos, células progenitoras de adipocitos, mioblastos y fibroblastos (Owen M, 1985). *In situ* se presentan como un estrato contiguo de células que, en estado activo, son cuboides (15-30 μ) y asimétricas, con gran cantidad de organelas intracelulares que denotan su contribución activa a la síntesis proteica (Holtrop ME, 1985). De hecho, los osteoblastos participan en la formación del hueso mediante la producción de gran cantidad de productos.

El **colágeno tipo I**, base de la matriz orgánica, es la principal proteína sintetizada por este sistema celular que, además, elabora otros muchos componentes de la matriz, como

son: osteocalcina, osteonectina, glicosaminoglicanos, proteoglicanos, sialoproteinas y una serie de productos del tipo de prostaglandinas de la serie E, colagenasa de mamíferos, un inhibidor de la colagenasa y un activador del plasminógeno (Gebhardt MC y cols, 1985; Otsuka K y cols, 1984, Hamilton JA y cols, 1985).

Igualmente, los osteoblastos son la fuente de las llamadas **vesículas de la matriz ósea**, estructuras extracelulares revestidas de membrana y repletas de fosfatasas alcalinas, otras hidrolasas y fosfolípidos, que parecen ser los puntos iniciales de calcificación, durante la formación del hueso (Anderson HC, 1985).

Mediante las **fosfatasas alcalinas** desdoblan los fosfatos orgánicos en los puntos de mineralización (Tenembaun HC y Heersche JNM, 1982) y disminuyen la cantidad de pirofosfatos, potentes inhibidores de la misma (Shinoda H y cols, 1983).

A través de la síntesis de macromoléculas extracelulares, como la **osteocalcina (BGP)**, pueden modular el crecimiento de los cristales de hidroxiapatita, de forma que se acople con el crecimiento del tejido que se está mineralizando. (Price PA y Nashimoto SK, 1980).

Pero además de su papel en los diferentes pasos de la **formación**, existen hoy día indicios evidentes de que el osteoblasto juega tambien un importante papel como mediador de la **resorción** ósea (Chambers TJ y Fuller K, 1985). En este sentido cabe destacar su capacidad para producir **colagenasa** (Reynolds JJ, 1983), que parece contribuir a la destrucción de

la matriz ósea, y su intervención a la hora de remover la fina capa de colágeno que separa a los osteoclastos, de los cuales hablaremos con posterioridad, del tejido mineralizado, lo que daría paso a la resorción del hueso (Chambers TJ y Fuller L, 1985). Además poseé receptores y/o responde metabólicamente a PTH, 1,25$(OH)_2$D, prostaglandina E y otros estimulantes de la resorción ósea (Gunes-Hey M y Hock JM, 1984; Narbaitz R y cols, 1983; Dziak RM y cols, 1982). Recientemente se ha podido documentar su capacidad para producir interleuquina-6 (Il-6), la cual, aparte de otras funciones aún no conocidas, podría actuar como mediador de la Il-1 en la resorción ósea (Littlewood AJ y cols, 1990).

Cuando cesa la necesidad de producir matriz ósea, los osteoblastos pierden su capacidad de síntesis proteica y se convierten en **osteoblastos de revestimiento superficial**, o se incorporan a la matriz por ellos sintetizada, quedando enterrados en una especie de lagunas, siendo entonces denominados **osteocitos**.

Los osteocitos en sus lagunas se comunican entre sí, y con los osteoblastos de revestimiento superficial, a través de delgadas prolongaciones que atraviesan los canalículos del hueso (Doty SB, 1981) y que sirven de conductos para la circulación del fluido extracelular óseo, en el que se producen los intercambios metabólicos del mismo. Otra funcion asignada al osteocito es la llamada **osteólisis periosteocítica**, o reabsorción ósea en su laguna, y la posible participación en la reparación de microfracturas (Peck WA y Woods WL, 1989).

2. **OSTEOCLASTOS.** El **osteoclasto**, una célula de gran tamaño, generalmente multinucleada, formada por la fusión de precursores mononucleares, es el **pricipal agente de la resorción ósea**. Su origen, aunque con algunos puntos oscuros, parece ser la célula madre hematopoyética pluripotencial (Schneider GB y cols, 1986), habiendo sido posible obtenerla a partir de cultivos de médula ósea (Testa NG y cols, 1981; Ko JS y Bernard GW, 1981). La idea, anteriormente extendida, de que el macrófago es el precursor del osteoclasto (Testelbaum SL y Kahn AJ, 1980) hoy día no se sustenta. Aunque derive de una misma célula madre, sus propiedades inmunológicas, histoquímicas y funcionales son diferentes de las de éstos (Horton MA y cols, 1985). Si bien los macrófagos, *"in vitro"*, pueden producir disolución de partículas óseas muertas (Teitelbaum SL y cols, 1978), no forman bordes festoneados, no producen lagunas de resorción en hueso cortical (Chambers TJ y Horton NA, 1984), y no poseen **actividad fosfatasa ácida tartrato resistente**, lo cual es un rasgo distintivo de los osteoclastos y sus precursores (Scheven BAA y cols, 1985). Por todo ello se considera que existe un precursor común para osteoclastos, monocitos y macrófagos, pero que el ulterior desarrollo celular sigue lineas divergentes.

En su actividad fisiológica, los osteoclastos maduros emigran a las superficies óseas, en donde se fijan y reabsorben un *"cuanto"* de hueso. Diversos componentes de la matriz, incluyendo el colágeno tipo I y la osteocalcina, tienen capacidad quimiotáctica, tanto para macrófagos como para

osteoclastos (Malone JD y cols, 1982). En cuanto a su forma de actuar hay que destacar el importante papel jugado por la **anhidrasa carbónica**, que favorece la formación de iones H^+, los cuales intervienen en la disolución de la hidroxiapatita (Hall GE y Kennedy AD, 1985), y la acción de diversas **enzimas lisosómicas**, entre las que destaca la **catepsina B**, que parece tener una acción colagenolítica, actuando, bien de forma directa, o por activación de la colagenasa, previamente incorporada a la matriz extracelular por los osteoblastos (Delaisse y cols, 1984).

Una vez que han terminado su labor, poco se sabe del futuro que corren los osteoclastos, habiéndose sugerido que experimentan una escisión, transformándose en fagocitos mononucleares (Baron R y cols, 1984).

3. **OTRAS CELULAS.** Además de osteoblastos y osteoclastos, otras células participan en el metabolismo óseo, entre éstas cabe destacar a células cebadas, macrófagos y linfocitos.

Las **células cebadas** intervienen fundamentalmente en la resorción ósea. La heparina, uno de los principales productos por ellas elaborados, estimula la colagenesa ósea favoreciendo la resorción (Potts M y cols, 1984).

Los **macrófagos**, en determinadas circunstancias, pueden ayudar a los osteoclastos en el proceso de resorción e incluso fusionarse con osteoclastos preexistentes (Zambonin Zallone A y Teti A, 1985), sintetizando varios productos con capacidad de actuar sobre el metabolismo óseo, fundamentalmente

interleucina-1 (Il-1), prostaglandinas (PG), un estimulador del crecimiento de las células óseas y 1,25$(OH)_2$D a partir de 25$(OH)_2$D (Reichel H y cols, 1987).

Las **células linfoides** juegan un papel de primer orden a través de la síntesis de linfoquinas con actividad directa sobre los osteoclastos. Entre estas cabe destacar la IL-1, la Il-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF), estimuladores de la resorción ósea (Horton JE y cols, 1972; Sugarman BJ y cols, 1985), así como el interferon γ (INF-γ), que la inhibe (Jilka RL, 1984).

C. **MATRIZ ORGANICA.** La **matriz orgánica**, tambien llamada **osteoide**, representa el 25% del peso del hueso adulto. El **colágeno** es su principal constituyente (94%), siendo el resto sustancia fundamental interfibrilar, que contiene pequeñas cantidades de mucopolisacáridos, entre los que se incluye el **ac. hialurónico**, el **ac. condroitinsulfúrico** y algunas **sialoproteínas** y **lípidos**.

El **colágeno** óseo es indistinguible del de otros tejidos conectivos, salvo por su capacidad para calcificarse de forma ordenada. El colágeno consta de tres cadenas helicoidales polipeptídicas enrolladas entre sí, y es importante señalar que la **hidroxilisina** y la **hidroxiprolina** son aminoácidos específicos del mismo que no se encuentran en otras proteínas del organismo (Prockop DJ y Williams CJ, 1982). Su síntesis está regulada por el osteoblasto que produce **tropocolágeno**, el cual, una vez formado, se almacena en vesículas del retículo

endoplásmico, para posteriormente unirse a la membrana celular desde donde es liberado al espacio extracelular, en el que será objeto de polimerización dando lugar a la típica fibra colágena (Martin GR y cols, 1985).

Pero además del colágeno, en la matriz orgánica existen **proteínas no colágenas**. Son un amplio espectro de moléculas que se encuentran atrapadas dentro del hueso mineralizado, y que incluyen tanto proteínas verdaderas de la matriz (componentes osteoides), como son la **osteocalcina, osteonectina, proteoglicanos, sialoproteínas o fosfoproteínas**, como proteínas reabsorbidas del torrente sanguineo con afinidad por los cristales óseos, entre las que destaca la **albúmina** (Owen M y cols, 1973).

A.I.2. Estructura del hueso.

* En el individuo adulto existen dos tipos de estructura ósea: el **tejido cortical** o compacto y el **tejido trabecular** o esponjoso.

Al hueso cortical le corresponde una tercera parte de la superficie total y tres cuartas partes de la masa, constituyendo el hueso trabecular el cuarto restante de la masa esquelética total y dos terceras partes de la superficie. (Parfitt AM, 1983). Las diáfisis de los huesos largos están formadas fundamentalmente por hueso cortical, mientras que el hueso trabecular es el principal constituyente de los huesos planos. Ambos tipos de tejido están integrados por gran número

de las denominadas **unidades estructurales del hueso** (UEO), pequeños elementos de éste, que se mantienen unidos por un tejido conectivo altamente mineralizado, pero pobre en colágeno.

La **UEO** característica del **hueso cortical** adulto es la **osteona secundaria** o **sistema de Havers**. Se trata de un cilindro con un diametro de 200-250 µm, de orientación paralela al eje longitudinal del hueso y con un canal central de 40-50 µm de diametro. Los canales están conectados entre sí por los denominados conductos de Volkmann, que son transversos y periódicamente se dividen o reunen para formar un retículo ramificador. En el interior del conducto corren vasos sanguíneos, linfáticos, nervios y tejido conjuntivo laxo procedente de la médula ósea y el perióstio.

Las osteonas forman aproximadamente dos terceras partes del volumen del hueso cortical, proporción que disminuye con la edad, estando formado el resto por hueso intersticial, que representa los vestigios de generaciones anteriores de osteonas, y laminillas óseas circunferenciales subperiósticas y subendósticas.

En el **hueso trabecular** las **UEO** son aplanadas, como si una osteona hubiera sido abierta y desenrollada, disponiéndose prácticamente paralelas al plano de las laminillas trabeculares (Parfitt AM, 1989). En un corte bidimensional tienen forma similar a una delgada media luna, de unas 600 µm de longitud y 60 µm de profundidad en el centro. Sin embargo, su estructura tridimensional demuestra que son mucho mayores y más complejas,

con prolongaciones en distintas direcciones que se entrelazan con las UEO adyacentes (Kragstrup J y Melsen F, 1983).

A.I.3. Remodelado óseo

La acción conjunta de los osteoblastos (osteoformación) y de los osteoclastos (resorción), caracteriza la dinámica del hueso como tejido en continuo recambio, y es lo que se denomina **remodelado**. En base al cual el tejido óseo envejecido es sustituido por otro más joven. La magnitud de éste recambio en el tiempo se conoce habitualmente como ***"turnover"***. Su existencia es el substrato fisiológico de las diversas funciones del hueso (Frost HM, 1985). A diferencia del **modelado**, o formación del hueso hasta su total desarrollo, que es general y continuo, el **remodelado** es **local** y **cíclico**, de tal manera que, en un momento determinado, sólo aproximadamente el 20% del hueso total está sometido a éste proceso (Parfitt AM, 1984). Se mantiene durante toda la vida, sin que sus importantes efectos sobre la fisiología ósea tengan apenas traducción aparente sobre su aspecto macroscópico.

El remodelado se lleva a cabo en focos anatómicos distintos por un grupo de células que, en su conjunto, reciben el nombre de **unidad de remodelado óseo (URO)**, calculándose en unos 4-8 meses el tiempo necesario para completar el ciclo (Parfitt AM, 1983), en el que se pueden considerar 5 etapas:

1. **Quiescencia.** Es el estado en el que se encuentra el 80% del hueso adulto. En esta fase las superficies óseas se encuentran

recubiertas por una capa de células de revestimiento, aplanadas, cuyo origen, como ya mencionamos, es una transformación final del osteoblasto (Parfitt AM, 1984).

2. **Activación.** Bajo el efecto de factores sistémicos y locales no del todo conocidos, las células de revestimiento se retraen, al tiempo que liberan enzimas proteolíticas del tipo de colagenesa y activador del plasminógeno (Hamilton JA y cols, 1985), que ponen al descubierto la superficie ósea mineralizada, de forma que pueda ser reabsorbida por los osteoclastos (Chambers TJ y cols, 1985), para cuyos precursores la superfie ósea mineralizada es quimiotáctica (Parfitt AM, 1984).

3. **Resorción.** Como resultado de la activación de los osteoclastos recien formados, se originan, en el plazo de una a tres semanas, unas cavidades que en el hueso trabecular se denominan **lagunas de Howship** y en el hueso cortical **cono penetrante** (Parfit AM, 1983). Una vez completada la resorción los osteoclastos desaparecen y el remodelado entra en la fase siguiente.

4. **Inversión.** Es el tiempo que transcurre entre la finalización de la resorción y el inicio de la formación. En este momento parece primordial el papel de los factores locales que regulan el metabolismo óseo, entre los que cabe destacar el **factor transformante β (TGF-β)**, que serían liberados de la matriz en la que se encontraban atrapados, por efecto de la actividad osteoclástica (Martin TJ y cols, 1988). Estos factores se supone que reclutan y activan un número suficiente de

osteoblastos (Baron R y cols, 1984), responsables de la siguiente y última fase.

5. **Formación**, durante la cual el osteoblasto reemplaza el hueso reabsorbido en dos etapas diferenciadas: la **síntesis de la matriz osteoide** y la **mineralización** ulterior de la misma. Su rapidez y extensión depende, presumiblemente, de varios factores: a) la presencia de hueso no reabsorbido que actuaría como plantilla para la formación ósea, b) de la liberación de factores locales por parte de la matriz removida por los osteoclastos, c) de la capacidad de los precursores para replicarse y diferenciarse, y d) de la capacidad funcional de los osteoblastos para producir una matriz normal (Raisz LG, 1988). La duración de la etapa de formación es de unos 3 meses, y al término de la misma el hueso entra en una nueva fase de reposo en la que las superficies óseas quedan recubiertas por una capa de células de revestimiento, como se dijo, vestigio de todo el proceso.

De este esquema referido se deduce que la reabsorción ósea debe ser seguida de la formación de una cantidad similar de hueso. Es el concepto de **acoplamiento** sobre el que Frost llamó la atención por primera vez en 1964, base, como comentaremos posteriormente, del concepto de osteoporosis, y que requiere de la conjunción de factores de diversa índole.

A.I.4. Factores que influyen en el remodelado óseo:

a) Factores genéticos. Su participación en el remodelado óseo se apoya en el hecho conocido de que algunas alteraciones genéticas dan lugar a diversas patologías. De esta forma, en la **osteopetrosis**, un defecto de la actividad osteoclástica impide el proceso normal de resorción (Labat ML y Milhaud G, 1986); mientra que en la **osteogénesis imperfecta** es la formación del colágeno la que se encuentra alterada (Sillence DO y cols, 1979).

b) Factores físicos. Los mejor conocidos son los representados por la actuación de las fuerzas mecánicas sobre el esqueleto. Así la inmovilización y la ingravidez inducen una situación de desacoplamiento, con disminución de la formación ósea y cambios variables en la resorción. Por el contrario, el ejercicio favorece un balance positivo y tiende a aumentar la masa ósea (Lanyon LE y Rubic CT, 1983; Smith EL y Gilligan C, 1989). Los mecanismos implicados en estos efectos no son bien conocidos. Algunos autores han propuesto que los estímulos mecánicos crearían, a nivel del hueso, corrientes eléctricas, en virtud de un efecto piezoeléctrico o de flujos iónicos, que serían los responsables de las modificaciones de la actividad celular (Ferrier J, 1989).

c) Factores humorales. Son los mejor conocidos. Pueden ser de tipo hormonal, es decir, de actuación sistémica, o de tipo

paracrino o autocrino, esto es, de actuación local, en la proximidad o en el mismo lugar de producción.

* El hecho de que el remodelado se produzca en focos concretos del esqueleto sugiere que este proceso deba estar regulado, al menos en parte, por **factores locales**, de los cuales se conocen una gran cantidad, cuyos papeles exactos en la fisiología y patología ósea están comenzando a desvelarse (Raisz LG, 1988), fundamentalmente mediante modelos experimentales animales, lo que hace que su actuación en la homeostasis esquelética humana deba ser considerada con ciertas reservas. Para su mejor comprensión los podemos clasificar en:

1. **Factores de crecimiento**. Se trata de proteínas extracelulares que, genéricamente, estimulan la proliferación celular, aunque algunos pueden favorecer, igualmente, la diferenciación (James R y Bradshaw RA, 1984). Son sintetizados por una gran variedad de tejidos y pueden actuar sobre la célula de origen (factores autocrinos), o sobre células adyacentes (factores paracrinos). Algunos factores de crecimiento se encuentran también en la circulación sistémica, de tal modo que un mismo factor puede actuar de forma local o general. Actualmenete se acepta que las hormonas circulantes actuan sobre los factores locales, bien regulando su síntesis o bien haciendo que un determinado tejido sea sensible a la actuación de un factor de crecimiento en concreto (Canalis E y col, 1989). Según su procedencia los subclasificamos en extraóseos o extrínsecos, e intrínsecos.

1.a. Los **factores extraóseos** (Canalis E, 1983; Simpson E, 1984) son factores de crecimiento que no se aislan del hueso, pero con acciones bien documentadas sobre el mismo. Los dos únicos conocidos son el **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** y el **factor transformante α (TGF-α)**. Ambos estimulan la resorción e inhiben la formación óseas.

1.b. Los **factores intrínsecos** (Hauschka PV y cols, 1986 ; Raisz LG,1988) son un grupo de proteínas que estimulan la proliferación y/o la función de las células óseas, siendo productos de ellas mismas o componentes de la matriz orgánica que pudieran haber sido atrapadas en la misma procedentes de la circulación sistémica (Canalis y cols, 1989). Sus principales funciones se recogen en la tabla 1.

FACTORES LOCALES, DE ORIGEN OSEO, QUE INTERVIENEN EN EL REMODELADO

Factor	célula productora	efecto principal reabsorción	formación
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	plaquetas, osteoblastos? cel, endoteliales?	↑	↑ ↓
Factor de crecimiento del fibroblasto (FGF)	osteoblasto, cel,endoteliales? circulación sist.		
acidic FGF		↑	↑ ↓
basic FGF		↑	↑ ↓
Fact, de crec, *insulin-like*			
Somatomedina C (IGF-I)	osteoblastos, fibroblastos circ, sistémica	↓	↑
IGF-II	osteoblastos, fibroblastos	↓	↑
Fact, de crec, transformante β			
TGF β_1	osteoblastos y plaquetas	↓	↑
TGF β_2	n d	n d	n d
Factores osteoinductores (OIF) o prot, morfogenéticas óseas (BMP)	n d	n d	n d

n d = no determinado,

TABLA 1

1.c. Factores procedentes de tejidos próximos a la matriz ósea (Canalis E y cols, 1989). Se trata de factores procedentes, principalmente, del cartílago y médula ósea. Entre ellos cabe citar la acción de las citoquinas: **linfoquinas** procedentes de los linfocitos y **monoquinas** de los monocitos, aunque su síntesis no estáa necesariamente limitada a estas células. Las citoquinas que se conoce actuan en el remodelado óseo son **interleuquina-1 (Il-1), interleuquina-6 (Il-6), factor de necrosis tumoral α (TNF-α), factor estimulador de colonias (CSF) e interferón gamma (INF-γ)**. Su principal papel es el de estimular la resorción, salvo el γ-interferón que la inhibe.

2. **Factores locales no peptídicos.** Son, fundamentalmente, las **prostaglandinas (PGs)**. Participan tanto en la formación como en la resorción. En cuanto a la primera, estimulan la replicación celular en el perióstio y promueven la síntesis de colágeno (Chyun YS y Raisz LG, 1984), estando bien documentada la formación de PGs, sobre todo PGE_2, por los osteoblastos (Raisz LG y Martin TJ, 1984). Respecto a la reabsorción, parece que inducen la diferenciación de los precursores de los osteoclastos; median la resorción ósea basal activa dependiente de los osteocitos (Katz JM y cols, 1983), e intervienen en los efectos estimulantes de diversos agentes como EGF y PDFG, aunque tambien parece que pueden actuar inhibiendola (Lerner UH y cols, 1987).

Otros factores no peptídicos son la **adenosina**, un neurotransmisor que estimula la resorción, actuando tanto de forma directa como indirecta, al estimular la producción de PGs

(Lerner UH y Fredholm BB, 1983), el **floruro**, elemento que se acumula en el tejido óseo y que actua estabilizando la mineralización y estimulando el crecimietno y especialización del fibroblasto (Farley JR y cols, 1985) y los **fosfatos**, que en forma de pirofosfatos se fijan en hidroxiapatita e inhiben la mineralización del esqueleto (Fleisch H y Bisaz S, 1962).

* Entre los **factores hormonales** consideraremos:

1. **Paratohormona (PTH)**. Influye en ambas fases del remodelado, auque su efecto neto es el de estimular la resorción en relación con una actividad osteoclástica aumentada, tanto por incrementar el número de osteoclastos, como por estimular la actividad de cada célula (Martin TJ y cols, 1989; Peck WA y Woods WL, 1989; Wong GL, 1987). Secundariamente a este aumento de la resorción, y en virtud del fenómeno de acoplamiento, se produce un aumento de la formación ósea, con proliferación de osteoblastos. Hoy existen datos suficientes para pensar que las células efectoras de sus acciones pertenecen al linaje osteoblástico (Wong GL, 1987), sobre las que ejerce diversas acciones: a) actuando sobre las células de revestimiento hace que éstas se replieguen, permitiendo el contacto de los osteoclastos con la matriz ósea, b) de igual forma estimula la síntesis de colagenasa y activador del plasminógeno por parte del osteoblasto, contribuyendo de este modo a preparar la superficie ósea para una óptima acción de los osteoclastos (Peck WA y Woods WL, 1989), c) en cuanto a la modulación de la actividad osteoblástica, la PTH tiene efectos contradictorios

que dependen de su concentración (Van der Plas A y cols, 1985) e, igualmente, del grado de diferenciación de la célula estimulada, de tal modo que pudiera deprimir la acción de los osteoblastos maduros, mientras que favorecería la diferenciación de los inmaduros (Rodan GA y Rodan SB, 1984), existiendo evidencias de que sus efectos anabólicos pueden deberse a un incremento en la producción local de IGF-I o TGF β (Canalis E y cols, 1989).

2. **Calcitonina (CT).** Es un potente inhibidor directo de la motilidad y actividad de los osteoclastos (Austin LA y Heath H III, 1981), los cuales poseen receptores para la hormona. En virtud del acoplamiento, la disminución de la resorción puede verse seguida de una disminución de la formación. Pero además, evidencias recientes demuestran la existencia de una acción directa de la hormona sobre los osteoblastos, estimulando su proliferación y promoviendo la síntesis de fosfatasa alcalina (Farley JR y cols, 1991).

3. **Calcitriol ($1,25(OH)_2D$).** Interviene fundamentalmente en la resorción ósea. Potencia el desarrollo y actividad de los osteoclastos (Mundy GR y cols, 1989) y estimula la maduración de células linfoides, de tal forma que éstas elaboran linfoquinas facilitadoras de la resorción ósea (Zarrabeitia y cols, 1990). Al igual que para la PTH su acción parece mediada por otro tipo de células, presumiblemente de estirpe osteoblástica (Narbaitz R y cols, 1983). Las posibles acciones sobre la formación ósea no están bien documentadas. Se sabe que los osteoblastos poseen receptores para la hormona (Kream BE y

cols, 1977), habiéndose comunicado diversos efectos, a veces contradictorios, lo que puede depender del estado de diferenciación de la célula en estudio, como en el caso de la PTH.

4. Hormona del crecimiento (HGH). A través de la somatomedina C o IGF-I, estimula la actividad celular, la síntesis de matriz orgánica y la formación ósea (Nilsson A y cols, 1987), al tiempo que ejerce un efecto indirecto al estimular la formación de 1-25$(OH)_2$D (Gray RW y Garthwarte TC, 1985). Su síntesis se ve favorecida tanto por los estrógenos, como por la tiroxina y calcitonina (Moll y cols, 1986).

5. Hormonas tiroideas. Se sabe que actuan en el remodelado, estimulando tanto la resorción como la formación óseas. Aumentan también la sensibilidad a la PTH e incrementan la síntesis de 1-25$(OH)_2$D (High WB y cols, 1981), hormona de crecimiento y andrógenos.

6. Estrógenos. Actuan sobre el remodelado óseo inhibiendo la acción o el reclutamiento de los osteoclastos (Melsen F y cols, 1989), sugiriendo, evidencias recientes, la presencia de receptores específicos para los mismos en los osteoblastos (Komm BS y cols, 1988; Erikssen EF y cols, 1988), lo que explicaría una acción directa sobre el hueso, si bien es de sobra conocida su actuación indirecta, mediada por el estímulo de la síntesis de CT por parte de las células C del tiroides (Greenberg G y cols, 1986), reduciendo la sensibilidad del hueso a la actuación de la PTH, o disminuyendo el umbral de

secreción de la misma por parte de las paratiroides (Peackock M y cols, 1985), y su capacidad para incrementar la producción de factores de crecimiento por los osteoblastos (Gray TR y cols, 1988).

7. **Andrógenos.** Inhiben la resorción ósea (Meier DE y Orwoll ES, 1984). Los osteoblastos poseen receptores para los mismos (Colvard DS y cols, 1989; Orwoll ES y cols, 1991), lo que podría explicar una actuación directa sobre las células óseas (Stepann JJ y cols, 1989). Como mecanismos indirectos se citan la mediación positiva en la síntesis de CT (Foresta C y cols, 1983), y su participación en el desarrollo de la masa muscular.

8. **Glucocorticoides.** Parecen necesarios para un correcto desarrollo óseo, sin embargo su exceso induce "*in vivo*" una pérdida de mas ósea al inhibir la actividad osteoblástica, directamente, y estimular a los osteoclastos de manera indirecta (en relación con un aumento de la secreción de PTH). Además pueden ejercer efectos directos sobre los osteoclastos, de signo variable, dependiendo de la dosis y el tiempo de administración (Need AG, 1987).

Otras hormonas que parecen influir en el remodelado óseo son **prolactina**, **progesterona**, **aldosterona**, **catecolaminas** e **insulina**, ejerciendo sus efectos, fundamentalmente, por mecanismos indirectos.

A.II. CONCEPTO DE OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, y a pesar de su alta incidencia y prevalencia , aún estamos pendientes de una definición de la misma que satisfaga plénamente a todos los estudiosos del tema (Nordin BEC, 1987; Gonzalez J y Riancho JA, 1988).

Sabemos que la masa ósea, a lo largo de la vida, pasa por tres periodos:

1. Desde la concepción hasta el cierre epifisario hay un aumento progresivo del volumen óseo.
2. Una vez concluido el crecimiento hay una fase de consolidación, en la que la densidad ósea aumenta, hasta que al final de la misma el hueso alcanza su máxima densidad o **pico de masa ósea**. Este hecho clásicamente se ha asumido que sucede entre los 35 y los 40 años de edad, sabiéndose que depende de toda una serie de factores entre los que se encuentran la carga genética, el sexo, la raza, aspectos socioeconómicos, etc, de tal forma que es mayor en varones que en mujeres, es superior en la raza negra que en la blanca y en ésta que en la amarilla (Melton LJ y Riggs BL, 1989). En todo caso, dentro de cada grupo demográfico, existe una gran variación interindividual, de tal forma que el coeficiente de variación (CV) es de aproximadamente un 15% (Garn SN, 1981)
3. Despues de alcanzar el pico de masa ósea se inicia una pérdida de la misma (Arnold JS y cols, 1966), existiendo controversia sobre el momento exacto de su inicio (Riggs BL y

cols, 1981; Nilas L y Christiansen C, 1987; Rodin A y cols, 1990). Su cuantía depende de cada hueso, de la relación cortical-trabecular de su composición y del sexo, entre otros condicionantes conocidos (Parfitt AM, 1989). En las mujeres occidentales, en torno a la menopausia, se produce una pérdida acelerada (Meema HE y Meema S, 1968; Gallagher JC, 1990) que no existe en el varón. Por otra parte parece que la pérdida de hueso trabecular es máxima hasta los 65 años de edad, predominando, a partir de entonces, la del hueso cortical (Riggs BL y Melton LJ, 1983).

De este hecho fisiológico y universal, consistente en la disminución de masa ósea con la edad, es de donde surge la dificultad inicial para definir la osteoporosis, ya que, para algunos autores, esta sería, simplemente, un estado del hueso propio del envejecimiento (Newton-John HF y Morgan DB, 1968). No obstante parece razonable diferenciar una **osteopenia fisiológica**, propia de la edad, del **síndrome osteoporótico**, en el que existe una disminución de la masa ósea por unidad de volumen en relación a la que se considera normal para una determinada edad, sexo y raza, de tal forma que el riesgo de padecer una fractura se ve notablemente incrementado. Este concepto, eminentemente morfológico, defendido por muchos autores (Nordin BEC, 1964; Melton LJ (III) y Wahner HW, 1989), se contrapone al concepto clínico defendido por otros, que exige la presencia de una fractura no traumática para aceptar la existencia de la enfermedad (Gonzalez J y Riancho JA, 1988;

Kanis JA, 1990), reservando el término **osteopenia** para cuando sólo existe disminución de la masa ósea, sin fracturas.

El aceptar criterios morfológicos se ha visto favorecido por el desarrollo de modernas técnicas no invasivas de medición de masa ósea, y obliga a determinar un rango de normalidad para la población general (Nordin BEC, 1987), en las diferentes edades. Así mismo es necesario establecer lo que se conoce como **umbral de fractura**, que predice el riesgo de presentación de las mismas, y se define como el valor del contenido mineral óseo, por debajo del cual están situados el 95% de los enfermos con fracturas patológicas por osteoporosis (Mazess RB, 1987).

Se entiende que el hueso osteoporótico es cualitativamente normal (Albright F y Reifenstein EC, 1948; Nordin BEC 1973), diferenciándose en este aspecto la osteoporosis de la **osteomalacia**, entidad en la cual existe un exceso de osteoide no mineralizado, por defecto en el proceso de mineralización del hueso (Frame B y Parfitt AM, 1978). No obstante, la definición de osteoporosis, aceptada en 1990 por el Comité de Expetos reunidos en Copenhage, reconoce la existencia de cambios en la microarquitectura ósea que condicionan una mayor fragilidad y predisposición a las fracturas (Consensus Development Conference, 1990).

A.III. OSTEOPOROSIS. VISION HISTORICA

Según parece, es en el s. VI de nuesta era cuando Paulus Aegineta describe por primera vez lo que hoy entendemos por osteoporosis (Little K, 1973). Posteriormente, en el s. XVI, el italiano Marcus Donatus y en el s. XVIII Verney (Verney, 1751) hacen una descripción bastante exacta de la enfermedad. En 1865, Barwell (Barwell R, 1865) la nombra como tal en su libro de enfermedades articulares.

Hasta la cuarta década del presente siglo, son muchos los autores que llaman la atención sobre la entidad, sobre todo como problema secundario a diferentes endocrinopatías: hiperparatiroidismo (Camp JD y Ochsner HC, 1931, Bauer N y Aub JC, 1941), hipertiroidismo (Plummer WA, 1928) e hipercortisolismo (Cushing H, 1932), pero el interés despertado por la misma es escaso, de tal forma que incluso tratados clásicos de Medicina Interna, como la traducción al castellano del Domarus de 1930 (Domarus 1930), la ignoran. Es con **Albright**, en la década de los 40, con quien la osteoporosis empieza a considerarse como una auténtica entidad clínica, relacionándola, en principio, con la menopausia (Albright F y cols, 1940). A partir de entonces el interés por el tema alcanza niveles inusitados, lo que ha hecho que, aunque el desconocimiento sobre aspectos fundamentales de la enfermedad sigue siendo grande, tambien lo sea el capítulo de los aspectos conocidos, lo que ha permitido el desarrollo de sofisticadas técnicas diagnósticas y la puesta en marcha de medidas preventivas de indudable trascendencia clínica.

A. IV. ASPECTOS SOCIO-ECONOMICOS DE LA OSTEOPOROSIS

Sabemos que la osteoporosis es la más frecuente de las efermedades metabólicas del hueso, pero realmente no conocemos la prevalencia de la misma. Esto es así por varios motivos: en primer lugar por la falta de homogeneidad a la hora de aceptar la definición de la enfermedad, indudablemente, no será igual la prevalencia si exigimos que se produzca una fractura para decir que existe osteoporosis, que si únicamente nos guiamos por criterios de masa ósea; en segundo lugar porque, si aceptamos la cuantificación de la masa ósea como método diagnóstico, máxime tras el advenimiento de las modernas técnicas de osteodensitometría, aún estamos pendientes de conocer los valores normales para cada "comunidad" e, incluso, de la posibilidad de valorarla rutinariamente en la población general, dado que todavía no es una técnica de uso cotidiano (Nordin BEC, 1987).

Lo que sí es indudable es el **aumento de su prevalencia con la edad** (Melton LJ y cols, 1986), por una parte, y el **envejecimiento de la población en los paises occidentales** por otra. En **nuestro medio**, Rico Lenza y cols (1988), basándose en criterios de masa ósea para valorar la existencia de osteoporosis, y utilizando técnicas de radiogrametría para cuantificarla, calculan una prevalencia del 29% en mujeres y el 19% en varones por encima de los 45 años, considerando únicamente la osteoporosis primaria, suponiendo que se

acercaria al **30%, incluyendo ambos sexos**, si se valorara tambien la osteoporosis secundaria.

Pero hablar de prevalencia de osteoporosis es hablar de prevalencia de fracturas, y entre éstas la más grave de las relacionadas con el síndrome osteoporótico es, sin lugar a dudas, la del tercio proximal del fémur, tanto por su incidencia como por su morbilidad y el consumo de recursos económicos y asistenciales que conlleva (Engesaeter LB y Sorerde O, 1985). Pues bien, según Gallagher J.C. y cols (1980), si la esperanza de vida alcanzara los 90 años, el 32% de las mujeres y el 17% de los hombres padecerían, al menos, una **fractura de cadera**. Siendo de destacar que la **mortalidad** de una población que ha padecido una de estas fracturas es entre el **12 y el 20% más elevada** (Beringer TRO y cols, 1984). Además, de los pacientes que sobreviven, entre un 15 y un 25% quedarán limitados en su actividad cotidiana de por vida (Cummings SR y cols, 1985), precisando tratamiento rehabilitador, medicacion, asistencia sanitaria, etc. Sobre estos datos tan dramáticos, Genari y cols (1986) introducen un nuevo elemento inquietante, al comprobar que la incidencia de fracturas de cadera debidas a osteoporosis aumenta en un porcentaje muy superior al de la población mayor de 60 años, lo que hace pensar que su alta prevalencia aún lo será más en el próximo futuro.

Respecto a las **fracturas vertebrales** es más difícil conocer su prevalencia en la población general, puesto que, a diferencia de las de cadera, no requieren hospitalización habitualmente. En Rochester, Minesota, y según datos

procedentes de una revisión radiográfica en una muestra aleatoria, estratificada según la edad (Melton LJ III, 1989), se estima que casi **una tercera parte de las mujeres, con edad superior a los 65 años, padece al menos una fractura vertebral,** lo que, extrapolado al total de la población blanca de EEUU, supone más de 5 millones de mujeres afectadas, de las que solamente 83.000 habrían precisado atención médica (Holbrook TL y cols, 1984).

El tercer tipo de fracturas relacionadas habitualmente con la osteoporosis son las de antebrazo distal. Su incidencia varía mucho de un área geográfica a otra y, al igual que las fracturas vertebrales, son difíciles de evaluar, puesto que menos de un 20% requieren hospitalización (Melton LJ, 1989). En todo caso se sabe que son mucho más frecuentes en mujeres que en varones, que, a diferencia de otras fracturas relacionadas con la edad, su curva de incidencia inícia un ascenso en una etapa más precoz de la vida, y que, a partir de los 60 años, se estabiliza en forma de meseta (Nilson BER, 1969). En conjunto, las **fracturas de Colles** que se producen a los 35 o más años de edad, son **tan frecuentes como las fracturas de cadera** (basándose en los índices de incidencia ajustados según edad y sexo), y alrededor del 85% de éstas ocurren en mujeres (Melton LJ III, 1989).

Traducir a coste económico lo que las fracturas imputables a la osteoporosis suponen a la sociedad puede ser, en los tiempos que corren, la forma de llamar la atención de la población en general, y de la administración pública en

particular, sobre la necesidad de tomar una actitud activa en la prevención de la enfermedad. En este sentido, según Lindsay (1984), el gasto esperado únicamente por las fracturas de cadera, para el año 2000, en USA, sería de 5 a 10 billones de dólares. En España, según Diez Pérez y cols (1988), y haciendo extrapolacion para todo el pais de datos procedentes de Barcelona, el costo derivado de las fracturas de cadera, en su fase aguda, no sería inferior a los 15-16.000 millones de pesetas anuales. Costo que se vería incrementado notablemente si consideráramos el resto de las fracturas atribuibles a la osteoporosis, pues, aunque tradicionalmente solamente se han considerado relacionadas con la misma las fracturas de columna, fémur proximal y antebrazo distal, como se ha dicho, hoy se piensa que al menos el 50% de las fracturas del adulto deben de estarlo (Melton LJ, 1989), llegando algunos autores a situar este porcentaje incluso en el 75% (Cornell CN, 1990).

A.V. CLASIFICACION DE LA OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es un **trastorno heterogéneo**, en el que la frecuencia y localización de las fracturas varía con el tipo de enfermedad que presenta el paciente. Se han realizado varios intentos para establecer una clasificación de la entidad, atendiendo a diversos criterios: extensión, etiología, edad de aparición, etc (Kelsey JL, 1987; Simonen O, 1986; Parfitt AM, 1987). Sin embargo, de todas ellas, la de mayor aceptación es la propuesta por **Riggs y Melton** (1983), basada en **criterios** eminéntemente **clínicos**. Estos autores, y partiendo de una clasificación tradicional, como la recogida en la tabla 2,

CLASIFICACION DE LA OSTEOPOROSIS GENERALIZADA.

PRIMARIA

- Osteoporosis juvenil idiopática
- Osteoporosis idiopática del adulto joven
- Osteoporosis involutiva
  - tipoI (osteoporosis postmenopausica)
  - tipo II (osteoporosis senil)
  - tipo III (osteoporosis asociada con hiperfunción paratiroidea)

SECUNDARIA (relación parcial):

- Hipercorticismo
- Hipogonadismo
- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Diabetes mellitus
- Gastrectomia
- Malabsorción
- Artritis reumatoide
- Enfermedades del tejido conectivo
- EPOC
- Procesos malignos
- Inmovilización
- Diversos fármacos: corticoides, vit A y D, alcalinos, anticonvulsivantes.

TABLA 2

de la osteoporosis generalizada consideran, dentro de la forma primaria, la existencia de **tres grandes grupos**, a los que denominan, respectivamente, I, II y III, recogiéndose en la tabla 3 las principales características de los dos primeros que, en su conjunto, representan el 90% de los casos de la denominada **osteoporosis primaria involutiva**, es decir, aquella en cuyo origen no se identifican, ni la ingesta de fármacos, ni ninguna de las patologías que se reconocen como causantes de osteoporosis, y que aparece en un sujeto de edad superior a los 40 años (Riggs BL y Melton LJ III, 1986).

Osteoporosis tipo I o postmenopausica. **Afecta** primordialmente a **mujeres** entre 10 y 15 años **después** del comienzo **de la menopausia**, aunque ocasionalmente los varones pueden padecer un cuadro similar (relación hembra:varón de 6:1). Durante los años que siguen a la menopausia se produce una aceleración de la pérdida fisiológica de masa ósea, que puede alcanzar el 3-5% anual y que **afecta, fundamentálmente, al hueso trabecular** (Ruegsegger P y cols, 1984), motivo por el que en este tipo de osteoporosis las fracturas predominantes son las de cuerpos vertebrales y, en menor medida, del tercio distal del radio, estructuras ambas con gran contenido de hueso trabecular. En cuanto a la **fisiopatología** del proceso, y siempre según Riggs y Melton (1983), la **disminución en los niveles de estrógenos**, y otros **factores no conocidos**, condicionan una pérdida ósea acelerada, la cual provocaría una disminución de la secreción de PTH que conduce, a su vez, a una menor producción de

1-25$(OH)_2D$ y, por tanto, a una disminución en la absorción de calcio, que potencia la pérdida de hueso. La predilección por el sexo femenino y la proximidad temporal a la menopausia implica que el déficit de estrógenos debe tener un papel etiológico. No obstante, sólo un subgrupo relativamente reducido de mujeres postmenopausicas presenta esta forma de osteoporosis, aun siendo todas deficitarias en estrógenos. Por otra parte, en las mujeres postmenopausicas, la mayoría de investigadores (Pelc B y cols, 1978; Davidson BJ y cols, 1983), pero no todos (Crilly R y cols, 1978), han encontrado niveles similares de esteroides sexuales independientemente de la existencia o no de osteoporosis. Por consiguiente, algún o algunos factores, además de la menopausia, deben determinar la susceptibilidad individual a padecer la enfermedad (Melton LJ III, Riggs BL, 1989).

Osteoporosis tipo II o senil. Se presenta en **personas de ambos sexos con edad superior a los 75 años**, siendo la relación mujer/hombre de 2/1. Existe una pérdida de hueso proporcionada, que **afecta tanto al hueso cortical como al trabecular**. La **patogenia** del proceso vendría determinada por la **pérdida fisiológica de masa ósea**, que acontece a consecuencia de un desequilibrio en el remodelado, en detrimento de la formación, y que se incrementa con la edad (Lips P y cols, 1978), de tal manera que, a medida que avanzan los años, cada vez un número mayor de hombres y mujeres ancianos presentan niveles de masa ósea por debajo del umbral de fractura (Melton LJ y cols,

1986). Otro factor que se ha destacado en la patogenia del proceso es el **descenso en los niveles de 1-25(OH)$_2$D**, que se sabe se produce con la edad (Tsai KS y cols, 1984) y que acarrearía una disminución en la absorción de calcio, con el consiguiente estímulo de la PTH. Esta hormona, que alcanza mayores concentraciones séricas a medida que avanza la edad (Wiske PS y cols, 1979), se ha encontrado elevada en pacientes osteoporóticos en algunos estudios (Orimo H y Shiraki M, 1979), pero no en otros (Gallagher y cols, 1980).

Características de los dos tipos principales de osteoporosis involutiva

	Tipo I	Tipo II
Edad	51-75	Más de 70
Proporción sexo (M/V)	6/1	2/1
Tipo de pérdida de hueso	Trabecular	Trabecular y cortical
Velocidad de pérdida	Acelerada	No acelerada
Localización de las fracturas	Vértebras (aplastamiento) y radio distal	Vértebras (pinzamiento múltiple) y cadera
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Absorción de calcio	Disminuida	Disminuida
1,25 $(OH)_2D_3$	Disminución 2ª	Disminución 1ª
Causas principales	Factores en relación con la menopausia	Factores en relación con el envejecimiento

TABLA 3

Osteoporosis tipo III. La presentarían un 10% de mujeres osteoporóticas con fracturas vertebrales durante los primeros 20 años que siguen a la menopausia. Se caracteriza por un **aumento de la PTH** en suero, **mayor *turnover óseo***, disminución de la absorción de calcio y bajos niveles de $1\text{-}25(OH)_2D$ (Riggs BL, 1978), con valores normales de 25(OH)D, lo que sugiere una **disminución en la actividad de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa**.

Pero además de esta **clasificación** , basada en criterios eminentemente clínicos, otra, **basada en la *velocidad de recambio o turnover* óseo**, ha alcanzado una gran difusión, fundamentalmente por las implicaciones terapeuticas que conlleva (Chistiansen C, 1991). En este sentido se distinguen tres tipos de osteoporosis: de alto, normal y bajo *turnover*. En las **osteoporosis de *alto turnover*** existe un notable incremento de la resorción ósea, que se sigue de una formación tambien incrementada, pero que no es capaz de compensar las pérdidas previas, siendo la osteoporosis postmenopausica y las que acompañan al hiperparatiroidismo e hipertiroidismo algunos de los ejemplos más típicos (Stevenson JC, 1990; Joly R y cols, 1980; Meunier PJ y Bressot C, 1982) .

La **osteoporosis de *turnover* normal** se caracteriza por un ligero incremento de la resorción, que se sigue de una formación ligeramente disminuida, con lo que, al cabo del tiempo, se produce una importante pérdida ósea, siendo el patrón metabólico, medido con las técnicas disponibles hoy día, indistinguible del existente en el remodelado óseo normal.

En la **osteoporosis de bajo *turnover*** la resorción ósea sería normal, e incluso disminuida, pero se seguiría de una formación aún más baja, con lo que el resultado neto es, igualmente, una pérdida de hueso. El prototipo es la osteoporosis tipo II o senil (Meunier PJ y cols, 1979). La existencia de estos tres patrones de osteoporosis se apoya en una serie de observaciones provenientes de estudios histomorfométricos (Meunier PJ, 1989), pero tambien del comportamiento de determinados **marcadores biológicos** (Delmas PD, 1990; Marcus R, 1990) y estudios de captación ósea de diferentes radioisótopos (Fogelman I y cols, 1980).

A.VI. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEOPOROSIS. FACTORES DE RIESGO.

La propensión a la aparición de fracturas osteoporóticas reposa en dos hechos fundamentales. Por una parte la disminución de la masa ósea por debajo del umbral de fractura, y por otra en la facilidad de los ancianos para las caidas (Melton LJ y Riggs BL, 1983). Dejando aparte este segundo factor, de indudable trascendencia en la consecuencia fundamental de la enfermedad osteoporótica (Baker SP y Harvey AH, 1985), podemos considerar la masa ósea de un determinado sujeto, en un momento preciso, en función de una ecuación, en la que se incluyen todos los elementos que puden incidir sobre el balance óseo durante el proceso de remodelado (Riggs EL y Melton LJ, 1986). La ecuación es como sigue:

$$y = I - (a_1t_1 + a_2t_2 + a_3t_3);$$

y representa la masa ósea en el momento considerado; **I** el pico de masa ósea alcanzado antes de iniciar el proceso de pérdida ósea; **a_1, a_2 y a_3** se refieren a las tasas de pérdida ósea a causa de diversos conceptos, como veremos, y **t_1, t_2 y t_3** hacen referencia a sus respectivos tiempos de actuación.

Pico de masa ósea (I). Cada día adquiere más importancia este concepto que, como ya se expuso, se refiere a la cantidad máxima de hueso que cada sujeto alcanza en su desarrollo al considerarse que, cuanto mayor es el "capital óseo" acumulado más difícil es que la masa ósea descienda por debajo del umbral de fractura, independientemente de los factores negativos que

puedan actuar en este sentido (Riggs BL y Melton LJ III, 1986; Gärdsell P y cols, 1990). Los factores que condicionan la máxima densidad ósea se pueden clasificar en cuatro grupos:

a) **Factores étnicos y genéticos**. Smith y cols (1973) encontraron que los gemelos homocigóticos tenían una mayor concordancia en sus niveles de masa ósea que los dicigóticos. De igual forma, se sabe que las hijas de mujeres osteoporóticas tienen menos masa ósea que otras mujeres de su edad sin antecedentes familiares de osteoporosis (Seeman E y cols, 1989). Ambos datos sugieren un evidente condicionante genético para la masa ósea.

En cuanto a los factores étnicos, es conocido que los huesos de los sujetos de raza negra son más densos que los correspondientes de sujetos de raza blanca (Pollitzer WS y Andersen JJB, 1989) y éstos, a su vez, que los de raza amarilla (Yano K y cols, 1984).

Respecto al sexo se ha asumido tradicionalmente que las mujeres tienen menor masa ósea que los varones (Mazess RB, 1982). No obstante Riggs y cols (1981), no encuentran diferencias significativas en la densidad vertebral de jóvenes varones y mujeres, siendo este un punto en el que las modernas técnicas de medición de masa ósea tienen mucho que aportar.

b) **Factores hormonales**. Durante la fase de crecimiento esquelético tiene especial interés el papel de las hormonas que regulan la formación ósea y que se han comentado en el capítulo dedicado al remodelado óseo. Las **hormonas calciorreguladoras** (PTH y 1-25$(OH)_2$D) ejercen, fundamentalmente, un efecto

positivo indirecto al estimular la resorción ósea en primera instancia. Independientemente de este efecto indirecto, que se basa en el acoplamiento existente entre resorción y formación, la PTH puede ejercer también un efecto anabólico sobre el hueso. En pacientes con hiperparatirioidismo primario puede ocurrir osteoesclerosis, la cual es muy común en el hiperparatiroidismo secundario debido a insuficiencia renal crónica e, igualmente, la administración de pequeñas dosis de PTH produce un incremento en el hueso trabecular aunque con disminución del hueso cortical (Slovik DM y cols, 1985).

El papel de las **hormonas tiroideas** y **hormona del crecimiento** parece fundamental en el desarrollo del hueso durante la fase de modelado (Bijlsma JW y cols, 1983; Nilsson A y cols, 1987).

Tanto andrógenos como estrógenos son reguladores significativos del crecimiento esquelético, sin embargo, se sabe muy poco de su mecanismo de acción. Los **andrógenos** son posiblemente más importantes que los estrógenos, en lo que se refiere a la producción del "estirón" estatural de la pubertad, momento en que se produce el gran aumento de masa ósea (Melton LJ III y cols, 1986). Una parte del efecto de los andrógenos podría estar mediado por su acción positiva sobre la masa muscular (Baran DT y cols, 1978). Los **estrógenos**, por su parte, parecen estimular la formación del hueso, habiéndose descrito recientemente la existencia de receptores para los mismos en los osteoblastos (Ericksen EF y cols, 1988; Buchanan y cols, 1988). Por otra parte, por su acción antirresortiva, ejercida

posiblemente a través de la calcitonina, juegan un importante papel en el mantenimiento de la densidad ósea premenopausica a lo que contribuirían, de igual modo, los andrógenos. En este sentido se ha descrito que los niveles de andrógenos de origen predominantemente adrenal, tales como **androstendiona** y **dehidroepiandrosterona (DHEA)** son significativamente más bajos en mujers osteoporóticas que en mujeres control de edad similar (Nordin BEC y cols, 1985). El papel de la **progesterona** no está bien establecido, sabemos que desplaza a los corticoides de sus receptores en los osteoblastos (Yoshioka T y cols, 1980), antagonizando, en parte, la inhibición del crecimiento osteoblástico producido por la dexametasona (Chen TL y cols, 1977), habiendose especulado, igualmente, con su posible papel en la estimulación de la formación ósea (Prior JC, 1990).

Recientemente se ha llamado la atención sobre la relación existente entre la **globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)** y la masa ósea (Van Hemert AM y cols, 1989). Las posibles formas de actuación de dicha proteína sobre la misma serían indirectas, al modular la cantidad de hormonas sexuales libres, pero igualmente se ha comunicado que la producción hepática de SHBG puede verse incrementada bajo condiciones de niveles bajos de IGF-1 (Von Schoultz B y Carlström K, 1989), lo que puede hacer pensar en una posible interrelación de la SHBG con los factores locales que regulan el remodelado óseo.

c) **Factores nutricionales**. Aunque aún es cuestión de notable controversia donde situar el nivel, es evidente que se requiere

un aporte suficiente de calcio durante la fase de crecimiento, para que un determinado sujeto pueda alcanzar su máxima potencialidad, en lo que al pico de masa ósea se refiere. El análisis de la masa ósea en dos comunidades yugoslavas, próximas en el espacio, pero con ingesta cálcica muy dispar, demostró valores superiores en aquella con mayor aporte de calcio (Matkovic V y cols, 1979). Igualmente, Elders y cols (1989) detectan, a nivel lumbar, diferencia en la masa ósea directamente proporcional a la ingesta de calcio, y Cumming (1990), en una seria revisión de varios estudios realizados llega a la conclusión de que existe una clara relación entre igesta de calcio y masa ósea, manteniéndose dicha relación incluso en la postmenopausa. Por su parte, Kanders y cols (1988) han llegado a establecer las necesidades diarias de éste elemento, para alcanzar una densidad vertebral óptima, en unos 800-1000 mg, si bien en EEUU, una reciente revisón del "Recomended Dietary Allowance" para 1990 (RDA, 1990), situa en 1200 mg el aporte diario que deberían mantener los jóvenes hasta los 24 años de edad.

Otros factores como magnesio, ac. ascórbico, sodio, fluor y diversos elementos traza, parecen modular tambien la masa ósea. Así, las dietas excesivas en sodio, proteínas, hidratos de carbono y/o cafeína se suelen acompañar de hipercalciuria que, a la larga, puede conducir a una reducción de la masa ósea (Heaney RP, 1982; Johnson NE y cols, 1970; Garg A y cols, 1990). Una consideración especial merecen las dietas ricas en fibra, las cuales aumentan los requerimientos de calcio en 150

mg por cada 26 gr de fibra (Leuenberg PK y cols, 1989), pudiendo contribuir de un modo indirecto al desarrollo de osteopenia.

d) **Factores mecánicos**. Es conocido, desde hace tiempo, que la inmovilización es causa de osteoporosis (Dietrick JE, 1948; Donaldson CL, 1970), y que la movilización se sigue de la restauración progresiva tanto del hueso cortical como trabecular (Whedon GD, 1984). Por otra parte, estudios realizados en atletas denotan una mayor masa ósea que en sujetos controles (Nilsson BE y Westlin NE, 1971; Kirk S y cols, 1989), salvo en aquellas mujeres que desarrollan amenorrea por disminución de la función gonadal (Drinkwater BL y cols, 1990), las cuales muestran menor cantidad de hueso trabecular.

Factores endógenos relacionados con la edad ($a_i t_i$). La edad es el factor empírico que juega un papel más importante en la reducción de la masa ósea (Riggs BL y Melton LJ III, 1986). Una vez alcanzado el pico de masa ósea se inicia un periodo de pérdida de hueso a razón del 1% anual (Robin A y cols, 1990). La reducción del hueso cortical o compacto se inica por su superficie endóstica, siendo más tardía y de menor intensidad que la de hueso trabecular (Nilas L y Christiansen C, 1989). En varones se acepta que la pérdida es más lenta, si bien faltan adecuados estudios longitudinales que pongan en evidencia de forma meridiana el comportamiento exacto de la masa ósea con respecto a la edad y el sexo, habiéndose comunicado

recientemente que las pérdidas que sufren los varones son más importantes de lo que tradicionalmente se ha considerado (Orwoll ES y cols, 1990).

La disminución de la densidad ósea con la edad se explica por varios motivos:

1. **Alteraciones específicas funcionales de las células óseas.** Ya hace años Shenk y cols (1973) constataron la disminución de la actividad osteoblástica por encima de los 65 años. Otros cambios celulares imputables a la edad pueden ser la muerte de los osteocitos con la subsiguiente calcificación de las lagunas, que aumentará la fragilidad ósea, la conversión de la médula hematopoyética en médula grasa que originaría alteraciones en los factores locales de regulación del remodelado óseo, y un recambio en la irrigación vascular que puede alterar la renovación de las células óseas a través de una disminución del aporte de nutrientes (Raisz LG y Smith JA, 1987).

2. **Reducción de la absorción de calcio por el intestino.** Hoy está perfectamente demostrado que la absorción intestinal de calcio disminuye conforme avanza la edad, alcanzando valores mínimos a partir de los 70 años (Caniggia A y cols, 1963; Gallagher JC y cols, 1979). El substrato fisiopatológico de este hecho es un déficit en la 1-α hidroxilasa renal con consiguiente descenso de la 1-25$(OH)_2$D, o bien una inhibición de la PTH primero y del calcitriol despues, por aumento de la calcemia.

3. Modificaciones hormonales referidas a la edad. Berlyne y cols, en 1975, encuentran una elevación de la PTH en un grupo de enfermas osteoporóticas postmenopausicas. Viendo que la PTH se correlaciona significativamente, de forma negativa, con las medidas morfométricas y densitométricas empleadas para diagnosticar la osteoporosis, y encontrando igualmente una correlación significativa de la creatinina con el grado de osteoporosis, plantean la hipótesis de que un aumento de la PTH, secundaria a una disminución del filtrado glomerular propio de la edad, es la causa de la osteoporosis senil. Esta participación de la PTH en la osteoporosis involutiva ha sido defendida con posterioridad por otros autores (Riggs BL y Melton LJ III, 1986; Marcus R y cols, 1984). La deficiente absorción de calcio por el intestino sería el factor desencadenante. La elevación de la PTH, mayor en mujeres que en varones (Young y cols, 1987), actuaría estimulando el número de unidades de remodelado y elevando el *turnover* óseo. Sin embargo, cuando se estudian los niveles de PTH en sujetos con osteoporosis y se comparan con los niveles de la hormona en sujetos control, unos autores la encuentran elevada, otros normal y otros disminuida, como ya comentamos anteriormente, lo que, en parte, puede ser atribuido a la distinta metodología utilizada y/o a la distinta fracción de PTH cuantificada

(Gallagher y cols, 1979). Riggs y cols (1986) opinan que sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta elevación de la PTH y este subgrupo, en concreto, formaría el tercero de los que ellos consideran en la osteoporosis involutiva.

La calcitonina, una hormona con potentes efectos antirresortivos, experimenta una reducción en sus niveles sanguineos conforme avanza la edad (Deftos LJ y cols, 1980), habiéndose relacionado este desceno, en mujeres, con los menores niveles de estrógenos que suceden tras la menopausia (Stevenson JC, 1981). Aunque algunos autores ponen en duda esa relación (Prince RL y cols, 1989), Perez Cano y cols (1989), entre nosostros, han comprobado que la secreción de calcitonina tras la administración de calcio disminuye inmediatamente despues de la menopausia, pero se recupera en las mujeres que no desarrollan osteoporosis y no en las que sí lo hacen. Así pués, existen toda una serie de evidencias que otorgan a la calcitonina un papel en la génesis de la osteoporosis postmenopausica.

Pérdidas óseas por modificaciones gonadales (a_2t_2). Hace 50 años que Albright y cols (1940) acuñaron el término "osteoporosis potmenopausica" para referirse a la enfermedad que desarrollan algunas mujeres en esta etapa de la vida y que las lleva a padecer múltiples fracturas óseas. Actualmente la

relación entre deficiencia de estrógenos y osteoporosis, en mujeres, está claramente establecida (Nordin BEC y cols, 1985). Diferentes estudios epidemiológicos, llevados a cabo en paises diversos, han demostrado que la incidencia de fracturas aumenta con la edad (Exton-Smith AN y cols, 1969). Por otra parte, mediante técnicas sensibles para cuantificar la masa ósea, se ha demostrado la existencia de altas tasas de pérdida ósea durante la menopausia (Rigg BL y cols, 1982), tanto natural como postquirúrgica, y que éstas pueden prevenirse con la administración de estrógenos (Lindsay y cols, 1980). El exceso de pérdida ósea atribuible a la menopausia oscila entre el 10 y el 15% del esqueleto apendicular y el 15 al 20% del esqueleto axial, que alcanza hasta el 20-30% según algunos autores (Barzel VS, 1988). Las formas en que el déficit de estrógenos alteran el balance óseo son desconocidas, pudiendo actuar sobre cualquiera de los mecanismos, tanto directos como indirectos, a través de los cuales estas hormonas inciden sobre el remodelado óseo y a los que ya hemos hecho mención.

Una situación similar a la de la mujer postmenopausica se produce en el hipogonadismo masculino, tanto de aparición brusca (castración), como paulatina (hiperprolactinemia, etc). Desde hace años se sabe que el déficit de testosterona constituye un factor de riesgo para la pérdida de masa ósea (Seeman E y cols, 1983), siendo extraordinariamente

demostrativos los estudios realizados en sujetos castrados por delitos sexuales en Checoslovaquia (Stepan JJ y cols, 1989), en los que se aprecia una disminución de la masa ósea y modificación de parámetros bioquímicos que sugieren una intensificación del *turnover* óseo. Los mecanismos que rigen estos hechos son desconcocidos, pero pueden ser similares a los que suceden en mujeres postmenopausicas. Por un lado el déficit de testosterona podría condicionar alteración en la síntesis de los factores locales que controlan el remodelado óseo, habiendose invocado una mayor síntesis de IL-1, pero tambien podría actuar disminuyendo la secreción de calcitonina, o por una baja tasa de 1-25$(OH)_2D$ asociada a la malabsorción de calcio (Francis RM y cols, 1986).

Factores de intervención esporádica o continuada (a_3-t_3).

Se refiere este apartado a una serie de situaciones, de aparición esporádica o incidencia continuada, que pueden verse involucrados, de alguna forma, en la reducción de la masa ósea. En su conjunto los podemos denominar **"factores de riesgo"**, pueden actuar simultaneamente e incluso ser de efecto contradictorio, de forma que mietras unos conllevan una intensificación de la pérdida ósea, otros se caracterizan por frenarla. Algunos de los reconocidos son:

Enfermedades médicas. Ciertas enfermedades se reconocen como capaces de producir osteoporosis, y de hecho su asociación con dicha entidad suele ser bastante frecuente, hasta el punto que algunos autores, como Lozano (1980), consideran que la presencia de tales estados podría ser la norma, mientras que la osteoporosis primaria sería la excepción y reflejo de nuestra insuficiencia diagnóstica. Riggs y Melton (1986) encuentran una causa para la osteoporosis en el 20% de las mujeres y el 40% de los varones con fracturas vertebrales o de cadera. Las más comunes son: menopausia precoz, espontanea o quirúrgica, hipogonadismo masculino, gastrectomía parcial, hipertiroidismo, artritis reumatoide, EPOC y la hemiplejía, a las que se añadirían el síndrome de Cushing, el hiperparatiroidismo, diversas hemopatías, trastornos de la nutrición, etc.

Efecto de drogas. Los **corticosteroides** son el prototipo de drogas capaces de inducir osteoporosis. A dosis farmacológicas actuan sobre el hueso intensificando la pérdida de masa, tanto por acción directa como indirecta (Reid IR, 1989). En su mecanismo de actuación intervienen: reducción de la formación del hueso con resorción mantenida durante los 7 primeros meses de tratamiento (Lo Cascio V y cols, 1990), reducción de la absorción intestinal de calcio (Morris HA y cols, 1990), y aumento de su excreción urinaria (Lukert BP y Raisz LG, 1990). Tambien otras drogas como los **anticonvulsivantes** y los

antiácidos que contienen aluminio pueden inducir pérdida ósea a las dosis habituales (Kelsey JL, 1987). Igualmente la **tiroxina**, incluso a dosis sustitutivas, disminuye la masa ósea (Franklin JA y Sheppard MC, 1990). Otros fármacos relacionados con la producción de osteoporosis son las **vitaminas A y D, retinoides, indometacina** y **heparina** (Griffith GC y cols, 1965). Entre la **medicación con efecto osteoprotector** figuran las **tiazidas** que actuan, fundamentalmente, aumentando la reabsorción tubular de calcio (Constanzo LS y Windhager, 1978), y los fármacos **anovulatorios**, ya que la asociación de estrógenos y gestágenos a dosis altas, utilizados en mujeres fértiles, se acompañan de un incremento en la masa ósea (Kelsey JL, 1987).

Nutrición. El aporte diario de calcio tambien es objeto de controversia, en lo que se refiere a sus necesidades para no provocar aceleración de la pérdida ósea en las personas de edad. En éstas la capacidad de absorción está muy disminuida, motivo por el que aumentan las necesidades de aporte, habiéndose sugerido que dietas con una cantidad inferior a los 1500 mg/dia serían un factor de riesgo para la aparición de osteoporosis (Heaney RP, 1986; Kanis JA, 1991). Respecto al **fósforo**, los conocimientos actuales son contadictorios. Parece que cantidades moderadas tienen un efecto positivo sobre el crecimiento, mientras que cantidades grandes ejercen un efecto negativo (Ellis FR y cols, 1972) que pudiera ser debido a un

estímulo de la secreción de PTH. En cuanto a las proteínas, hay que considerar los efectos deletereos tanto de las dietas deficientes como de las excesivamente ricas, capaces de inducir un balance negativo de calcio (Johnson NE y cols, 1970).

Actividad física. No sólamente juega un importante papel en la consecución de un mayor pico de masa ósea, sino que parece un factor de primer orden para prevenir ulteriores pérdidas de la misma (Klei-Nulend J y cols, 1990), habiéndose comunicado, incluso, que la práctica de deportes al aire libre protege contra la fracturas de cadera (Paganini-Hill A y cols, 1981), así como que la realización de 30 a 60 minutos de ejercicio de 3 a 5 días a la semana, en mujeres postmenopausicas, ejerce un efecto beneficioso sobre la densidad ósea (Smith EL y cols, 1984). En todo caso, el ejercicio es un método atractivo para prevenir la aparición de fracturas óseas, pues aparte de su efecto directo sobre el hueso pudiera actuar previniendo las fracturas o protegiendo contra el daño tras la caida al mejorar el funcionalismo neuromuscular (Cummings SR y cols, 1985).

Reproductibilidad. La nuliparidad se considera un factor de riesgo para la aparición de osteoporosis (Kelsey JL, 1981; Aloia JF y cols, 1985), mientras que la multiparidad, al igual que la lactancia prolongada, se consideran factores protectores (Aloia JF y cols, 1983). Los mecanismos involucrados en dicha ganancia de masa ósea serían el aumento de la absorción de

calcio durante el embarazo y la lactancia (Kent GN y cols, 1991) y las modificaciones hormonales que suceden en ambos estados. No obstante, en un trabajo reciente no se encuentran diferencias entre nulíparas y multíparas con lactancias prolongadas en lo que a masa ósea se refiere (Koetting CA y cols, 1988).

Hábito corporal. Se ha comprobado que las mujeres delgadas tienen menos hueso cortical que las obesas, considerándose que el hábito corporal delgado constituye un factor de riesgo para la aparición de osteoporosis (N.I.H. Consensus Conference, 1984), mientras que la obesidad es un factor protector (De Simone y cols,1989), al detectarse en obesas disminución de la tasa de resorción ósea (Hassager C y Christiansen C, 1989). Los mecanismos implicados incluirían el incremento de la cantidad de estrógenos biológicamente disponibles en las obesas postmenopausias, ya que, en este estado, la fuente principal de estrógenos es la conversión, en el tejido adiposo periférico, de androstenodiona en estrona (Grodin JM y cols, 1973) y, adicionalmente, los niveles de SHBG son menores (Nisker Ja y cols, 1980).

Alcohol. Hutchinson y cols (1979) comunicaron que una historia de alcoholismo incrementa sustancialmente el riesgo de fracturas de cadera, habiéndose constatado, en mujeres, que el

riesgo de padecer una de estas fracturas aumenta a medida que lo hace la ingesta de alcohol (Paganini-Hill y cols, 1981). Igualmente se ha comprobado que los varones alcohólicos tienen menos masa ósea y pierden hueso con mayor rapidez que los no alcohólicos (Cummings SR y cols, 1985). No se sabe con certeza el efecto de ingestas moderadas de alcohol. El mecanismo de producción de la osteopenia no está del todo aclarado (Lastinen K y Välimäki K, 1991), habiéndose sugerido efectos tóxicos directos sobre la función del osteoblasto (De Vernejoul y cols, 1983; Fang Ma y cols, 1991), o alteraciones indirectas en el metabolismo del calcio y la vitamina D, desnutrición, bajo peso, alteraciones hepáticas y gonadales entre otras (Diamond T y cols, 1989).

Tabaco. En 1972 Daniell publica la primera evidencia de osteoporosis asociada al hábito de fumar al observar que una gran parte de osteoporóticos, hombres y mujeres, son fumadores. Ese mismo año se le replica a Daniell que su comunicación adolece de falta de seridad: fumadores y no fumadores serían dos poblaciones no comparables, y las posibles variaciones detectadas en la masa ósea de ambos grupos se deberían más a una forma de vida diferente que al efecto del tabaco (Sommer RM, 1972). Cuatro años más tarde Daniell publica un segundo trabajo en el que destaca que un elevado porcentaje (76%) de mujeres, de un grupo estudiado por él con fracturas

vertebrales, son fumadoras. Igualmente, y utilizando una técnica radiogamétrica, en concreto la medición del porcentaje de área cortical, demuestra que las fumadoras postmenopausicas poseen menor masa ósea que las no fumadoras. Con posterioridad van apareciendo diferentes estudios en los que se reconoce una menor densidad ósea o un mayor riesgo de fractura en sujetos fumadores respecto a los no fumadores (Lindsay R, 1981; Lindsquit O y cols, 1981; Seeman E y cols, 1983; Zetterberg, 1983), siendo estos efectos especialmente acusados en mujeres delgadas y, en el caso de los varones, en edades superiores a los 60 años. Las hipótesis propuestas para explicar la actuación del tabaco son: a) menor peso corporal (Daniel HW, 1976), b) menor tasa de estrógenos, posiblemente por un catabolismo incrementado de los mismos (Michnovicz JJ y cols, 1986), c) menopausia precoz en las mujeres fumadoras que aceleraría la pérdida ósea (Bernard P, 1962), d) posible acción antiestrogénica del tabaco (Jensen J y cols, 1985), e) modificaciones en el estilo de vida de los fumadores, con menor ejercicio físico, mayor ingesta de alcohol, alteraciones nutricionales, etc, f) posible efecto tóxico directo sobre las células óseas (Vernejoul MC y cols, 1983; Fang Ma y cols, 1991), y g) hipotética resistencia celular a la calcitonina (Hollo y cols, 1977). En cualquier caso, a causa de los numerosos factores que concurren en los fumadores, y que son acumulables, es muy difícil establecer el mecanismo exacto a

través del cual el tabaco deja sentir sus efectos sobre la masa ósea, sin embargo, el reciente trabajo de Pocock (1989), demostrando una disminución de la masa ósea, equiparable a la correspondiente a 4 años de evolución natural, en gemelos fumadores respecto a los no fumadores, parece definitivo para considerar al tabaco como un factor de riesgo para padecer osteoporosis.

A.VII. METODOS DIAGNOSTICOS DE OSTEOPOROSIS

En los últimos años hay que destacar dos grandes áreas de progreso en la evaluación diagnóstica de la osteoporosis: el desarrollo de métodos no invasivos de **medición de masa ósea**, y el de precisos **marcadores bioquímicos del *turnover* óseo**.

1. Medición de masa ósea. Es cierto que el contenido mineral del hueso no es el único factor que regula su resistencia a las fracturas, pues la calidad del mismo tambien juega un papel importante (Parfitt AM, 1987, Mosekilde L y Mosekilde L, 1990). No obstante, es indudable la existencia de una relación inversa entre masa y fragilidad ósea, de tal forma que podemos considerar la densidad del hueso, en relación a las fracturas, como una circunstancia de riesgo gradual, al igual que la hipertensión lo es para padecer patología cardiovascular y la hipercolesterolemia para sufir infarto agudo de miocardio (Melton LJ III y Riggs BL, 1983). Es por ello que la **cuantificación de la masa ósea** adquiere una notable trascendencia a la hora de predecir la probabilidad que un determinado sujeto tiene de padecer una factura y, en caso de haberla padecido, valorar el riesgo de fracturas adicionales (Melton LJ y cols, 1985, Gärdsell P y cols, 1990).

Los métodos utilizados para cuantificar la masa ósea, prescindiendo de los histológicos, cruentos y por tanto de limitada utilidad práctica, los podemos clasificar en: a)

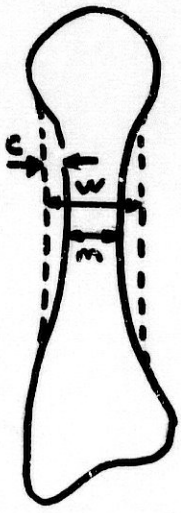
radiológicos clásicos, b) gammagráficos y c) radiológicos modernos.

a) Radiología clásica. La visualización directa de las radiogafías obtenidas de un determinado hueso ha sido, y aún hoy día es, la forma más simple de intentar evaluar la masa ósea. No obstante, es un método harto subjetivo y, por consiguiente, de valor limitado. De entre los estudios radiológicos simples la radiografía de columna vertebral es la de mayor interés para establecer el diagnóstico de osteoporosis, máxime si para ello exigimos la presencia de alguna fractura. En este sentido, el hallazgo de mayor trascendencia es la existencia de **deformidades vertebrales** (Eastell R y Riggs BL, 1988), que pueden ser tanto aplastamientos en cuña, como hundimientos centrales, originando las típicas vértebras bicóncavas.

Con el fin de hacer más objetivos los métodos radiológicos se desarrolló una técnica morfométrica denominada **radiogrametría**, cuyas principales ventajas son su bajo costo y sencillez de realización, con un error de reproductibilidad que oscila entre el 5 y el 10%, y una precisión que alcanza el 90% (Naor E y cols, 1972). Los huesos tubulares son los más apropiados para el estudio mediante esta técnica, que valora, fundamentalmente, el hueso cortical. Para estudiar la masa ósea absoluta o relativa en la diáfisis de un hueso tubular hacen falta dos medidas básicas: la anchura externa del hueso (W) y la anchura de la medular (m). A partir de estos datos se puede

calcular directamente la **anchura cortical combinada (ACC= W-m)**, y, si se asume una forma cilíndrica para el hueso, tambien lo que sería el **área cortical (AC)**, expresión de la masa ósea cortical absoluta, y una serie de relaciones expresión de la masa ósea cortical relativa (fig 1).

Uno de los principales inconvenientes de la radiogrametería, es que no valora hueso trabecular, que es el afectado con mayor intensidad en las enfermedades metabólicas óseas, por lo que no es útil en el diagnostico individual de las osteopenias (Curiel MD, 1990). No obstante, como el 80% de la masa ósea total depende de las corticales, la ACC se correlaciona relativamente bien con el contenido mineral óseo (Horsman A, 1972), habiéndose referido que la pérdida de anchura cortical en metacarpo (Dequecker J, 1972), fémur (Virtama P y Helela T, 1969), húmero (Meema HE y Meema S, 1963) y otros huesos trabeculares, en mujeres, se correlaciona bien con el contenido mineral en cenizas (Arnold JS, 1973) y con los datos histomorfométricos obtenidos del estudio de biopsias procedentes de cresta iliaca (Meunier PJ y cols, 1973).



W=anchura cortical

m=anchura medular

ACC=anchura cortical combinada

Indice de Barnett-Nordin= ACC/W x 100

Area cortical (AC)= 0,785 (W^2-m^2)

Porcentaje de área cortical (%AC)=(W^2-m^2) x 100 / W^2

fig 1

De los índices de masa ósea cortical relativa, uno de los más utilizados es el **porcentaje de area cortical (%AC)**, que se

puede calcular en diferentes huesos. Sus valores absolutos son menores en varones que en mujeres, y el hecho de presentar un bajo coeficiente de variación le confiere una cierta sensibilidad diagnóstica a la hora de detectar pérdidas de hueso secundarias a resorción subendóstica (Meema S y Meema HE, 1976), que es la propia de la osteoporosis tipo II.

b) Métodos gammagráficos. Son técnicas de alta precisión y reproductibilidad, que someten al paciente a muy bajas dosis de radiación. La masa ósea se mide en gramos de ceniza ósea y 1 cm de sección transversa al eje longitudinal del hueso que, si se divide por el diametro en el punto de medición, se convierte en gr/cm^2. Dos son los principales métodos desarrollados en éste campo: la absorciometría de un sólo fotón (AFU) y la absorciometria fotónica dual (AFD).

* **Absorciometria de un sólo fotón.** Es un método desarrollado por Camerón y Sorensen (1963) cuyo principio consiste en que la masa del hueso mineral presente es directamente proporcional a la cantidad de energía fotónica absorbida por el hueso. Utiliza como fuente el I^{125} con una energía de 27 Kev, y *scanners* rectilíneos sobre un área de pocos centímetros, preferentemente en radio, aunque tambien se han hecho mediciones en calcaneo. Es una técnica bastante precisa, con una reproductibilidad interanálisis del 97-98%, así como altamente fiable (95-99%) (Wahner HW, 1989). La radiación por exploración es de 5 mrem (Mazzes RB y Wahner HW, 1988). El coste del instrumento está entre 3 y 4 millones de pesetas, y el de la fuente, que ha de

sustituirse cada 3-4 meses (Health and Public Policy Comitte, 1987), entre 90.000 y 190.000 pts. Predice con fiabilidad el calcio corporal total, pero no sirve para determinar el contenido mineral de la columna y cadera en un sujeto particular. Según Mazzess y cols (1989), la AFU del radio predice la densidad de la columna con un error estandar del 15%, y la del fémur con un error del 20%. El uso más frecuente de la SPU, dada su alta reproductibilidad, es el estudio longitudinal de enfermedades óseas metabólicas, fundamentalmente complicaciones esqueléticas de las nefropatías, así como el control terapeutico de las mismas, habiendo sido utilizada, igualmente, para valorar el efeto del tabaco sobre la densidad ósea (Rundgren A y Mellstrom D, 1984).

* **Absorciometría de fotón doble.** El principal inconveniente para medir la masa ósea en los puntos donde se producen las principales fracturas relacinadas con el síndrome osteoporótico estaba en que éstas están rodeadas de grandes y variables cantidades de tejido blando. La investigación aplicada proporcionó la solución a este problema al utilizar un haz que contiene fotones de dos energías, o un emisor energético dual, como el gadolinio 153 (Gd^{153}), que posee dos fotópicos de 44 y 110 Kev respectivamente.

Los lugares habituales de medición son: columna lumbar (L2-L4) y fémur proximal, realizándose las exploraciones en 10-20 minutos. También puede hacerse estudio del cuerpo completo en 70-90 mintos (Mazess RB y Wahner HM, 1988; Nilas L y cols,

1985). Es una técnica de alta reproductibilidad (98-99%) y fiabilidad (94-9) (Wahner HW, 1985; Le Blanc AD y cols, 1986). Dos de sus principales inconvenientes son: a) mide hueso cortical y trabecular sin poder diferenciarlos, lo que se puede obviar parcialmente, en columna, mediante proyecciones laterales que evitan los pedículos y apófisis espinosas de las vértebras, y b) pueden dar mediciones erroneas, falsamente elevadas, las calcificaciones aórticas y osteofitos que no pueden separarse, en la proyección A-P, de los cuerpos vertebrales . La radiación recibida por el sujeto en estudio es de 5-15 mrem en la exploración de columna y fémur, y de 10 a 40 mrem en las de cuerpo entero (American College of Physicians, 1984). El costo aproximado del fotodensitómetro está entre 3.500.000 y 8.500.000 de pts, y el de la fuente de Gd^{153} en unas 850.000 pts, siendo preciso su recambio cada 12-18 meses (American College of Physician, 1987).

El contenido mineral óseo de las vértebras lumbares medido con AFD guarda relación directa (r=0.9) con la resistencia ósea y, por tanto, con el riesgo de fractura de columna (Melton LJ III y cols, 1985), pudiendose afirmar lo mismo respecto a la cadera (Melton LJ III y cols, 1986).

c) Modernas técnicas radiológicas. Bajo este epígrafe nos vamos a referir a la tomografía axial computarizada y a la densitometría radiológica de doble enrgía.

* **Tomografía axial computarizada cuantitativa (TCC).** Utiliza una fuente de Rx de 80 Kv, en la TCC de energía única, y de

8/140 Kv en la TCC de energía doble (Melton LJ, 1988). Mediante esta técnica se mide la masa ósea exclusivamente en el cuerpo vertebral. El coeficiente de variación oscila entre el 2 y el 5%, con una exactitud que varía entre el 80 y el 95% para los de una sóla energía, y el 90-95% para los de doble energía (Cann CE y Genant HK, 1980; Mc Broom RJ y cols, 1985), ya que la grasa presente en la médula ósea, debido a su baja densidad y capacidad de atenuación de los rayos x, disminuye la densidad aparente del hueso, problema que se minimiza utilizando TAC de energía dual a costa de una disminución de la reproductibilidad (Pacifi R y cols, 1987). En relación a la AFD, la TAC mide la resistencia ósea con un error al menos 5 veces mayor (Mc Broom RJ y cols, 1985), siendo la radiación recibida muy superior (100-300 mrem). El costo del instrumento es de 25-140 millones de pesetas, pudiendo adaptarse los convencionales con un costo de 600.000-1.800.000 pts.

* **Absorciometría dual de Rx (DEXA) o radiología cuantitativa digital (QDR).** Términos ambos con los que se denomina una moderna técnica, conceptualmente similar a la AFD, pero con ventajas adicionales. Utiliza un tubo de rayos x en vez de una fuente de radioisótopo, lo que proporciona una mayor resolución (1.5 mm) y velocidad (4 veces superior), de tal forma que la exploración de columna o cadera puede realizarse en un tiempo inferior a los 5 minutos. Pero, sobre todo, aporta una mayor precisión, superior incluso al 99% (Sartoris DJ y Resnick D, 1989). El costo del instrumento oscila entre los 10 y los 12

millones de pesetas, pero tiene la ventaja de no precisar recambio de la fuente isotópica, siendo únicamente necesario sustituir el tubo cada 7 años aproximadamente. Recientemente, la introducción de una DEXA que permite medir la masa ósea en posición lateral ha supuesto una mejora tecnológica que permite suprimir la contribución de las apófisis transversas de las vértebras a la masa ósea total. La radiación recibida durante la exploración de columna o cadera es de 2-5 mrem. En estudios realizados *"in vivo"* e *"in vitro"* ha demostrado una precisión unas 3 veces superior a la que proporciona la AFD (Kelly TL y cols, 1988), pareciendo, hoy día, que la única ventaja de la AFD sobre la DEXA sería la mayor experiencia acumulada con la primera y el disponer de valores de referencia. En conjunto la DEXA parece ser una técnica con grandes ventajas sobre las otras existentes, y parece mostrarse como un excelente instrumento para la detección y el seguimiento de una pérdida de hueso anormal en sujetos con riesgo de padecer osteoporosis (Mazess R y cols, 1989), si bien es en estos pacientes en los que el error de precisión ha mostrado ser mayor (Johnson J y Dawson-Hughes B, 1991).

2. **MARCADORES BIOQUIMICOS DEL TURNOVER OSEO**. Entendemos por marcador a una sustancia cuya concentración o actividad en plasma u orina refleja, pero no modula, los acontecimientos de la remodelación osea (Marcus R, 1989). Su principal utilidad, desde el punto de vista clínico, sería sustituir a la biopsia en la evaluación del tipo de enfermedad ósea que afecta a un

determinado sujeto. Las características de un marcador ideal deben ser: buena correlación con los hallazgos histológicos, capacidad de predicción de la tasa de pérdida ósea, diferenciar con facilidad la osteoporis de alto y bajo *turnover* y reconocer alteraciones sutiles y no sólo enfermedades bien establecidas.

Con las premisas anteriores debemos avanzar que no existe, en la actualidad, un marcador ideal, aunque algunos, máxime si son utilizados de forma conjunta, son útiles a la hora de predecir la tasa de remodelado óseo (Marcus R, 1989) De entre estos marcadores vamos a considerar los de uso más extendido, sin olvidar que son numerosos los estudios en marcha con el fin de determinar la utilidad práctica de una gran variedad de ellos.

2.a. Marcadores de resorción:

* **Hidroxiprolina urinaria**. La hidroxiprolina procede de una hidroxilación postraslacional producida en el interior de la cadena peptídica de la prolina. Se encuentra casi exclusivamente en el colágeno, suponiendo el 13% del contenido aminoácido de la molécula (Prockop DJ, 1968).

La mayor parte de la hidroxiprolina endógena presente en los líquidos biológicos deriva de la degradación de diversas formas de colágeno. Dado que la mitad del colágeno humano se encuentra en el hueso, donde el *turnover* es probablemente más rápido que en los tejidos blandos, la excreción de hidroxiprolina en la orina es considerada como un marcador de resorción ósea (Delmas PD, 1989). La variación de la

determinación de hidroxiprolina en orina, día a día, es escasa si se tiene la precaución de hacer las mediciones mientras se realiza una dieta exenta de carne y gelatinas en los dos días previos, puesto que la hidroxilación del colágeno exógeno influye en las determinaciones. Con el ánimo de estandarizar las determinaciones, se tiende a recoger muestras en ayunas (Nordin BEC y cols, 1976) y obtener la relación hidroxiprolina por mg de creatinina, o por decilitro de filtrado glomerular (Delmas PD y cols, 1983).

El valor medio de la hidroxiprolina total urinaria en los estudio realizados en osteoporóticos ha resultado casi siempre normal (Moskowith RV, 1965). Pero el análisis de los valores individuales, demuestra que hasta el 30% de los pacientes pueden presentar cifras por encima de la normalidad (Gallagher JC, 1973). La excreción de hidroxiprolina parece correlacionarse bien con la resorción de hueso esquelético, determinada mediante cinética de radiocalcio, pero no con la resorción ósea de la envoltura trabecular determinada por histomorfometría. Es posible, sin embargo, que la resorción de hueso trabecular no sea representativa de la resorción ósea total, ya que el hueso cortical representa el 80% de todo el esqueleto y la resorción ósea de la envoltura endostéica subcortical parece aumentar con el envejecimiento, siendo además más activa que la resorción trabecular en pacientes con osteoporosis (White MP y cols, 1982). Cuando se ha intentado evaluar la relación hidroxiprolina/creatinina, como predictor de la pérdida de masa ósea, medida en antebrazo, en un grupo de

mujeres osteoporóticas, se ha encontrado una correlación de bajo valor (0.16), pero altamente significativa (Nordin BEC, 1987).

* **Relación calcio/creatinina en orina**. La excreción urinaria de calcio depende de la ingesta, de su manejo renal y de la resorción ósea. Para obviar el papel del calcio de la dieta se procede a hacer determinaciones en orina tras 12 horas de ayunas (Nordin BEC, 1976). La relación Ca/Cr en orina de ayunas, al igual que la de hidroxiprolina/creatinina, aumentan tras la menopausia y se normaliza al instaurar un tratamiento con estrógenos. En un reciente trabajo, Nordin (1987) encuentra una correlación significativa entre el cociente Ca/Cr y la pérdida de densidad ósea en antebrazo de mujeres postmenopausicas, aunque de menor valor y significación que en el caso de la hidroxiprolina.

* **Fosfatasa ácida tartrato-resistente**. Es una enzima de papel químico similar a la fosfatasa alcalina, pero que actua a pH ácido. Se encuentra en los lisosomas de células de hueso, próstata, plaquetas, eritrocitos y bazo. La procedente del hueso, se origina en los osteoclastos y es resistente a tartrato y se sabe que está elevada en enfermedades con alto *turnover* óseo como el hiperparatiroidismo y el Paget (Stepan JJ, 1983). La actividad enzimática en suero se correlaciona estrechamente con el cociente hidroxiprolina/creatinina en orina (Steppan JJ, 1987), aportando sobre éste su bajo costo y fácil realización (Torres R y cols, 1991).

2.b. Marcadores de formación ósea:

* **Fosfatasa alcalina**. Es una enzima no específica del hueso. En condiciones normales contribuyen en igual medida hígado y hueso a la actividad detectada en suero, pudiéndose diferenciar la de procedencia ósea por su termolabilidad. Su función biológica no es bien conocida aún, pero parece permitir la mineralización ósea, al liberar fosfato inorgánico, el cual contribuye al precipitado de complejos calcio-fosfato en la matriz osteoide. Estimula además la mineralización al hidrolizar el pirofosfato inorgánico, que es un potente inhibidor de la formación y disolución de la hidroxiapatita (Fleisch H y cols, 1966).

Durante la infancia y primera adolescencia los niveles son unas tres veces mayores que el límite superior establecido para adultos normales. Estas alteraciones parecen reflejar variaciones simultaneas del contenido mineral del hueso (Krabbe S y cols, 1980). Entre los 30 y los 80 años se produce un aumento ligero, pero significativo, de los niveles enzimáticos, de menor magnitud en los varones que en las mujeres, en las que se hace especialmente manifiesto tras la menopausia (Crilly RG y cols, 1980). En mujeres, los niveles de fosfatasa alcalina han demostrado correlacionarse positivamente con otros marcadores bioquímicos de formación, y negativamente con la densidad mineral ósea medida en columna lumbar (Delmas PD, 1989). En osteopatías metabólicas con un elevado *turnover* óseo se encuentra elevada (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo,

Paget), así como en situaciones en las que existe un déficit de mineralización como el raquitismo y la osteomalacia.

En la osteoporosis la fosfatasa alcalina suele ser normal, encontrándose, en ocasiones, moderadas elevaciones en relación con fracturas vertebrales recientes (Hunsberger A, 1932). En general y, de acuerdo con Delmas (1988), podemos afirmar que la actividad de fosfatasa alcalina sérica total es un marcador válido del nivel de formación ósea, en condiciones de aumentos espectaculares del *turnover* óseo, como es el caso del Paget, pero no es un marcador sensible en la osteoporosis primaria, en la que la actividad remodelaradora ósea oscila dentro de unos límites estrechos. Para intentar mejorar la sensibilidad de la prueba, se ha recurrido a determinar la fosfatasa alcalina ósea, lo cual requiere de técnicas laboriosas, sin que, en el momento presente, se halla establecido su utilidad (Marcus R, 1989).

* Osteocalcina (BGP). Es la principal proteina no colágena sisntetizada por los osteoblastos. Posee un peso molecular de 5.800 daltons y su síntesis está regulada por la $1,25(OH)_2D$. La secuencia de aminoácidos establecida para diversas especies incluye la presencia de tres residuos de ácido gammacarboxiglutámico (Poser JW, 1980), aminoácido fijador de calcio, resultado de la carboxilación postraslacional de ácido glutámico en presencia de vitamina K. La mayor parte de la proteina sintetizada se fija a la matriz ósea, aunque un pequeño porcentaje pasa a sangre circulante donde sus

concentraciones son un reflejo de la actividad osteoblástica. Para su determinación hay que tener en cuenta que, aunque la actividad se mantiene relativamente estable en muestras congeladas, se ve muy reducida por descongelaciones sucesivas (Gundberg CM y cols, 1985)

Los niveles de BGP circulante se correlacionan bien con el *turnover* óseo, de tal forma que se encuentran elevados en el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo y enfermedad de Paget, mientras que en el hipoparatiroidismo están descendidos (Price PA, 1980). Con el envejecimiento tiende a aumentar la concentración sérica de BGP (Delmas PD, 1983), correlacionándose con la pérdida de masa ósea medida en columna lumbar y radio, y también con los valores de fosfatasa alcalina e hidroxiprolina urinaria. En la menopausia aumenta, sobre todo si es secundaria a procedimiento quirúrgico (Fogelman I, 1984), normalizándose los valores con tratamiento estrogénico (Stock JL, 1985).

En estudios histomorfométricos se ha comprobado la correlación positiva de los niveles de BGP con todos los parámetros que miden formación ósea (Brown JP, 1984), siendo los valores más elevados en los pacientes con alto *turnover*.

En pacientes tratados con corticoides se produce una disminución de la BGP que guarda relación con la dosis diaria de prednisona, pero no con la dosis acumulada anterior (Delmas PD, 1989).

De entre los marcadores de formación ósea, hoy día utilizados, la BGP es el más satisfactorio, por ser específico

de los osteoblastos, encontrarse en suero y matriz ósea y no correlacionarse con la resorción, lo que sugiere su escisón en fragmentos no inmunorreactivos durante la misma (Delmas PD, 1989).

B. OBJETIVOS

1. Contrastar la información de las tradicionales medidas de masa ósea mediante radiogrametría, con la absorciometría dual de Rx (DEXA), así como analizar la relación existente entre la masa ósea de diferentes regiones de fémur proximal entre sí y con columna lumbar.

2. Analizar la influencia de la edad, sexo, parámetros antropométricos y perfil hormonal, en la masa ósea de una población de adultos jóvenes.

3. Estudiar la influencia del tabaquismo sobre la masa ósea en esta población.

4. Investigar las posibles alteraciones en el metabolismo mineral y perfil hormonal asociadas al consumo de tabaco.

C. SUJETOS Y METODOS

C. I. SUJETOS.

Se han estudiado 158 sujetos con edades comprendidas entre 20 y 45 años, distribuidos en los siguientes grupos:

1. **Varones (V).** Integrado por 57 individuos con edades medias de 28.3 ± 6.9 años, distribuidos, a su vez, en dos subgrupos:

   VF. varones fumadores (n=31) (tabla IV) y

   VNF. varones no fumadores (n=26) (tabla V).

2. **Mujeres (M).** Constituido por 101 casos con una edad media de 28.2 ± 6.9 años, igualmente distribuidos en dos subgrupos:

   MF. mujeres fumadoras (n=47) (tabla VI)

   MNF. mujeres no fumadoras (MNF) (n=54) (tabla VII).

Todos ellos se ofrecieron de forma voluntaria para participar en el estudio, siendo, en su mayor parte, Trabajadores del Hospital Universitario, Estudiantes de la Facultad de Medicina y Escuela Universitaria de Enfermería de Granada. Ninguno de ellos tomaba, ni había tomado en los 6 meses previos, ningún tratamiento que pudiese producir alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico y/o la masa ósea. Igualmente no existía, en ningún caso, histora clínica compatible con enfermedad capaz de actuar en dicho sentido. Las mujeres eran, todas ellas, premenopausicas y no presentaban alteraciones menstruales significativas. Todos los sujetos seguían hábitos dietéticos normales con una ingesta de calcio de, al menos, 500 mg diarios y una ingesta de alcohol inferior a 40 gr/dia.

A todos los participantes se les informó de la naturaleza del estudio, dando su consentimiento expreso para proceder al mismo. El protocolo aplicado en todos los casos incluía:

- datos de filiación,
- valoración antropométrica,
- registro de la existencia o no de hábito tabáquico y gradación del mismo, según fumaran menos o más de 20 cigarrillos/dia,
- cuantificación de la masa ósea mediante absorciometría de Rx y doble energía (DEXA) en columna lumbar, vértebras L2, L3 y L4 (L2-L4), y en cuatro regiones de cadera: cuello de fémur (c), trocanter (tr), región intertrocantérea (r int) y triángulo de Ward (t W).

En una subpoblación de la muestra global, 32 varones (15 fumadores y 17 no fumadores), y 31 mujeres (16 fumadoras y 15 no fumadoras), se realizó valoración bioquímico-hormonal de parámetros relacionados con el metabolismo mineral, que a continuación describiremos, así como estudio de la masa ósea mediante radiogrametría.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo utilizando periodicas revisiones de las bases de datos MEDLINE y EMBASE mediante modernos sistemas de teledocumentación.

C.II. METODOS.

1. Protocolo de recogida de muestras y parámetros determinados.

Los sujetos a los que se les aplicó el protocolo de valoración bioquímica fueron instruidos para realizar una dieta con contenido de calcio entre 800 y 1000 mg/d y fósforo de 1000 mg/d, desde los tres días antes del comienzo de las pruebas, que siguieron la siguiente secuencia:

1er DIA:

- Extracción de sangre en ayunas para determinación de calcio (Ca_m), fósforo (P_m), creatinina (Cr), fosfatasa alcalina (F alc), proteinas totales, estradiol (E_2), testosterona (T), globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), progesterona (P) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-s).

- Recolección de orina de 24 horas para determinación de calcio (CA_o), fosforo (P_o) y creatinina (Cr_o).

2º DIA:

- Extracción de sangre en ayunas para determinación de calcio, fósforo, creatinina, parathormona (PTH), calcitonina (CT) y osteocalcina (BGP).

- Recolección de orina de 24 horas para determinación de calcio, fósforo, creatinina e hidroxiprolina (OHPr).

3er DIA:

- Extracción de sangre en ayunas para determinación de calcio y fósforo.

- Recogida de orina de ayunas para determinación de calcio, fósforo y creatinina.

Para las extracciones de sangre, que en las mujeres se hicieron en fase folicular del ciclo menstrual (días 5º - 7º tras el inicio de la menstruación), se utilizó una jeringa de 20 cc con la que se obtuvieron 15 ml de sangre, que posteriormente se repartieron en partes alicuotas, en dos tubos y se mantuvieron a temperatura ambiente hasta que se produjo la retracción del coagulo, tras lo cual se centrifugaron los tubos a 3000 rpm durante 10 minutos, separándose posteriormente el suero obtenido, que se congeló hata la realización de las determinaciones correspondientes.

Se practicó, igualmente, **radiografía** de mano derecha para cálculo de la anchura cortical combinada (ACC) en primer metacarpiano, y **osteodensitometría**, mediante DEXA, en columna y cadera.

Para la realización de los ulteriores cálculos estadísticos se utilizó el valor medio de las determinaciones de calcio, calciuria, fósforo, fosfaturia y creatinina.

En base a todos estos datos se elaboró un protocolo que incluye 38 variables y en el que se recogen, aparte del sexo y

la edad, datos antropométricos, hormonales, bioquímicos, radiológicos, densitométricos y los referentes al número de cigarrillos consumidos al día, que se relacionan a continuación:

1. Sexo.
2. Edad.
3. Peso.
4. Talla.
5. Indice de masa corporal (IMC).
6. Número de cigarrillos por dia.
7. Calcemia (Ca_s).
8. Calcemia corregida (Ca_c).
9. Creatininemia.
10. Calciuria de 24 horas (Ca_o).
11. Cociente calcio/creatinina en orina de ayunas (Ca/Cr_o).
12. Fosforemia (P_s).
13. Fosfaturia de 24 horas (P_o).
14. Reabsorción tubular de fosfato (RTP).
15. Umbral renal de fosfatos (TmP/GFR).
16. Fosfatasa alcalina (F alc).
17. Hidroxiprolinuria de 24 horas (HOPr o).
18. Cociente hidroxiprolina/creatinina (HOPr/Cr).
19. Calcitonina (CTi).
20. Paratormona (PTH).
21. Osteocalcina (BGP).
22. Testosterona (T).

23. Estradiol (E_2).

24. Globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG).

25. Indice de testosterona libre (iTl).

26. Indice de estradiol libre (iE_2l).

27. Dehidoepiandrosterona sulfato (DHEA-s).

28. Progesterona (P).

29. Cortisol (cort).

30. Anchura cortical combinada (ACC).

31. Porcentaje de area cortical (%CA).

32. Densidad mineral ósea en cuello de fémur (DMO-c).

33. Densidad mineral ósea en trocanter (DMO-tr).

34. Densidad mineral ósea en reg. intertrocantérea (DMO-r int).

35. Densidad mineral ósea en triángulo de Ward (DMO-t W).

38. Densidad mineral ósea en columna (DMO col).

Los diferentes índices se calcularon de acuerdo con las fórmulas que siguen:

*** Indice de masa corporal (IMC) (Tanner JM y Whitehouse RH, 1973):**

$$IMC = \frac{\text{peso (Kg)}}{\text{talla}^2\ (m^2)}$$

*** Calcio corregido (Cac):** (Parffit AM, 1974)

$$\text{Cac (mg/dl)} = \frac{\text{calcio determinado (mg/dl)}}{0.55 + \text{proteinas totales (gr/dl)}/16}$$

* **Reabsorción tubular de fosfato (RTP):** (Nordn BEC, 1960)

RTP = 100 x (1- Cs xPo/CoxPs)

Crs = creatinina sérica (mg/dl)

Cro = creatinina en orina (mg/dl)

Po = fosfato en orina (mg/dl)

Ps = fosfato sérico (mg/dl)

Valores normales situados entre el 85 y el 95%.

* **Umbral renal de fosfatos (TmP / GFR):** (Walton RJ y Bijvoet OLM, 1975)

Se calculó según el normograma propuesto por Walton y Bijvoet en 1975, que considera los valores de fósforo sérico y la reabsorción tubular de fosfato. Los valores de referencia para adultos normales se situan entre 2.5 y 4.2 mg/100 ml de filtrado glomerular.

* **Indice de estradiol libe (iE_2l):** (Belgorosky A y cols, 1987)

$iE_2l = E_2 \times 100 / SHBG$

E_2 : estradiol (pg/ml)

SHBG: globulina transport. de esteroides sexuales (nmol/l)

* **Indice de testosterona libre (iTl):** (Belgorosky A y cols, 1987)

iTl = T x 100 / SHBG

T : Testosterona (ng/ml)

SHBG : globulina transport. de esteroides sexuales (nmol/l)

* **Anchura cortical combinada (ACC)** (Virtama P y Helela T, 1960; Barnett E y Nordin BEC, 1960)

$ACC = c_1 + c_2$

c_1 : anchura de una cortical

c_2 : anchura de la otra cortical

* **Porcentaje de area cortical** (%AC) (Meema S y Meema HE, 1976)

$\%CA = A^2 - m^2 \times 100 / A^2$

A : anchura total del segundo metacarpiano

m : anchura de la medular del segundo metacarpiano

En las tablas que siguen, IV, V, VIa, VIb, VIIa y VIIb, se reogen los datos relativos a edad, peso, talla, IMC y consumo de cigarrillos de los sujetos includos en el estudio.

VARONES FUMADORES (VF)

Caso nº	Edad años	Peso Kg	Talla cm	I.M.C. Kg/m²	Tabaco cig/día
1	27	73	171	24.96	15
2	32	90	181	27.47	20
3	25	80	174	26.42	25
4	43	80	170	27.68	30
5	24	96	187	27.45	10
6	27	73	172	24.68	8
7	30	79	183	23.59	50
8	28	70	176	22.60	8
9	32	83	178	26.20	15
10	27	102	177	32.56	8
11	28	62	171	21.20	9
12	28	70	175	22.86	20
13	21	70	175	22.86	20
14	42	81	167	29.04	20
15	40	78	172	26.37	20
16	20	67	180	20.68	10
17	23	64	182	19.13	10
18	23	74	180	22.84	25
19	23	75	174	24.77	15
20	34	55	167	19.72	15
21	24	88	176	28.41	15
22	21	68	175	22.20	25
23	21	80	179	24.29	10
24	32	80	181	24.41	10
25	40	76	163	28.60	15
26	40	76	167	27.25	15
27	25	68	166	24.67	25
28	31	71	171	24.28	10
29	22	74	186	21.39	15
30	37	64	168	24.50	15
31	20	65	163	24.46	15
Media	29	75	174	24.76	17.6
DE	6.9	9.9	6.4	2.98	8.3

I.M.C.: Indice de masa corporal; cig/día: cigarrillos por día.

TABLA IV

VARONES NO FUMADORES (VNF)

Caso nº	Edad años	Peso Kg	Talla cm	I.M.C. Kg/m²	Tabaco cig/día
32	25	70	178	22.09	0
33	25	88	187	25.17	0
34	27	64	169	22.41	0
35	27	65	177	20.75	0
36	31	60	178	18.94	0
37	26	71	179	22.16	0
38	22	66	177	21.07	0
39	22	58	167	20.80	0
40	30	75	178	23.67	0
41	24	90	184	26.58	0
42	22	79	187	22.59	0
43	45	90	175	29.39	0
44	27	82	173	27.40	0
45	27	68	167	24.38	0
46	22	66	173	22.05	0
47	42	90	170	31.14	0
48	33	85	173	22.40	0
49	38	73	168	25.86	0
50	22	60	176	19.37	0
51	36	62	162	23.62	0
52	22	75	178	23.67	0
53	20	65	172	21.97	0
54	20	61	179	19.04	0
55	32	75	169	26.25	0
56	35	83	175	29.41	0
57	20	85	192	23.06	0
Media	28	73	176	23.66	
DE	6.9	10.5	6.9	3.22	

I.M.C.: Indice de masa corporal; cig/día: cigarrillos por día.

TABLA V

MUJERES FUMADORAS (MF) (I)

Caso nº	Edad años	Peso Kg	Talla cm	I.M.C. Kg/m²	Tabaco cig/día
58	27	52	162	19.62	10
59	39	52	154	21.93	10
60	34	59	167	21.16	30
61	26	55	153	23.50	30
62	29	62	166	22.55	25
63	24	72	167	25.82	10
64	33	54	151	23.46	20
65	36	54	163	20.14	20
66	20	55	155	22.89	15
67	29	52	161	20.06	10
68	28	60	168	21.26	10
69	36	58	160	22.66	16
70	39	56	150	24.89	15
71	38	48	148	21.91	15
72	27	49	159	19.38	10
73	33	68	165	24.98	15
74	34	55	159	21.65	20
75	20	60	164	22.30	10
76	37	53	154	22.35	25
77	28	56	170	19.37	25
78	21	59	165	21.67	10
79	22	53	167	19.00	10
80	28	61	165	22.40	20
81	35	56	160	21.48	25

I.M.C.: Indice de masa corporal; cig/día: cigarrillos por día.

TABLA VIa

MUJERES FUMADORAS (MF) (II)

Caso nº	Edad años	Peso Kg	Talla cm	I.M.C. Kg/m²	Tabaco cig/día
82	22	51	157	20.69	10
83	26	52	163	19.57	20
84	34	64	164	24.28	15
85	23	68	160	26.56	15
86	40	65	168	23.30	25
87	20	63	172	21.29	10
88	21	64	169	22.23	15
89	20	50	159	19.97	25
90	20	55	163	20.70	15
91	29	54	164	20.07	15
92	28	47	152	20.34	20
93	20	54	159	21.36	10
94	30	61	173	20.38	15
95	21	63	165	23.14	10
96	34	53	160	20.70	15
97	21	60	163	22.58	15
98	32	56	161	21.06	10
99	27	56	162	21.34	25
100	26	54	152	23.37	15
101	33	61	162	23.24	25
102	24	51	159	20.17	15
103	22	67	172	22.65	15
104	30	48	156	19.72	10
Media*	28	57	161	21.81	
DE*	6.2	5.9	6.0	1.76	

I.M.C.: Indice de masa corporal; cig/día: cigarrillos por día.

* referido al total de las mujeres fumadoras

TABLA VI b

MUJERES NO FUMADORES (MNF) (I)

Caso nº	Edad años	Peso Kg	Talla cm	I.M.C. Kg/m²	Tabaco cig/día
105	36	81	163	30.49	0
106	26	64	162	24.39	0
107	23	46	158	18.63	0
108	43	70	155	28.93	0
109	22	46	160	17.97	0
110	23	62	178	19.57	0
111	44	82	148	36.96	0
112	30	48	153	20.50	0
113	28	56	161	21.60	0
114	26	50	164	18.59	0
115	33	70	170	24.22	0
116	21	49	161	18.90	0
117	28	65	148	29.67	0
118	34	54	155	22.48	0
119	45	57	150	25.33	0
120	35	65	172	21.97	0
121	32	58	161	22.38	0
122	45	65	157	26.37	0
123	24	56	163	21.07	0
124	22	60	173	20.05	0
125	20	48	160	18.75	0
126	33	51	163	19.19	0
127	40	59	157	23.93	0
128	21	60	157	24.34	0
129	24	56	169	19.60	0
130	21	61	168	21.61	0
131	23	53	161	20.41	0
132	20	57	169	19.95	0

I.M.C.: Indice de masa corporal; cig/día: cigarrillos por día.

TABLA VIIa

MUJERES NO FUMADORES (MNF) (II)

Caso nº	Edad años	Peso Kg	Talla cm	I.M.C. Kg/m²	Tabaco cig/día
133	24	64	170	22.40	0
134	20	62	178	19.57	0
135	35	60	155	24.97	0
136	24	48	151	20.83	0
137	22	69	173	23.05	0
138	24	58	160	22.66	0
139	30	60	168	21.26	0
140	24	55	159	21.76	0
141	21	54	165	19.83	0
142	22	56	170	19.38	0
143	36	76	160	29.69	0
144	31	59	161	22.76	0
145	31	48	153	20.29	0
146	42	61	162	23.24	0
147	32	44	160	17.19	0
148	35	70	170	24.22	0
149	20	56	165	20.57	0
150	23	55	166	20.00	0
151	36	49	147	22.67	0
152	28	57	159	22.54	0
153	20	58	169	20.31	0
154	22	67	165	24.61	0
155	22	75	165	27.56	0
156	39	62	160	24.41	0
157	21	69	165	25.34	0
158	21	58	164	21.38	0
Media*	28	59	162	22.59	
DE*	7.5	8.6	7.1	3.67	

I.M.C.: Indice de masa corporal; cig/día: cigarrillos por día.
* referido al total de las mujeres no fumadoras

TABLA VIIb

2. Técnicas de estudio.

2.1. METODOS ENZIMATICOS Y COLORIMETRICOS

a. **Calcio total en suero y orina** : Su determinación se basa en un metódo complexofluorométrico (Diehl H y Ellingbol J, 1956). El complejo formado por la calceina, un derivado de la fluoresceina, y el calcio, es fluorescente. Posteriormente se titula con EGTA, un quelante del calcio, hasta el nivel mínimo de fuorescencia inherente a la calceina. En orina el procedimiento es similar llevando previamene la muestra a pH 5-6. El equipo utilizado es el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH.* Los valores de referencia del laboratorio se encuentran entre 8.1 y 10.4 mg/dl.

b. **Fósforo inorgánico en suero y orina** : Cuantificado con el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH.* El fundamento de la determinación es un método colorimétrico basado en que, en medio ácido, el fosfato inorgánico, previa desproteinización con ácido tricloroacético, forma un complejo de fosfomolibdato de amonio (Zilversmit DB, 1950). El rango normal en suero es de 2.7-4.5 mg/dl.

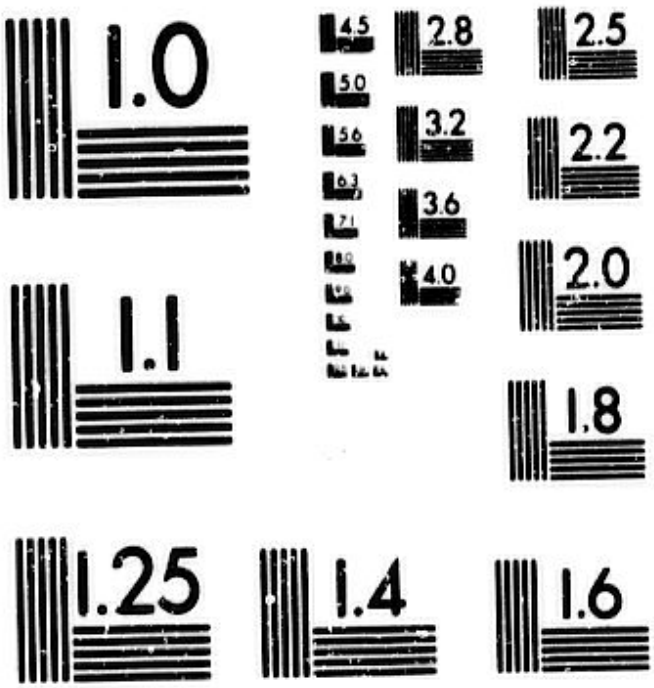
c. **Magnesio en suero y orina** : Se realizó mediante el método colorimétrico del amarillo titán (Alcock NW y Mc Intyre I, 1960). Previa desproteinización con ácido tricloroacético, en medio alcalino, se determina el complejo formado por partículas coloidales de hidróxido de magnesio, mantenidas en solución con alcohol polivinílico mediante el colorante

amarillo titán. Se utilizó el equipo *Spectronic 70* de *Baush and Lomb*. Los valores de referencia oscilan entre 1.8 y 3 mg/dl.

d. **Creatinina en suero y orina** : Se aplicó un método de determinación cinética (25.6 seg), que emplea reactivo de Jaffé modificado (complejo de picrato alcalino de creatinina) (Larsen K, 1972). El equipo utilizado fué el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH*. El rango de normalidad del laboratorio oscila entre 0.6 y 1.1 mg/dl en varones, y 0.5 y 0.9 mg/dl en mujeres.

e. **Proteínas totales** : Se determinaron por el método de Biuret (Weichselbaum CT, 1946). Las sustancias con un mínimo de dos uniones peptídicas y sales de cobre rinden, en solución alcalina, un complejo de iones cobre-II con 4 átomos de nitrógeno peptídico de absorbancia máxima para las proteínas de 456 nm. El analizador utilizado fue el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GrbH*. Los valores normales se situan entre 6.6 y 8.7 gr/dl.

f. **Actividad de fosfatasa alcalina** : Se utilizó el método cinético-colorimétrico basado en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato, catalizada por la fosfatasa alcalina en medio alcalino (Bessey OA y cols, 1946). Como analizador se usó el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH*. Los valores de referencia se situan entre 100 y 280 UI/l.



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

amarillo titán. Se utilizó el equipo *Spectronic 70* de *Baush and Lomb*. Los valores de referencia oscilan entre 1.8 y 3 mg/dl.

d. **Creatinina en suero y orina** : Se aplicó un método de determinación cinética (25.6 seg), que emplea reactivo de Jaffé modificado (complejo de picrato alcalino de creatinina) (Larsen K, 1972). El equipo utilizado fué el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH*. El rango de normalidad del laboratorio oscila entre 0.6 y 1.1 mg/dl en varones, y 0.5 y 0.9 mg/dl en mujeres.

e. **Proteínas totales** : Se determinaron por el método de Biuret (Weichselbaum CT, 1946). Las sustancias con un mínimo de dos uniones peptídicas y sales de cobre rinden, en solución alcalina, un complejo de iones cobre-II con 4 átomos de nitrógeno peptídico de absorbancia máxima para las proteínas de 456 nm. El analizador utilizado fue el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH*. Los valores normales se situan entre 6.6 y 8.7 gr/dl.

f. **Actividad de fosfatasa alcalina** : Se utilizó el método cinético-colorimétrico basado en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato, catalizada por la fosfatasa alcalina en medio alcalino (Bessey OA y cols, 1946). Como analizador se usó el autoanalizador *Hitachi 704 Boehringer Manheim GmbH*. Los valores de referencia se situan entre 100 y 280 UI/l.

g. **Hidroxiprolina en orina** : Fue determinada en el Departamento de Medicina Legal (Prof. Villanueva), mediante el kit comercial *Hypronosticon* suministrado por *Organon Teknika*. La hidroxiprolina, que se presenta en la orina mayoritariamente unida a péptidos, se fija en una resina intercambiadora de cationes fuertemente ácida. A continuación se hidrolizan los péptidos de la resina, elevando la temperatura, durante unas 16 horas aproximadamente, a 100°C. Despues de la elución de la hidroxiprolina liberada de la resina, se oxida el aminoácido hasta obtener un derivado pirrólico, que se colorea con el reativo de Ehrlich y se determina cuantitativamente por espectrofotometría (Birkenhager JC, 1970). Los valores de referencia están comprendidos entre 6 y 322 mg/24h/m^2 para sujetos entre 22 y 65 años.

2.2. METODOS DE RADIOINMUNOANALISIS .

a. **Parathormona media-molécula** : Se determinó mediante la utilización de un kit para radioinmunoensayo suministrado por *Inmuno Nuclear Corporation (Cat. Nº 5100R. Minnesota 55082. USA)*. Esta técnica mide específicamente el fragmento de PTH humana que contiene la secuencia de aminoácidos comprendida entre 44-68, basándose en un anticuerpo sensible a dicha región (Aaron DC y cols, 1981). Valores normales entre 29 y 85 pmol/l.

b. **Calcitonina** : Se determinó mediante RIA por un *kit RIA-MAT (Mallinckrodt. B-6057 Dietzenaschz)* según un método de Rue modificado. La separación entre antígeno libre y ligado se

realiza mediante la técnica del doble anticuerpo, en presencia de polietilenglicol (Deftos LJ y cols, 1971). Los resultados estaban distribuidos en los siguientes rangos:

normal: indetectable - 0.3 ng/ml

dudoso: 0.3 - 0.5 ng/ml

patológico: mayor de 0.5 ng/ml

c. **Osteocalcina (BGP)** : Fue determinado mediante un *kit* de radioinmunoensayo suministrado por *Inmuno Nuclear Corporation (Cat. Nº 1500. Stillwater, Minnesota 55082 USA)*. En esta técnica se utiliza como estandar y trazador BGP bovina, y como antisuero anti-BGP de conejo. El antisuero anti-BGP bovino reconoce a la BGP humana de modo totalmente homólogo a la bovina (Gundberg CM, 1985). Los valores de referencia se encuentran entre 1.8 y 6.6 ng/ml.

e. **Cortisol** : Se cuantificó mediante un equipo comercial *(Clinical Assays, Cambridge MA, USA)* de radioinmunoanálisis directo en fase sólida (Hiramatsu R, 1981), con el anticuerpo ligado a las paredes del tubo. Los valores normales a las 8 horas se situan entre 7 y 29 microgramos/dl.

f. **Globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG)** : Para su cuantificación se utilizó un *kit* de ensayo radioinmunométrico suministrado por *Farmos (SF-90460 Oulunsalo, Finlandia)*. El procedimiento se basa en un radioinmunoensayo de fase líquida, no competitivo (Hammond GL, 1985). Los valores de

referencia son de 16-46 nmol/l en hombres y de 20-50 nmol/l en mujeres.

g. **Testosterona** : Para su determinación se empleó un *kit* de radioinmunoensayo directo, suministrado por *SORIN Biomédica (Saluggia, Vercelli, Italia)*, que utiliza el anticuerpo ligado a las paredes del tubo (Dufau ML, 1972). Los valores de referencia son 2,8-9,0 ng/ml en varones y 0,1-1,0 ng/ml en mujeres.

h. **Estradiol** : Se empleó un kit radioinmunoensayo directo de SORIN Biomédica (Saluggia, Vercellli, Italia)(Vidal-Puig A y cols. En prensa). Los valores de referencia son: mujeres en fase folicular 30-90 pg/ml, pico ovulatorio 130-320 pg/ml, fase lutea 70-200 pg/ml, menopausia 10-40 pg/ml, varones 10-50 pg/ml.

i. **Progesterona** : Se cuantificó mediante radioinmunoensayo directo suministrado por SORIN Biomédica (Saluggia, Vercelli, Italia) (Yuen BH, 1979) . Los valores de referencia son: mujeres en fase folicular 0.1-1.1 ng/ml, fase lutea 3-20 ng/ml, menopausia 0.1-1 ng/ml, en varones 0.1-1 ng/ml.

k. **Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-s)** : Se deteminó mediante kit de radioinmunoensayo competitivo suministrado por IMMUNOTECH S.A. (Cat nº 0729. INSERM Lyon, Francia). (Vidal-Puig y cols, en prensa). Valores de referencia: en mujeres adultas 440-3020 ng/ml, menopausia 110-612 ng/ml, en varones 1990-3340 ng/ml.

2.3. OTRAS TECNICAS

a. Radiogrametría : Se utilizó una radiografía de la mano derecha en posición palma-placa, con una distancia foco-placa de 1 metro, a 80 kv y 3-5 mAs. La medida de la cortical se hizo con una lupa calibrada, que permite mediciones de décima de milímetro, eligiendo el punto medio del segundo metacarpiano. El coeficiente de variación de éste método es de un 5-10% (Adams P y cols, 1969).

b. Osteodensitometría : La medición del contenido mineral óseo y de la densidad ósea mineral de la columna lumbar y del fémur proximal se realizó mediante absorciometría dual por Rx (DEXA) (Roos RJ y Hansoon TH, 1986), empleandose para ello el densitómetro óseo de rayos X modelo *Hologic QDR-1000™*. Este densitómetro utiliza radiografías digitales cuantitativas para medir de forma exacta y rápida el contenido mineral óseo (CMO) en gramos y la densidad mineral ósea (DMO) en gramos/cm^2, en las localizaciones mencionadas.

El densitómetro óseo de rayos X *Hologic QDR-1000™* utiliza rayos X de dos niveles de energía diferentes - 70kVP/140kVP - para representar y medir el contenido mineral del hueso. Los tejidos blandos que se encuentran en el área de examen son substraidos y sólo se miden y se representan los huesos. Con el método DEXA los tejidos blandos no ejercen un efecto sustancial sobre el cálculo de la densidad mineral ósea, por lo tanto los resultados son exactos para la mayoría de las mediciones en el

área anatómica deseada. La precisión es superior al 1% (C.V. = 1.0% con DMO = 1.0 gr/cm^2) y la resolución espacial de 1.5 mm (FWHM). En nuestro caso, realizamos mediciones en cuatro regiones diferentes de fémur proximal: cuello, trocanter, región intertrocantérea y triángulo de Ward, como se dijo, y en columna en las vértebras lumbares 2, 3 y 4. El tiempo de realización de la prueba es de 5 minutos para cada localización y la radiación a la que se expone el paciente, 2.0-5.0 mR, equivalente a la décima parte de la recibida durante la realización de una Rx de tórax.

Para estas mediciones, el sujeto permanece tumbado sobre la mesa de exploración en *decúbito supino*. En el caso de la columna, un bloque de espuma de 30 cm de altura, se coloca debajo de las pantorrillas con el fin de disminur la lordosis fisiológica lumbar. Esto permite mejorar la capacidad para individualizar las vértebras en la imagen obtenida. También disminuye la variación de la distancia de la columna a la superficie de la mesa, lo cual tiene su importancia, puesto que los resultados no son completamentente independientes de este hecho (Wahner HW y cols, 1988). Para las mediciones de cadera se utiliza un dispositivo que, situando el pie en rotación interna, con la pierna extendida, asegura una óptima angulación del fémur. En la figura 2 se representa un ejemplo de las imágenes obtenidas.

k = 1.249 d0 = 117.5(1.000)[1]

102 x 104

Hologic QDR 1000 (S/N 278)
Left Hip Version 4.03

A10188905 Wed 18 Oct 1989 13:44
Name: Norberto Ortego Centeno
Comment: Hombre control
I.D.: H 5 Sex: M
S.S.#: - - Ethnic: W
ZIPCode: Height: 178.00 cm
Scan Code: ERA Weight: 60.00 kg
BirthDate: 15 Apr 56 Age: 33
Physician: ERA

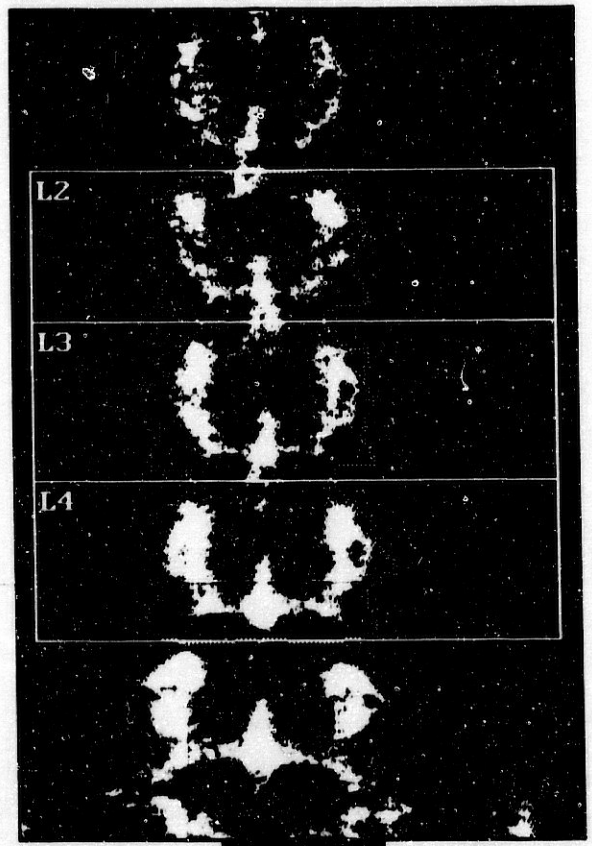
C.F. 1.005 1.047 1.000

Region	Area (cm2)	BMC (grams)	BMD (gms/cm2)
Neck	5.68	4.12	0.725
Troch	15.09	10.67	0.707
Inter	20.30	21.52	1.060
TOTAL	41.07	36.31	0.884
Ward's	1.14	0.70	0.610

Midline (90,124)-(178, 64)
Neck -49 x 16 at [23, 7]
Troch 5 x 53 at [0, 0]
Ward's -11 x 11 at [6, 3]

HOLOGIC

k = 1.230 d0 = 109.6(1.000)[1]



121 x 110

Hologic QDR 1000 (S/N 278)

A10188906 Wed 18 Oct 1989 13:54
Name: Norberto Ortego Centeno
Comment: Hombre control
I.D.: H 5 Sex: M
S.S.#: - - Ethnic: W
ZIPCode: Height: 178.00 cm
Scan Code: ERA Weight: 60.00 kg
BirthDate: 15 Apr 56 Age: 33
Physician: ERA

TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 1.005 1.047 1.000

Region	Area (cm2)	BMC (grams)	BMD (gms/cm2)
L2	14.66	14.08	0.960
L3	16.88	17.25	1.022
L4	17.75	17.99	1.014
TOTAL	49.29	49.31	1.000

HOLOGIC

2. 4. METODOS ESTADISTICOS

2.4.1. TEST DE COMPARACION DE MEDIAS

En primer lugar se aplicó, a cada una de las variables de estudio, el **test de Kolmogorov-Smirnov**, para comprobar su normalidad (Massey FJ, 1951). En este test la hipótesis nula consiste en que la variable se distribuya según una normal, y se rechaza cuando la significación de la prueba de dos colas (2-tailed p) es menor que el nivel de significación prefijado, que en nuestro caso fue $\alpha = 0.05$. La normalidad de las variables fue condicón indispensable para poder aplicar posteriormente el **test t de Student** para la comparación de medias procedentes de muestras independientes (Student, 1908). Para aquellas variables en las que no se pudo aceptar su normalidad se utilizó el **test no paramétrico de Wilcoxon** para muestras independientes (Wilconson F, 1945).

Se compararon las variables procedentes del grupo de varones fumadores con el de no fumadores y las del grupo de mujeres fumadoras con el de mujeres no fumadoras.

Igualmente, con el fin de conocer si la posible influencia del tabaquismo sobre la masa ósea depende de la cantidad de cigarrillos fumada, se agruparon a los sujetos de cada sexo en tres grupos, segun que fueran: **no fumadores, fumadores de menos de 20 cigarrillos al día y fumadores de más de 20 cigarrillos**

diarios. En todos los casos se hizo el correspondiente contraste de medias entre las mediciones de masa ósea.

2.4.2. ANALISIS DE CORRELACION SIMPLE

Se realizó un análisis de correlación simple entre las variables que representan los dos métodos de medición de masa ósea utilizados - radiogrametría y osteodensitometría -, así como entre masa ósea y variables antropométricas, hormonales y parámetros de metabolismo mineral y *turnover* óseo, en cada uno de los subgrupos en que se dividió la muestra.

El índice de correlación obtenido puede estar entre -1 y +1, y representa el grado de dependencia de la primera variable con respecto a la segunda.

Así mismo, y como complemento, se obtuvieron las ecuaciones de las correspondientes rectas de regresión cuando la correlación era de tipo lineal (Domenech JM y Riba MD, 1985), en los casos que se consideró era de interés.

Cuando las variables no seguían una distribución normal, como fue el caso del estradiol e índice de estradiol libre, en mujeres, y la testosterona e índice de testosterona libre, en varones, se procedió a la transformación logarítmica de las mismas.

El resultado de éste test se interpretó con un nivel de significación $\alpha=0.05$ ($p<0.05$).

2.4.3. ANALISIS DE LA VARIANZA DE 1 VIA (ANOVA) EN SUBGRUPOS DE VARONES Y MUJERES EN FUNCION DE LA EDAD.

Como complemento al análisis de correlación y regresión lineal simple entre edad y DMO, y para una mejor valoración de la evolución de la DMO con la edad, se realizó comparación de medias entre las diversas mediciones de masa ósea obtenidas en cuatro grupos de edades, en hombres por un lado y en mujeres por otro. El resultado del ANOVA se expresó mediante la probabilidad de la F de Snedecor que si es menor que el nivel de significación prefijado obliga a rechazar la igualdad de medias (Bishop TA y Dudowicz EJ, 1978).

El resultado del test se interpretó con un nivel de significación $\alpha=0.05$ ($p<0.05$).

2.4.4. AUTORREGRESION PASO A PASO O "STEPWISE".

Para intentar averiguar cuales de las variables estudiadas influyen con mayor fuerza en los valores de la masa ósea, tanto en varones como en mujeres, se realizó este test de regresión multiple (Granger J y Newbold P, 1977; Bisquerra R, 1989). El procedimiento *"stepwise"* sigue un proceso de selección de variables "paso a paso". En cada uno de los cuales se introduce o se elimina una variable. En el paso primero se averigua cual es la que más contribuye a la explicación de la variable dependiente, es decir, la que presenta un coeficiente de correlación más elevado con respecto a ella, pero siempre con una F de Snedecor superior a un valor determinado, que en

nuestro caso fué de 3,84, con lo que se consigue que la significación sea inferior a 0.05. La segunda variable se selecciona en base a la mayor correlación parcial de las variables que restan por entrar en la ecuación, pero siempre exigiendo que el estadístico F sea superior al valor prefijado. Es característica de este método que en cada paso se recalcula la F, pudiendo pasar que, al considerar una nueva varible, la F correspondiente a otra de las anteriormente incorporadas a la ecuación cayera por debajo de un determinado valor, que en nuestro caso se fijó igualmente en 3,84 (*F to remove*), con lo que dicha variable sale de la ecuación. Es decir, en cada caso se toma en consideración un doble aspecto: a) las variables incluidas en la ecuación deben satisfacer el criterio de permanencia para poder continuar en ella; b) las variables no incluidas deben satisfacer el criterio de selección para poder entrar.

El proceso termina cuando ninguna de las variables no incluidas satisface el criterio de selección y, al mismo tiempo, ninguna variable incluida cumple el criterio de eliminación.

El coeficiente de correlación múltiple (R múltiple) se refiere a la correlación existente entre el criterio y las variables independientes que han entrado en la ecuación.

La R al cuadrado se denomina **coeficiente de determinación**. Se puede interpretar como la proporción de la variabilidad del criterio (variable dependiente) que viene explicada por las variables independientes consideradas en la ecuación. Sabiendo

que la R puede oscilar entre 0 y 1, cuanto más alto sea el coeficiente significará que las variables independientes consideradas mejor sirven para predecir el criterio. Hay que tener en cuenta que un coeficiente igual a 0 no significa necesariamente que no existe ninguna relación entre los predictores y el criterio, sino que no hay ninguna "relación lineal".

La correlación parcial (r) se puede interpretar como la correlación entre el criterio y la variable, cuando los efectos lineales de las otras variables independientes han sido eliminados.

D. RESULTADOS

En las tablas VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIIId, IX, Xa, Xb, Xc, Xd, XI, XIIa, XIIb, XIIc, XIId, XIII, XIV, XVa, XVb, XVc, XVd, XVI y XVII se recogen los valores individuales de cada uno de los sujetos, en base a los cuales se realizaron los estudios estadísticos que posteriormente se expresan:

VARONES FUMADORES (VF)(I)

Caso nº	Ca_s mg/dl	Cac mg/dl	Ca_o mg/24h	Ca/Cr_o mg/dl	P_s mg/dl	P_o mg/24h	RTP %	TmP mg/dl
1	10.5	10.4	114	0.08	3.6	927	88	3.2
2	10.2	9.6	300	0.09	3.2	1168	81	2.6
3	9.9	10.3	303	0.06	3.4	1039	91	3.4
4	9.9	9.4	126	0.07	3.4	334	90	3.3
5	9.8	9.7	203	0.07	3.4	876	86	2.6
6	9.8	9.7	151	0.10	3.8	674	86	3.1
7	9.8	9.6	139	0.06	3.9	668	86	3.5
8	9.7	9.5	385	0.33	4.7	1301	87	4.2
9	9.7	10.1	250	0.12	3.8	835	89	3.6
10	9.7	10.0	271	0.11	3.6	1471	94	3.9
11	9.6	9.4	222	0.12	4.0	682	87	3.1
12	9.5	9.5	155	0.18	4.2	964	83	3.5
13	9.4	9.3	225	0.14	3.6	800	92	3.1
14	9.4	9.1	332	0.22	2.8	926	95	2.7
15	9.3	9.8	82	0.04	3.1	708	86	2.8
Media	9.7	9.7	212	0.11	3.6	874	86	3.3
DE	0.31	0.35	93	0.07	0.5	306	6	0.5

Ps = fósforo sérico; **Po** = fósforo en orina de 24 horas; **RTP** = reabsorción tubular de fosfatos; **TmP** = reabsorción tubular máxima de fosfatos; **Cas** = calcio sérico; **Cac** = calcio corregido; **Cao** = calcio en orina de 24 horas; **Ca/Cr_o** = cociente calcio/creatinina en orina de ayunas.

TABLA VIIIa

VARONES FUMADORES (VF)(II)

Caso nº	OHPr o mg/dl	OHPr/Cr	PTH pmol/l	BGP ng/ml	CTi ng/ml	F alc UI/l
1	2.7	0.022	63	2.3	ind.	84
2	1.7	0.022	70	0.3	0.04	191
3	2.6	0.029	65	1.2	0.03	124
4	2.8	0.033	54	2.4	ind.	184
5	0.8	0.009	83	2.6	0.03	99
6	1.8	0.023	42	3.2	ind.	126
7	1.0	0.027	57	3.2	0.07	194
8	2.7	0.030	38	5.3	ind.	180
9	2.2	0.024	96	0.5	0.03	168
10	2.9	0.015	44	3.2	ind.	180
11	2.6	0.022	50	2.7	ind.	123
12	2.1	0.022	76	2.5	0.04	169
13	0.9	0.008	58	7.4	ind.	104
14	2.0	0.020	66	1.6	ind.	223
15	.9	0.009	63	1.8	ind.	166
Media	2.6	0.023	62	2.8		155
DE	.95	0.007	16	1.9		40

OHPr o = hidroxiprolina en orina; **OHPr/Cr** = cociente hidroxiprolina/creatinina en orina; **PTH** = paratormona; **BGP** = osteocalcina; **CTi** = calcitonina inmunorreactiva; **F alc** = fosfatasa alcalina.

TABLA VIIIb

VARONES FUMADORES (VF)(III)

Caso	SHBG nmol/l	T ng/ml	iT1	E_2 pg/ml	i$E_2$1	DHEA-S ng/ml	P ng/ml	cort mg/ml
1	16.2	5.4	33.3	30.8	190	1677	0.50	15
2	6.2	2.9	46.4	30.6	489	3680	0.77	28
3	11.0	5.5	50.0	34.3	312	4956	1.30	34
4	8.6	3.2	37.2	--	--	--	--	18
5	5.0	7.7	154.0	42.2	844	3337	0.54	16
6	11.3	5.2	46.0	35.5	314	1809	0.70	23
7	21.6	5.5	25.5	28.6	132	700	0.97	24
8	37.0	6.3	17.0	28.7	78	1118	1.00	29
9	14.0	5.4	38.6	25.2	180	4688	1.00	31
10	10.0	2.5	25.0	44.0	440	1934	0.50	--
11	75.0	5.9	7.9	35.2	47	2324	0.49	17
12	58.0	6.3	11.0	34.2	59	1780	1.30	28
13	30.0	7.8	26.0	47.2	157	1973	0.73	18
14	18.0	4.2	23.3	4.4	24	1284	0.50	13
15	11.0	2.6	23.6	11.2	102	2209	0.30	5
Media	21.5	4.9	36.8	29.6	231	2354	0.73	20
DE	19.7	1.7	33.6	12.3	221	1284	0.32	8.9

SHBG = proteina ligadora de hormonas sexuales; **T** = testosterona; **iT1** = índice de testosterona libre; **E_2** = estradiol; **i$E_2$1** = índice de estradiol libre; **DHEA-S** = dehidroepiandrosterona sulfato; **P** = progesterona; **cort** = cortisol; -- = dato no recogido.

TABLA VIIIc

VARONES FUMADORES (VF)(IV)

Caso nº	%AC %	ACC mm	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
1	91.4	6.0	0.845	0.657	1.187	0.832	1.083
2	91.7	5.7	0.793	0.752	1.222	0.623	1.000
3	82.3	5.1	--	--	--	--	--
4	82.6	4.9	0.593	0.497	0.609	0.396	0.814
5	85.7	5.6	1.028	0.713	1.276	.875	1.042
6	94.5	6.5	0.848	0.703	1.093	0.781	1.078
7	81.9	5.4	--	--	--	--	--
8	89.6	6.3	0.700	0.574	0.967	0.525	0.839
9	86.1	5.9	1.128	0.893	1.498	0.914	1.186
10	91.3	5.5	--	--	--	--	--
11	86.7	5.6	--	--	--	--	--
12	91.9	6.8	0.970	0.764	1.139	0.785	1.059
13	86.4	6.0	1.070	0.892	1.310	0.954	1.130
14	77.6	4.9	--	--	--	--	--
15	84.9	5.5	--	--	--	--	--
Media*	86.8	5.7					
DE*	4.7	0.55					

* los valores correspondientes a la densidad mineral ósea se reflejan en la tabla IX.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocanterea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triangulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA VIIId

VARONES FUMADORES (VF)(V)

Caso nº	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
16	0.938	0.874	1.373	0.814	1.104
17	0.788	0.633	0.915	0.571	0.851
18	0.808	0.663	1.050	0.638	0.996
19	0.958	0.857	1.401	0.814	1.119
20	0.824	0.725	1.094	0.666	0.913
21	0.970	0.950	1.460	0.845	1.013
22	0.766	0.651	0.962	0.625	0.905
23	1.022	0.950	1.392	1.038	1.068
24	0.720	0.626	0.953	0.569	1.048
25	0.847	0.631	1.114	0.530	0.934
26	0.966	0.824	1.100	0.812	0.959
27	0.786	0.595	1.174	0.756	0.955
28	0.960	0.930	1.886	0.754	1.245
29	1.020	0.794	1.206	0.874	0.967
30	0.731	0.624	1.135	0.604	0.929
31	0.912	0.813	1.192	0.833	0.988
Media*	0.840	0.691	1.102	0.694	1.013
DE*	0.174	0.131	0.271	0.185	0.126

* valores correspondientes al total de los varones fumadores, con y sin valoración bioquímica.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocanterea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triangulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA IX

VARONES NO FUMADORES (VNF)(I)

Caso nº	Ca_s mg/dl	C ac mg/dl	Ca_o mg/24h	Ca/Cr_o mg/dl	Ps mg/dl	Po mg/24h	RTP %	TmP mg/dl
32	10.6	10.3	318	0.05	3.5	742	86	3.2
33	10.4	9.7	426	0.21	3.2	1177	86	2.8
34	10.4	9.7	184	0.13	3.1	516	88	3.1
35	10.1	9.7	108	0.6	3.0	914	89	2.9
36	10.0	9.8	132	0.14	3.5	911	90	3.4
37	10.0	9.8	176	0.12	4.0	856	91	4.0
38	10.0	9.6	337	0.12	3.7	885	87	3.3
39	10.0	9.8	126	0.07	3.2	1142	88	3.0
40	9.9	9.8	289	0.18	4.8	1265	88	3.9
41	9.9	10.1	273	0.12	3.3	1164	91	3.4
42	9.9	9.9	316	0.13	4.0	920	92	4.2
43	9.9	9.7	302	0.16	3.5	1339	82	2.9
44	9.8	9.4	204	0.03	2.8	1977	86	2.5
45	9.6	9.0	176	0.12	3.2	699	84	2.7
46	9.5	9.3	176	0.08	4.0	914	85	2.7
47	9.4	9.3	231	0.09	2.9	937	81	2.4
48	9.2	9.2	390	0.13	2.5	751	89	2.4
Media	9.9	9.7	252	0.11	3.5	946	85	3.1
DE	0.36	0.33	92	0.05	0.5	222	3.7	0.5

Cas = calcio sérico; **Cac** = calcio corregido; **Cao** = calcio en orina de 24 horas; **Ca/Cr** = cociente calcio/creatinina en orina de ayunas; **Ps** = fósforo sérico; **Po** = fósforo en orina; **RTP** = reabsorción tubular de fosfatos; **TmP** = reabsorción tubular máxima de fosfatos.

TABLA Xa

VARONES NO FUMADORES (VNF)(II)

Caso nº	OHPr o mg/dl	OHPr/Cr mg/mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml	CTi ng/ml	F alc UI/l
32	--	--	50	2.4	0.06	134
33	4.0	0.030	61	2.0	ind.	186
34	2.3	0.030	42	2.2	ind.	184
35	1.2	0.021	73	2.9	0.03	102
36	2.2	0.024	34	0.5	ind.	140
37	2.4	0.024	41	6.8	ind	140
38	2.8	0.027	39	3.6	0.06	132
39	2.2	0.019	50	6.0	0.03	164
40	1.9	0.019	55	5.2	ind	127
41	1.6	0.021	42	2.0	ind	163
42	2.5	0.035	60	2.0	0.04	151
43	2.5	0.034	57	2.2	ind.	178
44	4.9	0.049	63	0.5	0.02	110
45	2.8	0.027	40	4.4	ind.	228
46	2.7	0.034	57	2.6	ind.	118
47	1.4	0.012	47	1.4	0.06	209
48	1.8	0.021	31	2.8	ind.	138
Media	3.1	0.023	49	3.1	0.04	156
DE	1.2	0.007	11	1.7	0.01	34

OHPr o = hidroxiprolina en orina; OHPr/Cr = cociente hidroxiprolina/creatinina en orina; PTH = hormona paratiroidea; BGP = osteocalcina; CTi = calcitonina inmunorreactiva; F alc = fosfatasa alcalina; -- = dato no recogido; ind. = indetectable.

TABLA Xb

VARONES NO FUMADORES (VNF)(III)

Caso	SHBG nmol/l	T ng/ml	iTl	E_2 pg/ml	iE_2l	DHEA-S ng/ml	PRL ng/ml	P ng/ml	cort mg/ml
32	14	4.4	30.3	--	--	--	--	--	20
33	18	6.0	33.3	28.3	157	3708	7.7	0.8	21
34	16	2.2	14.1	45.0	--	--	--	--	9
35	16	5.8	36.2	23.1	144	2473	8.6	0.6	22
36	19	6.9	36.3	31.6	166	3834	11.9	1.0	16
37	38	3.5	9.2	41.1	108	3162	20.5	0.6	21
38	17	5.7	34.1	35.9	215	2039	11.9	0.8	21
39	36	8.3	23.1	70.0	194	3987	9.1	1.2	21
40	20	7.6	38.0	21.1	106	2651	12.5	0.8	24
41	10	4.8	48.0	24.2	242	4182	4.9	0.9	27
42	32	5.2	16.2	---	--	2358	5.1	0.4	8
43	13	3.3	25.4	--	--	--	--	--	16
44	12	5.3	44.2	14.8	123	1370	5.3	0.4	11
45	20	5.7	28.8	--	--	--	--	--	19
46	29	7.7	26.6	81.6	281	4416	9.6	0.5	17
47	13	2.7	20.3	--	--	--	--	--	9
48	9	4.4	49.4	--	--	--	--	--	--
Media	20	5.3	29.3	43.3	189	3281	10.2	0.96	18
DE	8.9	1.8	11.3	28.9	69	853	4.5	0.88	6

SHBG = proteína ligadora de hormonas sexuales; **T** = testosterona; **iTl** = índice de testosterona libre; **E_2** = estradiol; **iE_2l** = índice de estradiol libre; **DHEA-S** = dehidroepiandrosterona sulfato; **PRL** = prolactina; **P** = progesterona; **cort** = cortisol; -- = dato no recogido.

TABLA Xc

VARONES NO FUMADORES (VNF)(IV)

Caso nº	%AC %	ACC mm	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
32	--	--	0.819	0.754	1.074	0.589	0.862
33	75.0	5.0	0.809	0.862	1.381	0.629	1.237
34	--	--	0.910	0.780	1.102	0.815	1.148
35	85.9	5.0	0.697	0.670	1.224	0.558	0.903
36	95.3	7.2	0.725	0.707	1.060	0.610	1.000
37	--	--	0.764	0.572	0.915	0.573	1.017
38	92.4	6.3	0.857	0.824	1.212	0.770	0.878
39	92.8	6.8	0.903	0.820	1.223	0.853	0.926
40	88.9	6.0	--	--	--	--	--
41	86.8	5.6	0.945	0.896	1.422	0.801	1.126
42	84.0	4.5	0.826	0.702	1.062	0.680	0.957
43	87.9	6.2	0.907	0.808	1.236	0.683	1.163
44	88.6	5.2	0.937	0.685	1.270	0.785	1.044
45	83.8	5.2	--	--	--	--	--
46	96.9	6.0	--	--	--	--	--
47	--	--	0.823	0.750	1.146	0.670	1.010
48	--	--	0.849	0.740	0.849	0.467	0.884
Media*	89.9	5.3					
DE*	3.3	0.7					

* los valores correspondientes a la densidad mineral ósea se reflejan en la tabla XI.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocanterea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triangulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4); -- = dato no recogido.

TABLA Xd

VARONES NO FUMADORES (VNF)(V)

Caso nº	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
49	0.923	0.711	1.319	0.798	0.998
50	0.791	0.733	1.121	0.698	0.962
51	--	--	--	--	0.915
52	--	--	--	--	1.379
53	0.993	0.816	1.222	0.898	1.165
54	0.848	0.999	1.168	0.746	0.995
55	1.148	1.007	1.440	1.065	1.367
56	0.936	0.863	1.164	0.817	0.953
57	1.106	0.886	1.356	1.092	1.218
Media*	0.819	0.720	1.108	0.716	1.021
DE*	0.139	0.133	0.166	0.144	0.093

* valores correspondientes al total de los varones fumadores, con y sin valoración bioquímica.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocanterea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triángulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4); -- = dato no recogido.

TABLA XI

MUJERES FUMADORAS (MF)(I)

Caso nº	Cas mg/dl	C ac mg/dl	Cao mg/24h	Ca/Cr	Ps mg/dl	Po mg/24h	RTP %	TMP mg/dl
58	10.2	9.9	63	0.37	3.3	590	86	3.0
59	10.0	9.8	291	0.39	3.6	1831	88	3.3
60	9.9	9.9	287	0.26	4.2	1388	82	3.6
61	9.9	9.6	108	0.08	4.4	1048	82	3.2
62	9.9	9.2	294	0.10	4.1	693	90	4.0
63	9.8	9.6	125	--	4.4	260	90	4.3
64	9.8	9.6	94	0.05	3.9	477	92	4.0
65	9.5	9.4	179	0.10	3.7	610	89	3.5
66	9.5	9.5	92	0.05	3.6	864	87	3.2
67	9.4	8.9	101	0.13	3.4	480	92	3.5
68	9.3	9.5	132	0.05	3.9	544	91	3.6
69	9.3	9.5	201	0.10	3.8	1079	93	3.9
70	9.3	9.3	147	0.16	2.7	757	87	2.5
71	9.2	9.0	80	0.26	3.9	447	88	3.6
72	9.1	9.0	237	0.07	4.1	763	85	3.8
73	9.0	9.3	156	0.03	3.7	541	91	3.7
Media	9.6	9.4	164	0.15	3.8	747	87	3.6
DE	0.36	0.30	76	0.11	0.5	400	4.5	0.6

Cas = calcio sérico; Cac = calcio corregido; Cao = calcio en orina de 24 horas; Ca/Cr = cociente calcio/creatinina en orina de ayunas; Ps = fósforo sérico; Po = fósforo en orina de 24 horas; RTP = reabsorción tubular de fosfatos; TMP reabsorción tubular máxima de fosfatos; --- = dato no recogido.

TABLA XIIa

MUJERES FUMADORAS (MF) (II)

Caso nº	$OHPr_o$ mg/dl	OHPr/Cr mg/mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml	CTi ng/ml	F alc UI/l
58	2.0	0.060	44	0.3	ind.	130
59	2.1	0.032	40	4.3	ind.	122
60	2.4	0.024	45	1.5	0.02	166
61	2.9	0.064	55	4.9	0.03	99
62	1.3	0.019	53	1.5	ind.	--
63	4.2	0.033	45	3.6	0.04	194
64	1.7	0.022	75	3.7	0.09	156
65	2.7	0.029	52	0.3	ind.	153
66	0.7	0.010	55	4.0	ind.	132
67	0.9	0.022	51	4.5	0.04	93
68	2.5	0.035	49	4.5	ind.	118
69	1.7	0.024	--	2.9	ind.	118
70	2.8	0.035	62	2.9	0.06	108
71	3.4	0.037	40	3.0	ind.	95
72	2.9	0.041	40	3.5	ind.	90
73	2.0	0.022	51	6.1	0.03	153
Media	3.4	0.031	51	3.3	0.04	129
DE	2.9	0.013	9	1.6	0.01	30

$OHPr_o$ = hidroxiprolina en orina; OHPr/Cr = cociente hidroxiprolina/ creatinina en orina; PTH = hormona paratiroidea; BGP = osteocalcina; CTi = calcitonina inmunorreactiva; F alc = fosfatasa alcalina; -- = dato no recogido.

TABLA XIIb

MUJERES FUMADORAS (MF)(III)

Caso	SHBG nmol/l	T ng/ml	iT1	E_2 pg/ml	i$E_2$1	DHEA-S ng/ml	PRL ng/ml	P ng/ml	cort mg/ml
58	23	0.38	1.60	43	180	1010	7.5	0.35	19
59	45	0.20	0.44	110	244	2517	19.3	0.63	21
60	38	0.30	0.79	56	148	1638	2.8	0.51	12
61	62	0.60	0.97	48	78	2731	18.7	0.87	29
62	44	0.60	1.36	27	64	2429	12.1	0.82	21
63	92	0.39	0.42	79	86	1305	24.6	0.46	13
64	97	0.40	0.41	41	42	767	16.9	0.90	20
65	45	0.40	0.89	85	189	1637	2.4	0.45	17
66	35	0.60	1.71	55	157	1870	8.3	0.50	21
67	59	0.30	0.51	94	159	1324	54.3	0.54	17
68	130	0.49	0.38	46	35	1291	35.1	1.10	--
69	37	0.20	0.54	27	73	1992	12.3	0.45	16
70	67	0.40	0.60	134	200	1546	6.6	0.50	14
71	43	0.50	1.17	47	110	675	31.9	0.49	29
72	110	0.20	0.18	92	84	1062	8.7	0.45	18
73	--	0.40	--	53	--	1899	22.9	0.70	17
Media	89	0.43	0.81	65	123	1663	19.0	0.68	19
DE	102	0.18	0.56	35	87	636	14.2	0.35	5

SHBG = proteína ligadora de hormonas sexuales; **T** = testosterona; **iT1** = índice de testosterona libre; **E_2** = estradiol; **i$E_2$1** = índice de estradiol libre; **DHEA-S** = dehidroepiandrosterona sulfato; **PRL** = prolactina; **P** = progesterona; **cort** = cortisol; -- = dato no recogido.

TABLA XIIc

MUJERES FUMADORAS (MF)(IV)

Caso nº	%AC %	ACC mm	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
58	91.7	5.7	--	--	--	--	--
59	79.3	3.6	0.747	0.593	0.924	0.588	1.128
60	91.7	5.7	0.768	0.730	1.082	0.588	1.081
61	85.6	5.4	0.745	0.764	1.127	0.741	1.000
62	88.8	5.4	--	--	--	--	--
63	--	--	0.793	0.675	1.059	0.655	1.000
64	87.2	5.5	0.683	0.562	0.918	0.504	0.914
65	78.6	4.3	--	--	--	--	--
66	95.4	7.0	0.901	0.730	1.189	0.789	1.043
67	89.8	5.1	0.707	0.585	0.928	0.634	0.799
68	87.6	5.8	0.743	0.599	0.999	0.618	0.945
69	92.9	6.6	0.905	0.752	1.089	0.692	1.108
70	92.3	5.2	0.740	0.637	1.003	0.568	0.968
71	87.9	4.5	0.679	0.581	0.942	0.576	0.874
72	87.9	4.5	0.696	0.685	0.935	0.565	0.984
73	89.8	5.1	1.060	0.872	1.394	0.982	1.162
Media*	88.8	5.4					
DE*	4.8	1.0					

* los valores correspondientes a la densidad mineral ósea se reflejan en la tabla XIV.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocantérea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triángulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA XIId

MUJERES FUMADORAS (MF)(V)

Caso nº	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
74	0.727	0.494	0.885	0.502	0.937
75	0.864	0.904	1.183	0.835	1.055
76	0.811	0.657	1.002	0.667	1.184
77	0.960	0.709	1.167	0.862	1.155
78	1.140	0.893	1.417	0.868	1.076
79	0.745	0.691	1.046	0.605	0.912
80	0.762	0.703	1.036	0.661	1.016
81	0.757	0.715	0.908	0.626	1.113
82	0.760	0.698	0.994	0.689	0.951
83	0.740	0.567	0.949	0.652	0.960
84	0.681	0.567	0.943	0.573	0.871
85	0.987	0.785	1.331	0.820	1.220
86	0.784	0.614	1.127	0.593	1.148
87	1.077	0.972	1.412	0.927	1.304
88	0.759	0.657	1.051	0.661	1.091
89	0.763	0.610	0.937	0.714	1.028
90	0.667	0.558	0.856	0.579	0.879
Media*					
DE*					

* los valores correspondientes se reflejan en la tabla XIV.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocantérea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triangulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA XIII

MUJERES FUMADORAS (MF)(VI)

Caso nº	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
91	0.673	0.613	0.942	0.523	0.913
92	0.762	0.679	1.026	0.643	1.064
93	0.911	0.746	1.151	0.849	1.096
94	0.684	0.641	0.943	0.561	0.974
95	0.701	0.653	1.077	0.616	1.056
96	0.725	0.615	0.876	0.594	0.930
97	0.759	0.689	1.019	0.712	1.019
98	0.851	0.651	0.969	0.699	0.929
99	0.25	0.615	0.876	0.594	0.930
100	0.836	0.600	1.053	0.642	0.966
101	0.803	0.784	1.138	0.678	1.070
102	0.722	0.631	0.948	0.621	1.030
103	0.951	0.759	1.326	0.747	1.195
104	0.853	0.671	1.070	0.685	1.021
Media*	0.793	0.675	1.057	0.656	1.002
DE*	0.118	0.092	0.144	0.126	0.104

* valores correspondientes al total de las mujeres fumadoras, con y sin valoración bioquímica.

DMO c = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr= densidad mineral ósea en trocanter; DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocantérea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triángulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA XIV

MUJERES NO FUMADORAS (MNF)(I)

Caso nº	Ca_s mg/dl	Ca_c mg/dl	Ca_o mg/24h	Ca/Cr_o	Ps mg/dl	Po mg/24h	RTP %	TMP mg/dl
105	10.1	9.4	43	0.09	3.6	636	78	2.8
106	10.0	9.5	198	0.18	4.6	520	92	4.4
107	10.0	9.3	117	0.05	3.2	394	93	3.4
108	9.9	9.4	205	0.34	3.1	252	92	3.3
109	9.8	9.7	210	0.06	3.1	377	87	3.8
110	9.7	9.2	256	0.12	3.3	1045	87	3.0
111	9.7	9.8	168	0.17	2.9	673	89	3.8
112	9.7	9.1	127	0.07	4.2	361	86	3.6
113	9.6	9.3	311	0.15	3.6	515	90	3.5
114	9.6	9.4	166	0.16	3.4	693	84	2.9
115	9.4	9.0	375	0.04	4.0	750	82	3.8
116	9.4	9.8	184	0.17	3.9	853	86	3.4
117	9.4	8.9	171	0.28	3.5	686	84	3.0
118	9.4	9.4	197	0.07	3.7	783	85	3.2
119	9.1	9.3	84	--	2.8	216	95	3.3
Media	9.6	9.4	188	0.14	3.5	584	87	3.4
DE	0.27	0.27	83	0.09	0.5	234	4.5	0.4

Ca_s = calcio sérico; **Ca_c** = calcio corregido; **Ca_o** = calcio en orina de 24 horas; **Ca/Cr** = cociente calcio/creatinina en orina de ayunas; **Ps** = fósforo sérico; **Po** = fósfor en orina de 24 horas; **RTP** = reabsorción tubular de fosfatos; **TMP** = reabsorción tubular máxima de fosfatos; -- = dato no recogido.

TABLA XVa

MUJERES NO FUMADORAS (MNF)(II)

Caso nº	OHPr$_o$ mg/dl	OHPr/Cr mg/mg	PTH pmol/l	BGP ng/ml	CT1 ng/ml	F alc UI/l
105	--	--	57	2.8	0.02	114
106	5.3	0.064	55	5.0	ind.	139
107	2.0	0.023	50	0.6	ind.	101
108	4.0	0.070	49	3.3	0.06	188
109	2.2	0.031	50	3.8	0.09	174
110	1.7	0.019	45	0.3	ind.	114
111	0.8	0.012	43	2.8	ind.	116
112	1.2	0.017	56	0.4	0.02	98
113	1.6	0.018	48	3.4	ind.	133
114	1.1	0.036	63	5.0	ind.	87
115	5.3	0.060	44	2.5	0.03	116
116	2.0	0.018	59	6.1	ind.	90
117	1.9	0.024	45	3.4	ind.	163
118	1.9	0.027	61	1.7	0.01	81
119	2.4	0.041	56	3.0	ind.	108
Media	2.4	0.033	52	2.9	0.04	121
DE	1.4	0.019	6	1.7	0.01	32

OHPr$_o$ = hidroxiprolina en orina; OHPr/Cr = cociente hidroxiprolina/creatinina en orina; PTH = hormona paratiroidea; BGP = osteocalcina; CT1 = calcitonina inmunorreactiva; F alc = fosfatasa alcalina; -- = dato no recogido.

TABLA XVb

MUJERES NO FUMADORAS (MNF)(III)

Caso	SHBG nmol/l	T ng/ml	iTl	E_2 pg/ml	iE_2l	DHEA-S ng/ml	PRL ng/ml	P ng/ml	cort mg/ml
105	24.8	0.4	1.61	79	320	305	9.3	1.50	22
106	51.0	0.9	1.76	36	71	2580	39.0	1.80	21
107	13.7	0.5	3.65	25	182	4611	27.0	0.93	22
108	71.0	0.4	0.56	54	76	563	4.2	0.50	14
109	56.0	0.2	0.35	50	88	385	13.5	0.23	17
110	11.9	0.7	5.88	34	287	3400	10.1	0.82	14
111	37.0	0.4	1.08	57	153	2778	6.1	1.10	16
112	46.0	0.3	0.65	78	170	1798	13.7	0.47	14
113	23.0	0.3	1.30	14	63	2366	9.0	0.32	15
114	75.0	0.7	0.93	70	94	3893	10.0	0.49	11
115	51.0	0.4	0.78	32	62	904	14.7	0.60	27
116	42.0	0.5	1.19	34	81	1047	32.0	0.70	29
117	29.0	0.5	1.72	34	116	2108	33.0	0.68	--
118	80.0	0.4	0.50	44	54	1584	14.2	0.27	14
119	45.0	0.2	0.44	88	196	482	24.6	0.50	18
Media	43.8	0.5	1.5	49	134	1644	17.3	0.7	18
DE	21.2	0.19	1.5	22	83	1173	10.7	0.4	7

SHBG = proteína ligadora de hormonas sexuales; **T** = testosterona; **iTl** = índice de testosterona libre; **E_2** = estradiol; **iE_2l** = índice de estradiol libre; **DHEA-S** = dehidroepiandrosterona sulfato; **PRL** = prolactina; **P** = progesterona; **cort** = cortisol; -- = dato no recogido.

TABLA XVc

MUJERES NO FUMADORAS (MNF)(IV)

Caso nº	%AC %	ACC mm	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
105	--	--	0.850	0.717	1.118	0.721	1.051
106	93.8	7.0	0.931	0.688	1.206	0.676	1.012
107	91.1	4.7	--	--	--	--	--
108	93.2	5.7	--	--	--	--	--
109	88.5	4.3	0.581	0.568	0.829	0.488	0.909
110	--	--	0.826	0.693	1.096	0.693	1.027
111	90.2	5.4	--	--	--	--	--
112	87.2	4.9	0.794	0.636	1.066	0.656	0.910
113	92.4	5.8	0.841	0.659	1.024	0.683	1.044
114	95.1	7.0	0.982	0.968	1.299	0.891	1.132
115	85.9	5.0	0.964	0.812	1.286	0.887	1.118
116	84.5	5.4	--	--	--	--	--
117	88.9	5.0	0.846	0.731	1.197	0.767	1.096
118	90.2	5.5	0.722	0.664	1.056	0.639	0.936
119	92.3	5.2	--	--	--	--	--
Media*	90.3	5.5					
DE*	3.3	0.8					

* los valores correspondientes a la densidad mineral ósea se reflejan en la tabla XVII.

%AC = porcentaje de área cortical; **ACC** = anchura cortical combinada; **DMO c** = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocantérea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triángulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA XVd

MUJERES NO FUMADORAS (MNF)(V)

Caso nº	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
120	0.902	0.591	1.049	0.613	0.951
121	0.813	0.762	1.206	0.683	1.135
122	0.736	0.500	0.999	0.523	0.917
123	0.903	0.752	1.186	0.714	0.714
124	0.726	0.652	0.982	0.597	0.987
125	0.940	0.731	1.067	0.781	1.012
126	0.766	0.619	0.968	0.656	0.885
127	0.872	0.707	1.096	0.700	1.001
128	1.194	0.824	1.407	1.060	1.174
129	0.726	0.660	0.886	0.668	0.950
130	0.927	0.721	1.144	0.795	1.050
131	0.716	0.584	1.020	0.583	1.090
132	0.842	0.602	1.090	0.724	0.967
133	0.728	0.662	1.126	0.593	1.031
134	0.889	0.836	1.129	0.810	1.140
135	0.770	0.655	1.043	0.702	1.224
136	0.805	0.637	1.087	0.639	0.960
137	0.989	0.831	1.236	0.798	1.041
138	0.940	0.792	1.325	0.752	1.055
139	0.785	0.713	1.094	0.700	1.263
Media*					
DE*					

* Media y DE en tabla XVII c.

DMO c = densida mineral ósea en cuello de fémur; **DMO tr** =densidad mineral ósea en trocanter; **DMO r int** = densidad mineral ósea en región intertrocantérea; **DMO t W** = densidad mineral ósea en triángulo de Ward; **DMO col** = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA XVI

MUJERES NO FUMADORAS (MNF)(VI)

Caso nº	DMO c gr/cm²	DMO tr gr/cm²	DMO r int gr/cm²	DMO t W gr/cm²	DMO col gr/cm²
140	0.923	0.784	1.176	0.863	1.156
141	0.869	0.757	1.129	0.870	1.032
142	0.618	0.519	0.805	0.469	0.951
143	0.783	0.675	1.121	0.572	1.114
144	0.929	0.755	1.196	0.902	1.020
145	0.632	0.618	0.877	0.498	1.101
146	0.631	0.557	0.901	0.464	0.944
147	0.863	0.718	1.112	0.694	1.101
148	0.871	0.744	1.242	0.732	1.264
149	0.790	0.792	1.202	0.706	1.003
150	0.713	0.666	0.920	0.623	1.140
151	0.871	0.541	0.883	0.569	0.865
152	0.954	0.777	1.096	0.963	1.053
153	0.791	0.677	1.013	0.714	1.054
154	0.958	0.968	1.364	0.996	1.034
155	1.134	0.809	1.410	0.858	1.151
156	0.862	0.667	1.007	0.654	1.008
157	0.818	0.830	1.347	0.708	1.142
158	0.768	0.711	1.095	0.695	0.993
Media*	0.838	0.705	1.106	0.709	1.039
DE*	0.123	0.103	0.148	0.136	0.106

* valores correspondientes al total de mujeres no fumadoras, con y sin valoración bioquímica.

DMO c = densida mineral ósea en cuello de fémur; DMO tr =densidad mineral ósea en trocanter; DMO r int = densidad mineral ósea en región intertrocantérea; DMO t W = densidad mineral ósea en triángulo de Ward; DMO col = densidad mineral ósea en columna lumbar (L2-L3-L4).

TABLA XVII

I. ESTUDIOS DE CORRELACION.

I.A. Referentes a las mediciones de masa ósea en el total de la muestra.

I.A.1. Se calculó la correlación existente entre los valores de las mediciones obtenidas mediante **radiogrametría** y las procedentes de osteodensitometría (DEXA), tanto en cadera como en columna. Sólamente se obtuvo **correlación lineal significativa** entre la **anchura cortical combinada (ACC)** y la densidad mineral ósea **(DMO)** medida en cadera, a excepción del triángulo de Ward. No existió, por el contrario, correlación entre la ACC y la DMO de columna, ni entre el porcentaje de área cortical (%AC) y cualquiera de las mediciones osteodensitométricas (Tabla XVIII) (fig 3).

CORRELACION ACC/DMO

cuello de fémur :	r=0.42	p<0.01
trocanter :	r=0.39	p<0.02
r. intertroc. :	r=0.33	p<0.05

TABLA XVIII

I.A.2. Igualmente se calculó la correlación exitente entre la masa ósea obtenida mediante osteodensitometría en los diferentes puntos de medición utilizados, tanto de cadera como de columna. La correlación fue positiva en todos los casos (TABLA XIX) (fig 4).

CORRELACION ENTRE DIFERENTES PUNTOS DE MEDICION DE DMO (gr/cm²)

	c. fémur		troc.		r.intr.		t.Ward		L2-L4.	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
c. fémur	---	----	,77	,00000	,80	,00000	,89	,00000	,53	,00000
trocanter	,77	,00000	---	----	,82	,00000	,80	,00000	,55	,00000
r. intertroc.	,80	,00000	,82	,00000	---	----	,74	,00000	,58	,00000
t. de Ward	,89	,00000	,80	,00000	,74	,00000	---	----	,53	,00000
col. (L2-L4)	,53	,00000	,55	,00000	,58	,00000	,53	,00000	---	----

TABLA XIX

I.B. **Referentes a masa ósea y parámetros antropométricos**

a) En **varones**, se obtuvo correlación significativa entre **peso** y **DMO en columna** (tabla XX) (fig 5),

CORRELACION PESO/DMO EN VARONES

cuello de fémur	: r=0.25	p=n.s.
trocanter	: r=0.12	p=n.s.
r.intertroc	: r=0.20	p=n.s.
t. Ward	: r=0.11	p=n.s.
col. (L2-L4)	: r=0.30	p<0.04

TABLA XX

siendo la ecuación de la recta de regresión:

DMO en columna = 0.732 + (0.004 x peso)

No se obtuvo correlación significativa entre la talla o el índice de masa corporal y la DMO.

b) En **mujeres** el **peso** se correlacionó positivamente con la masa ósea, tanto de **cadera** como de **columna** (TABLA XXI) (fig 6),

CORRELACION PESO/DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=0.42	p<0.0003
trocanter	:	r=0.35	p<0.007
r.intertroc	:	r=0.54	p=0.00000
t. Ward	:	r:0.29	p<0.006
col. (L2-L4)	:	r=0.39	p<0.0002

TABLA XXI

con las siguientes ecuaciones de las rectas de regresión:

DMO en c. fémur = 0.420 + (0.007 x peso)

DMO en trocanter = 0.374 + (0.006 x peso)

DMO en r. intertroc. = 0.373 + (0.012 x peso)

DMO en t. Ward = 0.369 + (0.006 x peso)

DMO en columna = 0.673 + (0.006 x peso)

Al considerar el **índice de masa corporal** se obtuvo correlación significativa entre éste y la **DMO en cuello de fémur, región intertrocanterea y columna** (TABLA XXII) (fig 7)

CORRELACION I.M.C./DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=0.28	p<0.006
trocanter	:	r=0.17	p=n.s.
r.intertroc	:	r=0.41	p<0.0003
t. Ward	:	r=0.17	p=n.s.
col. (L2-L4)	:	r=0.27	p<0.006

TABLA XXII

La **talla** se correlacionó positivamente con la **DMO en trocanter, r. intertrocanterea y columna** (TABLA XXIII) (fig 8).

CORRELACION TALLA/DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=0.16	p=n.s.
trocanter	:	r=0.28	p<0.006
r.intertroc	:	r=0.23	p<0.008
t. Ward	:	r=0.19	p=n.s.
col. (L2-L4)	:	r=0.22	p<0.008

TABLA XXIII

c) En el **total de la muestra** el **peso** se correlacionó con la **DMO en todos los puntos** de medición (TABLA XXIV) (fig 9),

CORRELACION PESO/DMO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

cuello de fémur	:	r=0.38	p=0.00001
trocanter	:	r=0.36	p=0.00001
r.intertroc	:	r=0.46	p=0.00000
t. Ward	:	r=0.27	p<0.002
col. (L2-L4)	:	r=0.23	p<0.006

TABLA XXIV

siendo las ecuaciones correspondientes:

DMO en c. fémur = 0.563 + (0.004 x peso)

DMO en trocanter = 0.472 + (0.004 x peso)

DMO en r. intertroc. = 0.646 + (0.008 x peso)

DMO en t. Ward = 0.494 + (0.003 x peso)

DMO en columna = 0.875 + (0.003 x peso)

Igualmente se obtuvieron correlaciones positivas entre el índice de masa corporal y la DMO (tabla XXV) (fig 10),

CORRELACION I.M.C./DMO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

cuello de fémur	:	r=0.32	p<0.0002
trocanter	:	r=0.21	p<0.015
r.intertroc	:	r=0.39	p=0.00000
t. Ward	:	r=0.27	p<0.0015
col. (L2-L4)	:	r=0.23	p<0.008

TABLA XXV

así como entre **talla** y **DMO**, a excepción de la medición realizada en columna (tabla XXVI) (fig 11).

CORRELACION TALLA/DMO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

cuello de fémur	:	r=0.26	p<0.003
trocanter	:	r=0.36	p<0.00003
r.intertroc	:	r=0.32	p<0.0002
t. Ward	:	r=0.23	p<0.009
col. (L2-L4)	:	r=0.14	p=0.11

TABLA XXVI

I.C. **Referente a masa ósea y edad.**

a) En **varones** se observó una correlación, de signo negativo, entre **DMO** y **edad**, que alcanza significación estadística en el caso de las mediciones efectuadas en trocanter y triángulo de Ward (TABLA XXVII) (fig 12),

CORRELACION EDAD/DMO EN VARONES

cuello de fémur	:	r=-0.23	p=0.12
trocanter	:	r=-0.30	p<0.05
r.intertroc	:	r=-0.20	p=0.19
t. Ward	:	r=-0.39	p<0.01
col. (L2-L4)	:	r=-0.15	p=0.29

TABLA XXVII

con las siguientes ecuaciones:

DMO en trocanter = 0.914 - (0.004 x edad)

DMO en t. Ward = 0.988 - (0.009 x edad)

Lo que supone una estimación de pérdida de masa ósea por año del 0.6% en trocanter y el 0.9% en t. de Ward, en el intervalo de edad estudiado.

b) En **mujeres** la correlación alcanzó significación estadística en las mediciones efectuadas en cadera, pero no en columna (TABLA XXVIII) (fig 13):

CORRELACION EDAD/DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=-0.23	p<0.05
trocanter	:	r=-0.38	p<0.0003
r.intertroc	:	r=-0.29	p<0.006
t. Ward	:	r=-0.39	p<0.0002
col. (L2-L4)	:	r=-0.08	p=0.44

TABLA XXVIII

con las ecuaciones siguientes:

DMO en c. fémur = 0.563 + (0.004 x edad)
DMO en trocanter = 0.472 + (0.004 x edad)
DMO en r. intertroc. = 0.646 + (0.008 x edad)
DMO en t. Ward = 0.494 + (0.003 x edad)
DMO en columna = 0.875 + (0.003 x edad)

que permiten estimar una pérdida anual de masa ósea de 0.6% en c. de fémur y reg. intertrocantérea, de 0.7% en trocanter y de 0.9% en t. de Ward, entre los 20 y los 45 años.

I.D. **Referente a parámetros de metabolismo mineral y hormonas calciotropas y masa ósea.**

a) En el **total de la muestra** se obtuvo una correlación significativa, de signo positivo, entre los niveles de PTH y la DMO medida en cuello de fémur y región inertrocantérea (TABLA XXIX) (fig 14).

CORRELACION PTH/DMO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

cuello de fémur	:	r=0.38	p<0.015
trocanter	:	r=0.23	p=0.15
r.intertroc	:	r=0.41	p<0.01
t. Ward	:	r=0.27	p=0.08
col. (L2-L4)	:	r=0.20	p=0.21

TABLA XXIX

b) En **varones** se repitieron los mismos hallazgos (TABLA XXX) (fig 15).

CORRELACION PTH/DMO EN VARONES

cuello de fémur	:	r=0.52	p<0.015
trocanter	:	r=0.28	p=0.20
r.intertroc	:	r=0.51	p<0.02
t. Ward	:	r=0.39	p=0.07
col. (L2-L4)	:	r=0.35	p=0.11

TABLA XXX

c) En **mujeres** la correlación entre PTH y masa ósea no fue significativa en ningún caso.

De igual modo no se obtuvo correlación significativa entre otros parámetros del metabolismo mineral y la DMO, tanto en varones como en mujeres.

I.E. **Referentes a esteroides sexuales, SHBG y masa ósea.**

a) **En varones** se obtuvo correlación positiva entre los niveles de **DHEA-s** y la **DMO** de **trocanter** (TABLA XXXI) (fig 16)

CORRELACION DHEA-s/DMO EN VARONES

cuello de fémur	:	r=0.21	p=0.42
trocanter	:	r=0.50	p<0.05
r.intertroc	:	r=0.47	p=0.05
t. Ward	:	r=0.09	p=0.72
col. (L2-L4)	:	r=0.37	p=0.14

TABLA XXXI

b) En **mujeres** la **DHEA-s** se correlacionó positivamente tanto con la **DMO** de **cadera** como de **columna** (TABLA XXXII) (fig 17).

CORRELACION DHEA-s/DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=0.57	p<0.008
trocanter	:	r=0.62	p<0.003
r.intertroc	:	r=0.54	p<0.02
t. Ward	:	r=0.57	p<0.02
col. (L2-L4)	:	r=0.58	p<0.007

TABLA XXXII

De igual modo, en mujeres, se encontró correlación positiva y de significación estadística, entre los niveles de testosterona y la DMO medida en r.intertrocantérea (TABLA XXXIII) (fig 18),

CORRELACION T/DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=0.33	p=0.16
trocanter	:	r=0.31	p=0.18
r.intertroc	:	r=0.46	p<0.05
t. Ward	:	r=0.32	p=0.16
columna	:	r=0.04	p=0.84

TABLA XXXIII

mejorando los niveles de significación cuando, en vez de la testosterona se consideró el índice de testosterona libre (TABLA XXXIV) (fig 19)

CORRELACION iT1/DMO EN MUJERES

cuello de fémur	:	r=0.55	p<0.02
trocanter	:	r=0.36	p=0.13
r.intertroc	:	r=0.60	p<0.005
t. Ward	:	r=0.51	p<0.03
columna	:	r=0.35	p=0.12

TABLA XXXIV

I.E. **Referentes al peso y esteroides sexuales.**

Cuando se consideró el **total de la muestra** se encontró una correlación negativa entre los niveles de SHBG y el peso:

r=-0.56; p=0.00000. SHBG = 110.9 - (1.1 x peso) (fig 20)

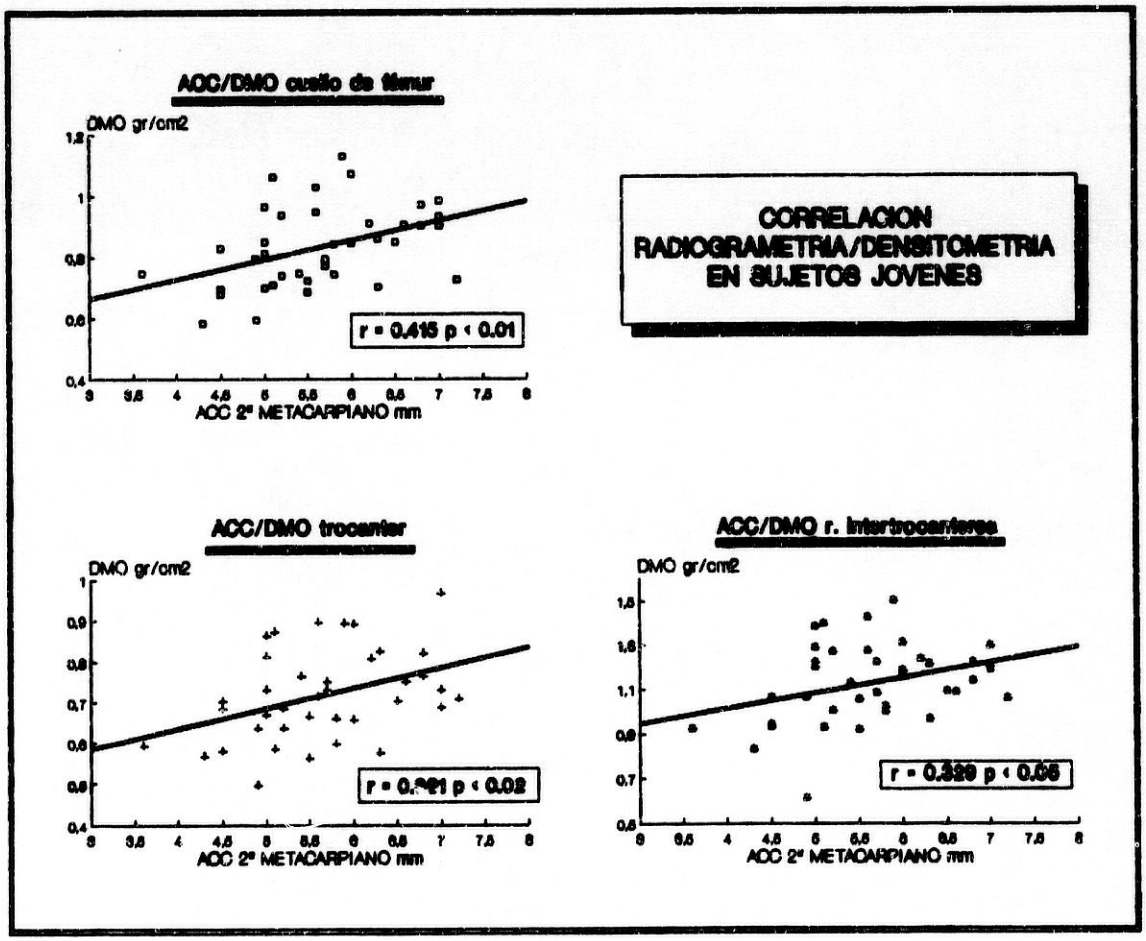

ACC/DMO cuello de fémur
DMO gr/cm2
r = 0.415 p < 0.01
ACC 2º METACARPIANO mm
CORRELACION
RADIOGRAMETRIA/DENSITOMETRIA
EN SUJETOS JOVENES
ACC/DMO trocanter
DMO gr/cm2
r = 0.321 p < 0.02
ACC 2º METACARPIANO mm
ACC/DMO r. intertrocantereo
DMO gr/cm2
r = 0.329 p < 0.05
ACC 2º METACARPIANO mm

fig 3

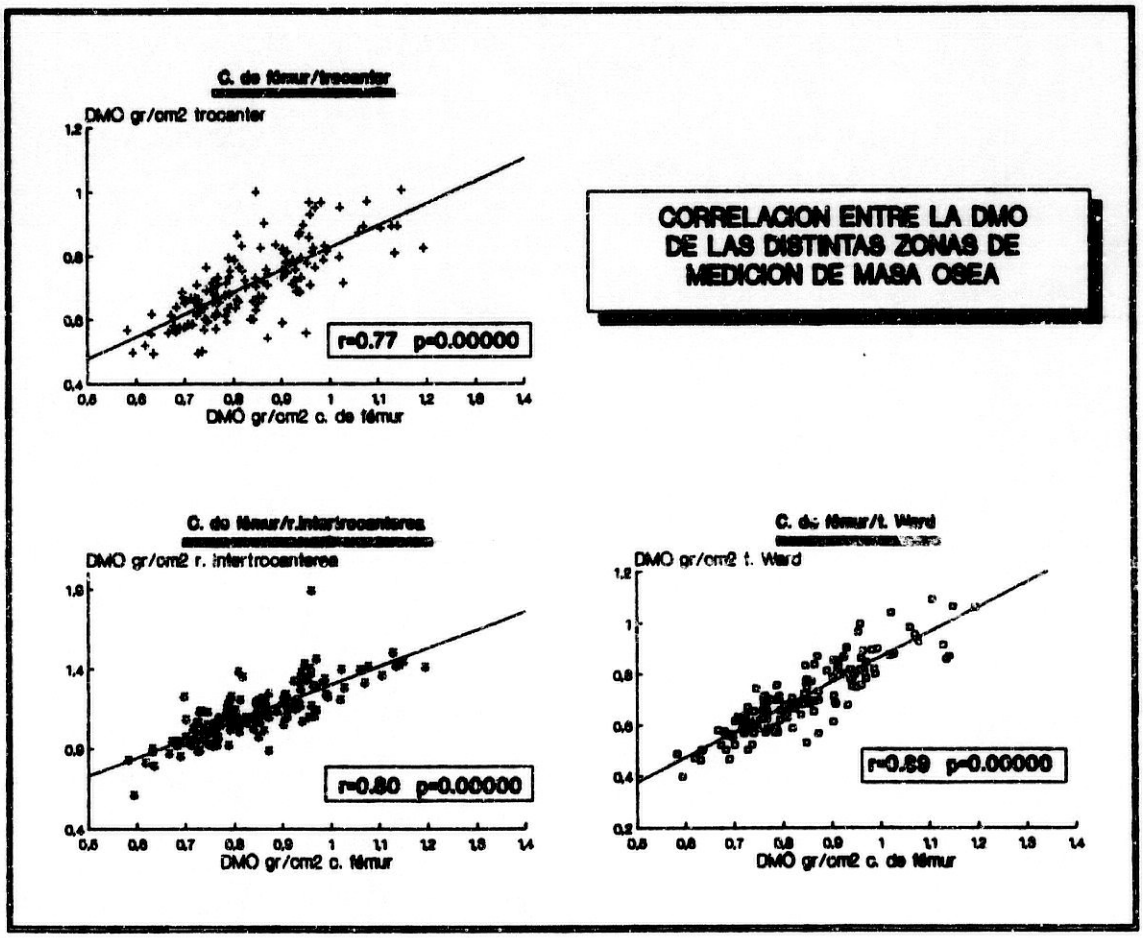

C. de fémur/trocanter
DMO gr/cm2 trocanter
r=0.77 p=0.00000
DMO gr/cm2 c. de fémur
CORRELACION ENTRE LA DMO DE LAS DISTINTAS ZONAS DE MEDICION DE MASA OSEA
C. de fémur/r.intertrocanterea
DMO gr/cm2 r. intertrocanterea
r=0.80 p=0.00000
DMO gr/cm2 c. fémur
C. de fémur/t. Ward
DMO gr/cm2 t. Ward
r=0.89 p=0.00000
DMO gr/cm2 c. de fémur

fig 4a

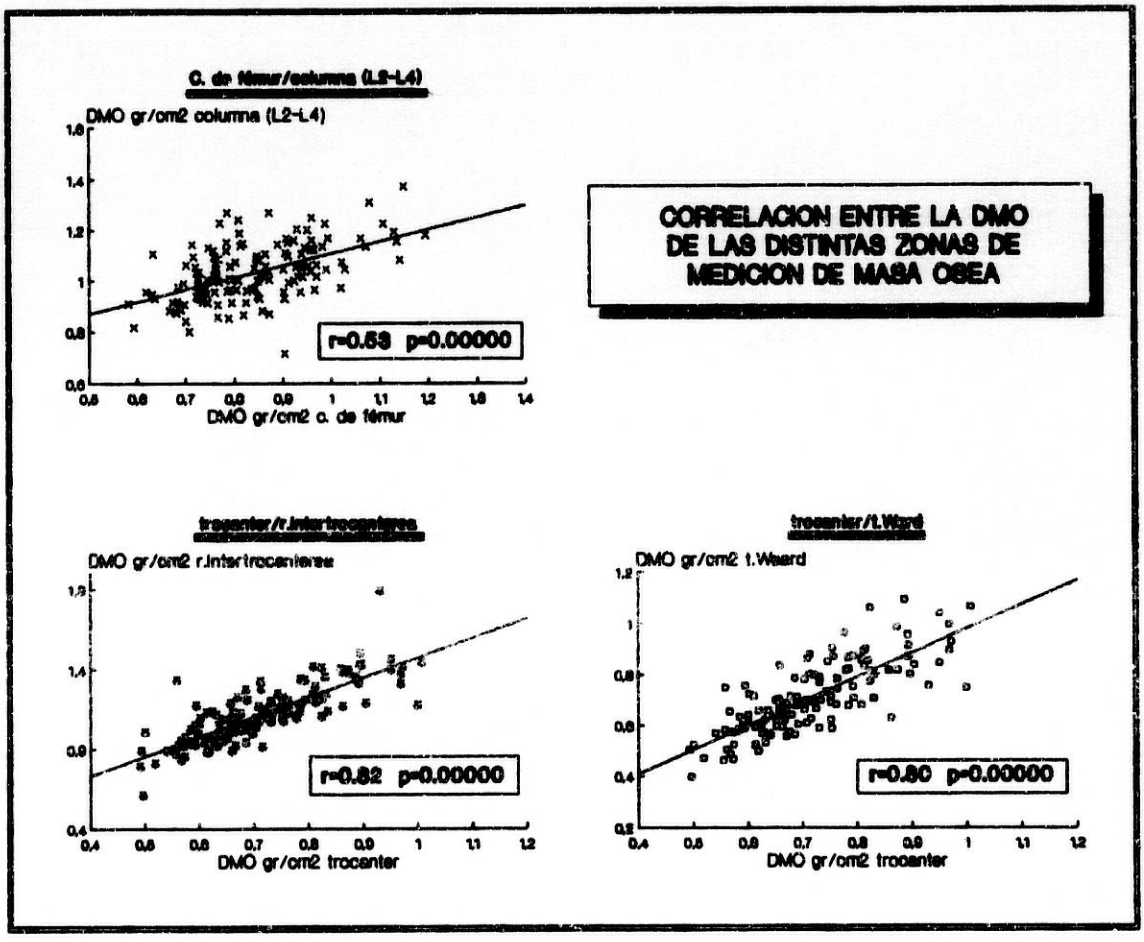

C. de fémur/columna (L2-L4)
DMO gr/cm2 columna (L2-L4)
r=0.83 p=0.00000
DMO gr/cm2 c. de fémur
CORRELACION ENTRE LA DMO DE LAS DISTINTAS ZONAS DE MEDICION DE MASA OSEA
trocanter/r.Intertrocantérea
DMO gr/cm2 r.Intertrocantérea
r=0.82 p=0.00000
DMO gr/cm2 trocanter
trocanter/t.Ward
DMO gr/cm2 t.Ward
r=0.80 p=0.00000
DMO gr/cm2 trocanter

fig 4b

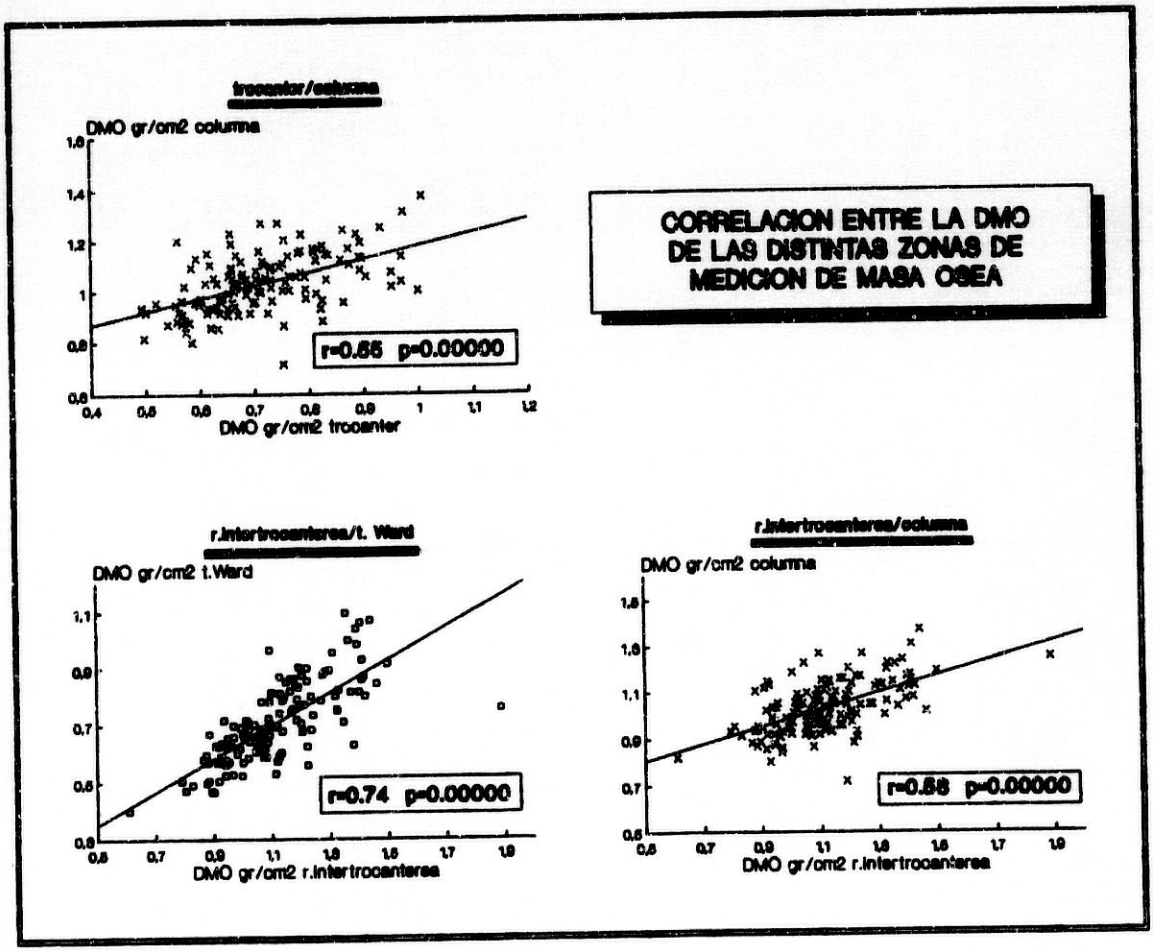

trocanter/columna
DMO gr/cm2 columna
r=0.65 p=0.00000
DMO gr/cm2 trocanter
CORRELACION ENTRE LA DMO DE LAS DISTINTAS ZONAS DE MEDICION DE MASA OSEA
r.intertrocanterea/t. Ward
DMO gr/cm2 t.Ward
r=0.74 p=0.00000
DMO gr/cm2 r.intertrocanterea
r.intertrocanterea/columna
DMO gr/cm2 columna
r=0.68 p=0.00000
DMO gr/cm2 r.intertrocanterea

fig 4c

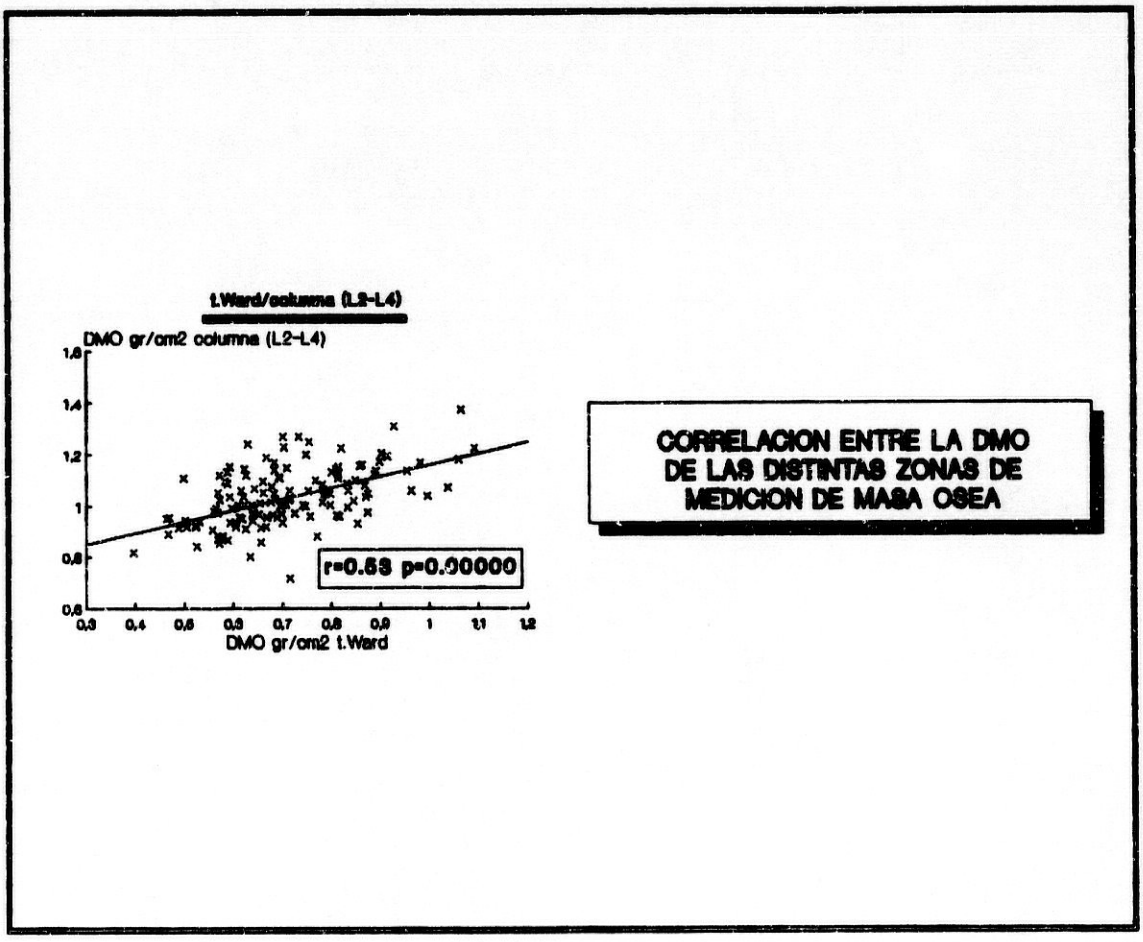

t.Ward/columna (L2-L4)
DMO gr/cm2 columna (L2-L4)
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,3
0,4
0,5
0,6
0,7
0,8
0,9
1
1,1
1,2
DMO gr/cm2 t.Ward
r=0.53 p=0.00000
CORRELACION ENTRE LA DMO DE LAS DISTINTAS ZONAS DE MEDICION DE MASA OSEA

fig 4d

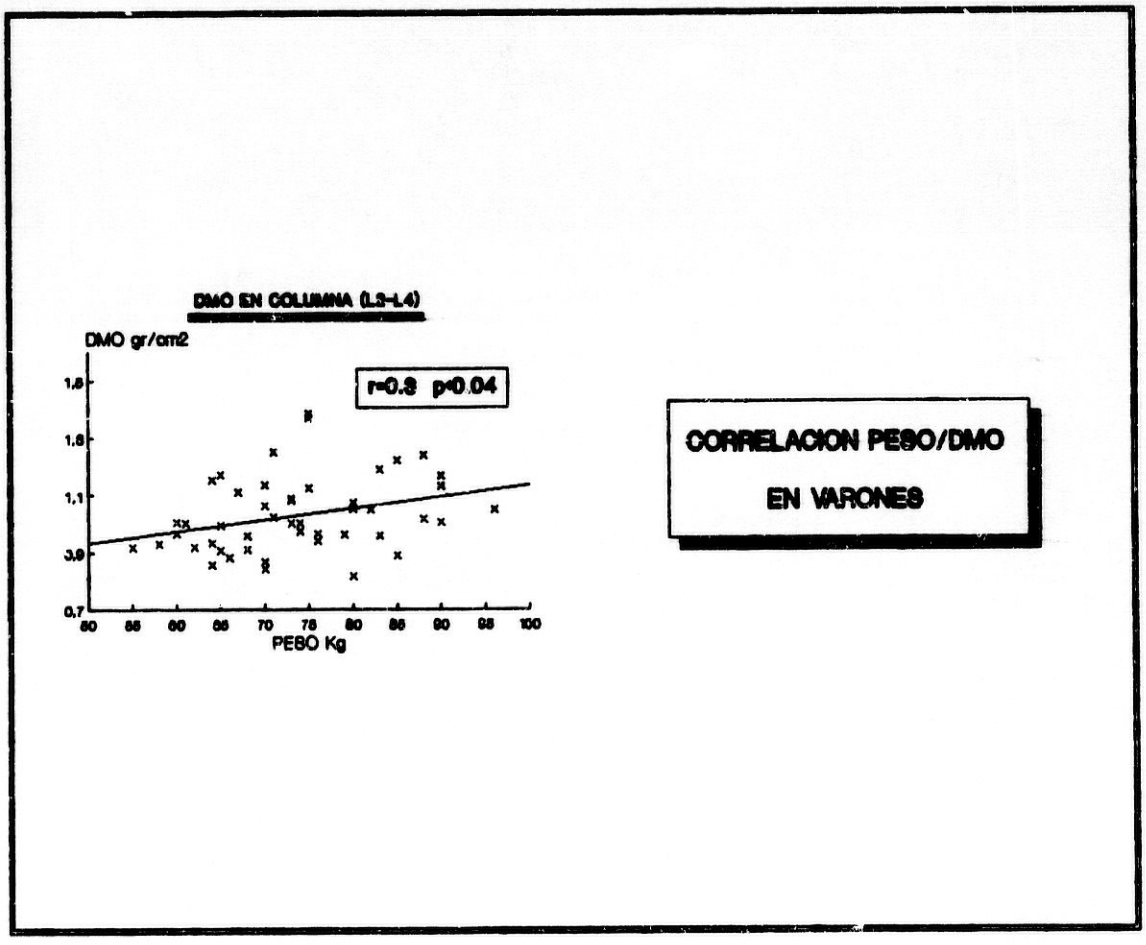

DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
r=0.2 p<0.04
1,8
1,6
1,1
0,9
0,7
60
65
70
75
80
85
90
95
100
PESO Kg
CORRELACION PESO/DMO
EN VARONES

fig 5

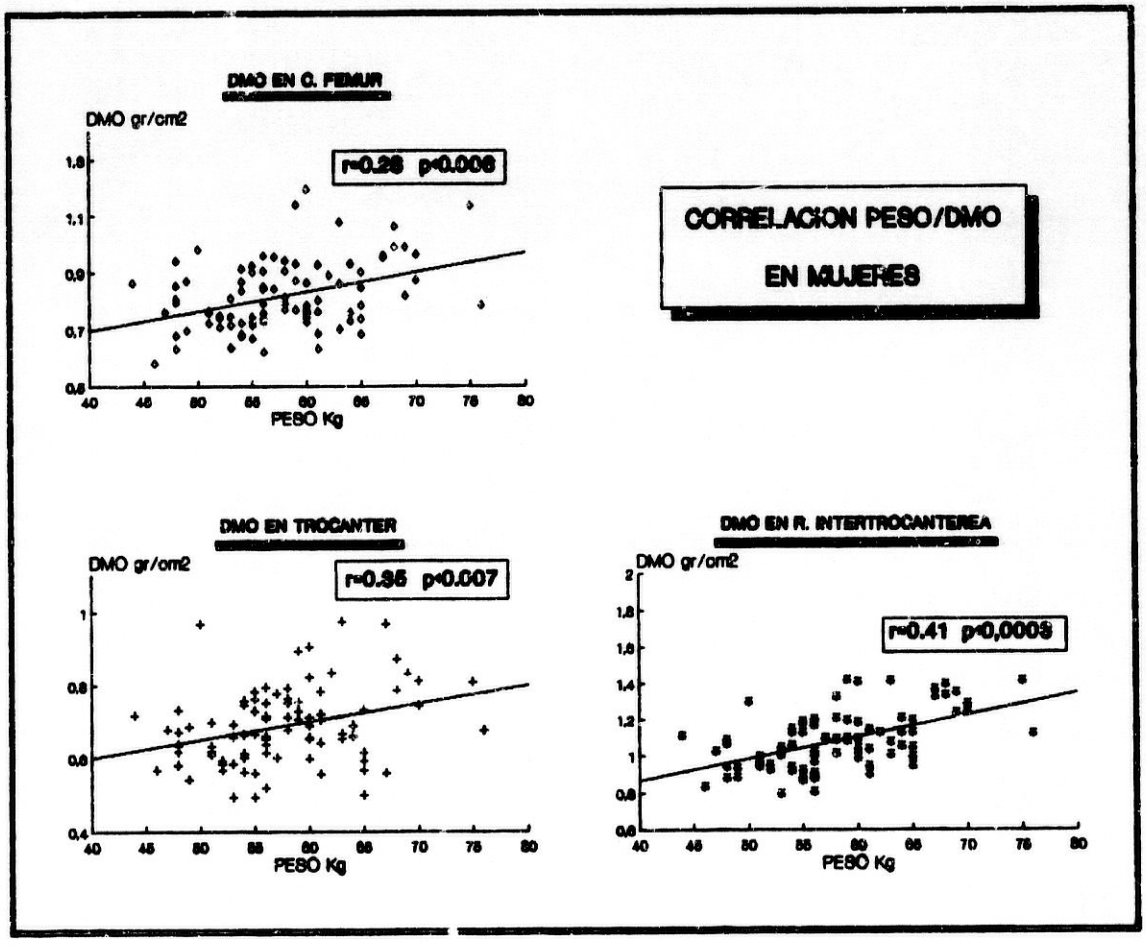

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
r=0.26 p<0.006
PESO Kg
CORRELACION PESO/DMO
EN MUJERES
DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=0.35 p<0.007
PESO Kg
DMO EN R. INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=0.41 p<0,0005
PESO Kg

fig 6a

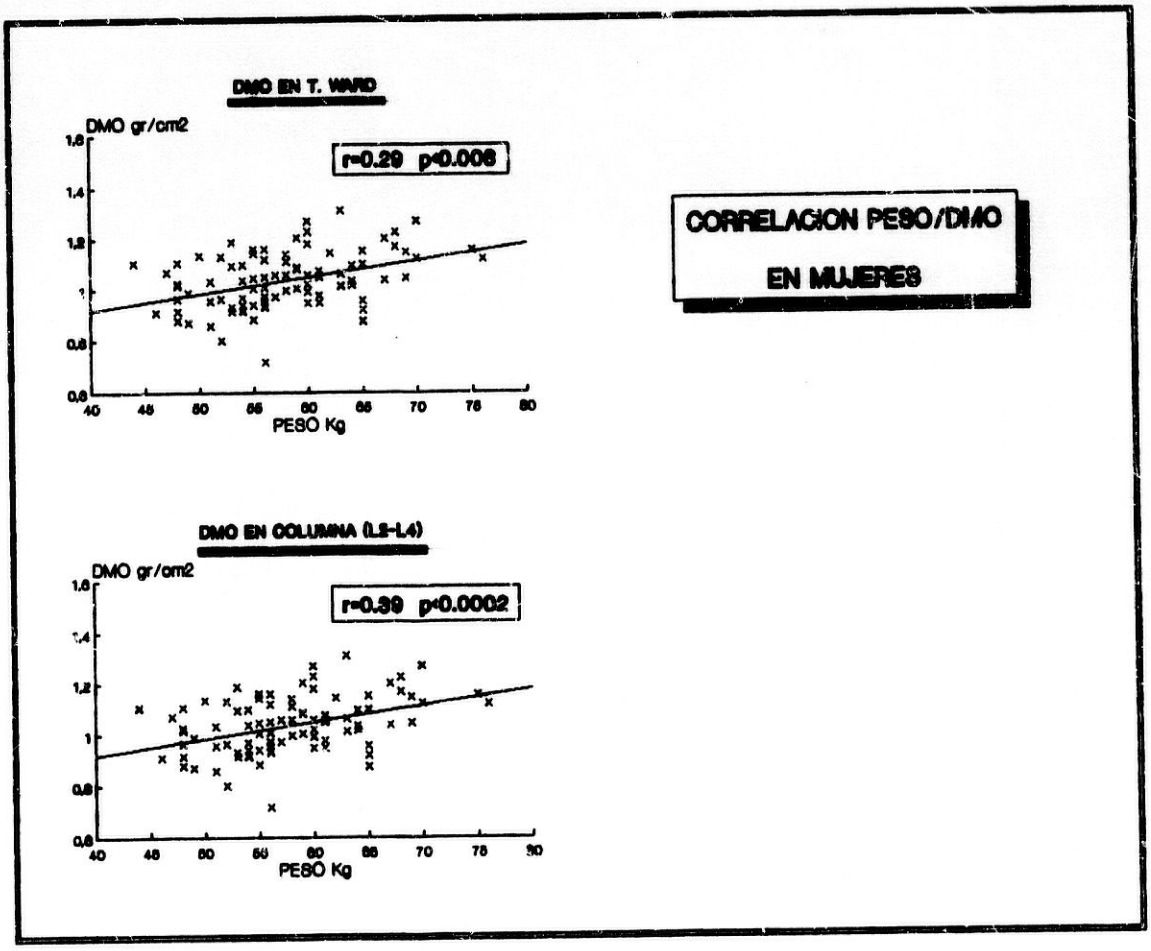

DMO EN T. WARD
DMO gr/cm2
r=0.29 p<0.006
PESO Kg
DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
r=0.39 p<0.0002
PESO Kg
CORRELACION PESO/DMO
EN MUJERES

fig 6b

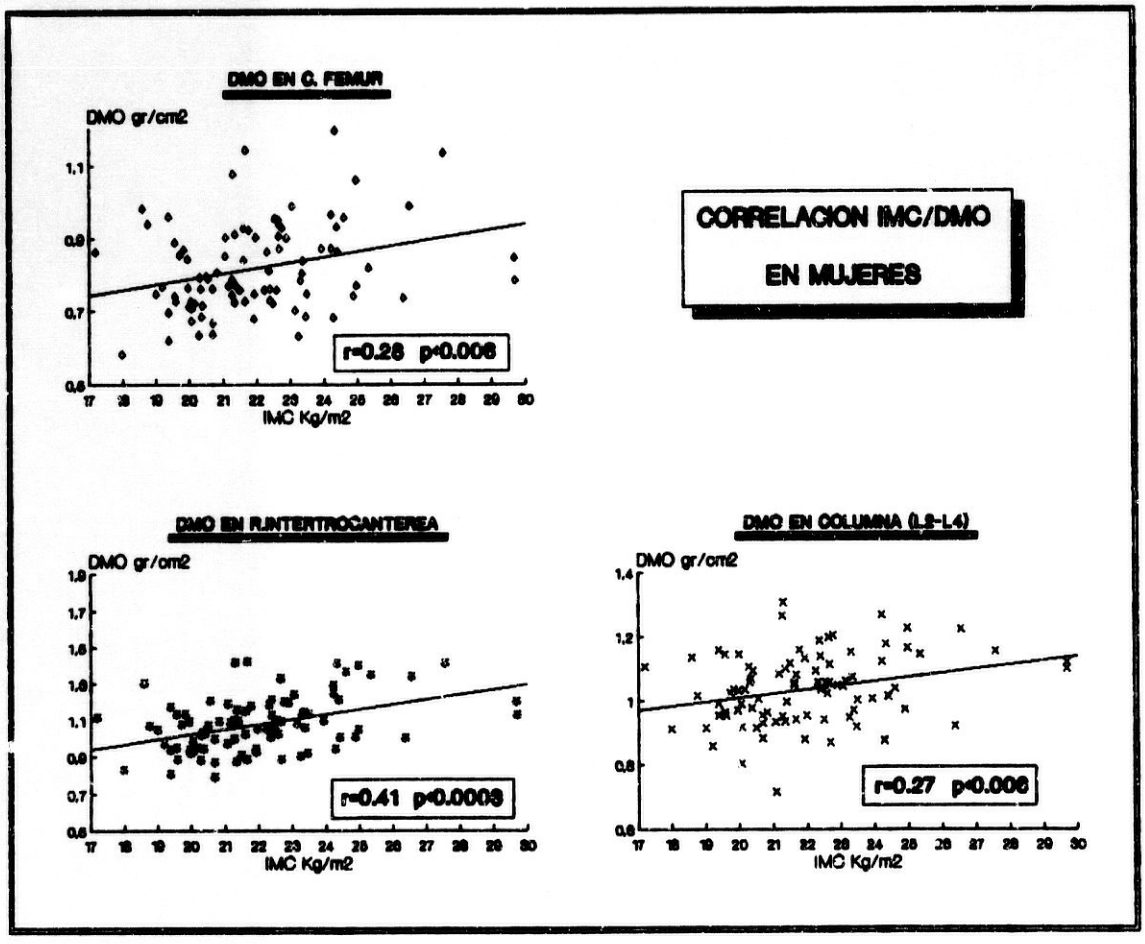

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
r=0.28 p<0.006
IMC Kg/m2
CORRELACION IMC/DMO
EN MUJERES
DMO EN R.INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=0.41 p<0.0003
IMC Kg/m2
DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
r=0.27 p<0.006
IMC Kg/m2

fig 7

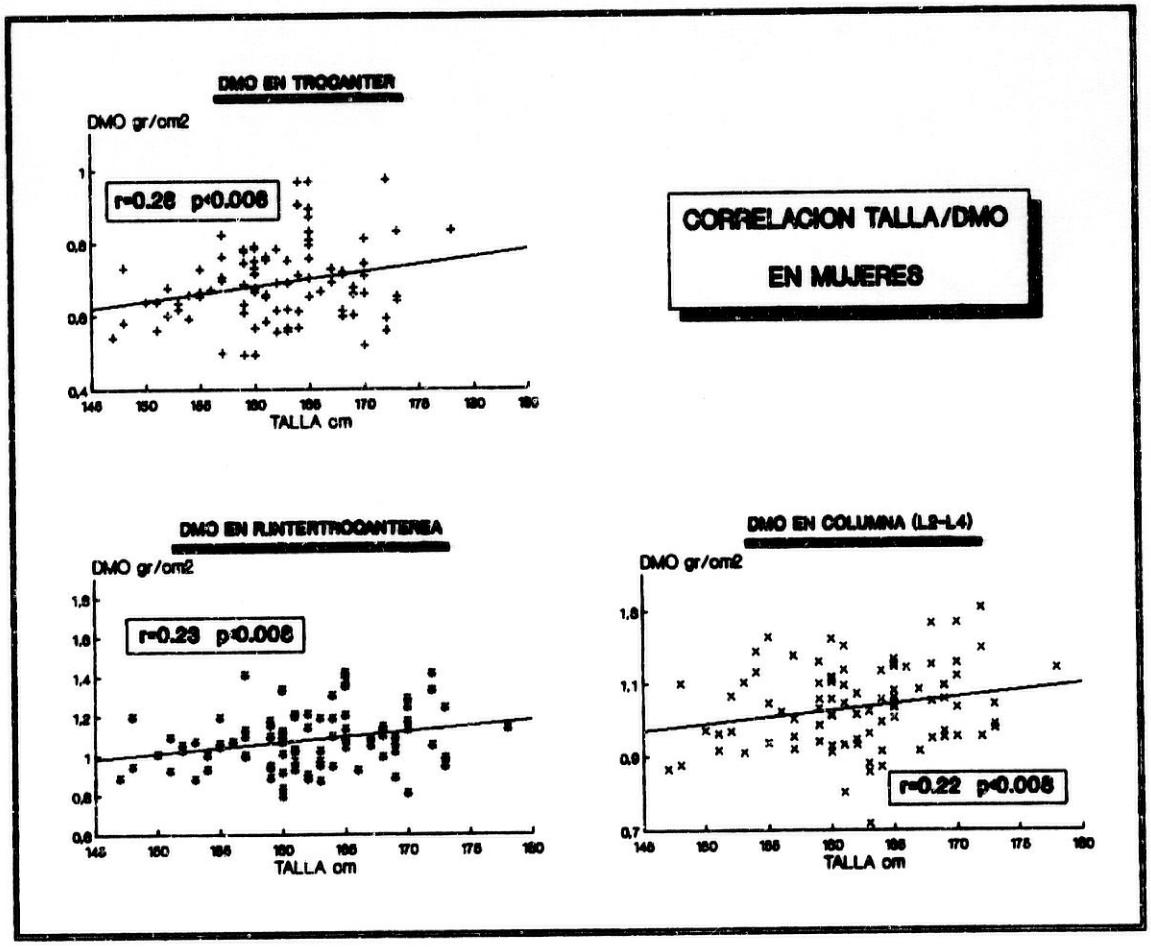

DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=0.26 p<0.006
TALLA cm
CORRELACION TALLA/DMO
EN MUJERES
DMO EN FLINTERTROCANTERIA
DMO gr/cm2
r=0.23 p<0.006
TALLA cm
DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
r=0.22 p<0.006
TALLA cm

fig 8

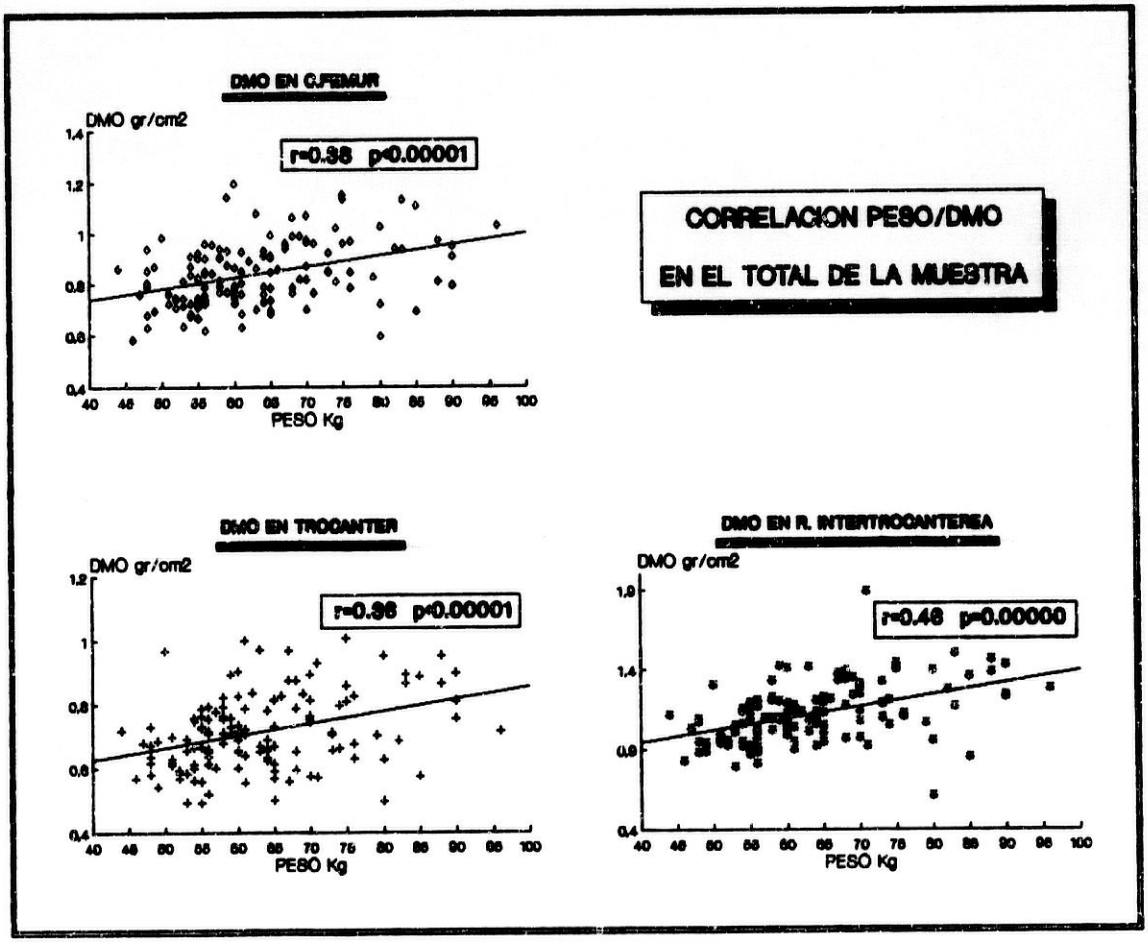

DMO EN C.FEMUR
DMO gr/cm2
r=0.38 p<0.00001
PESO Kg
CORRELACION PESO/DMO
EN EL TOTAL DE LA MUESTRA
DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=0.36 p<0.00001
PESO Kg
DMO EN R. INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=0.48 p=0.00000
PESO Kg

fig 9a

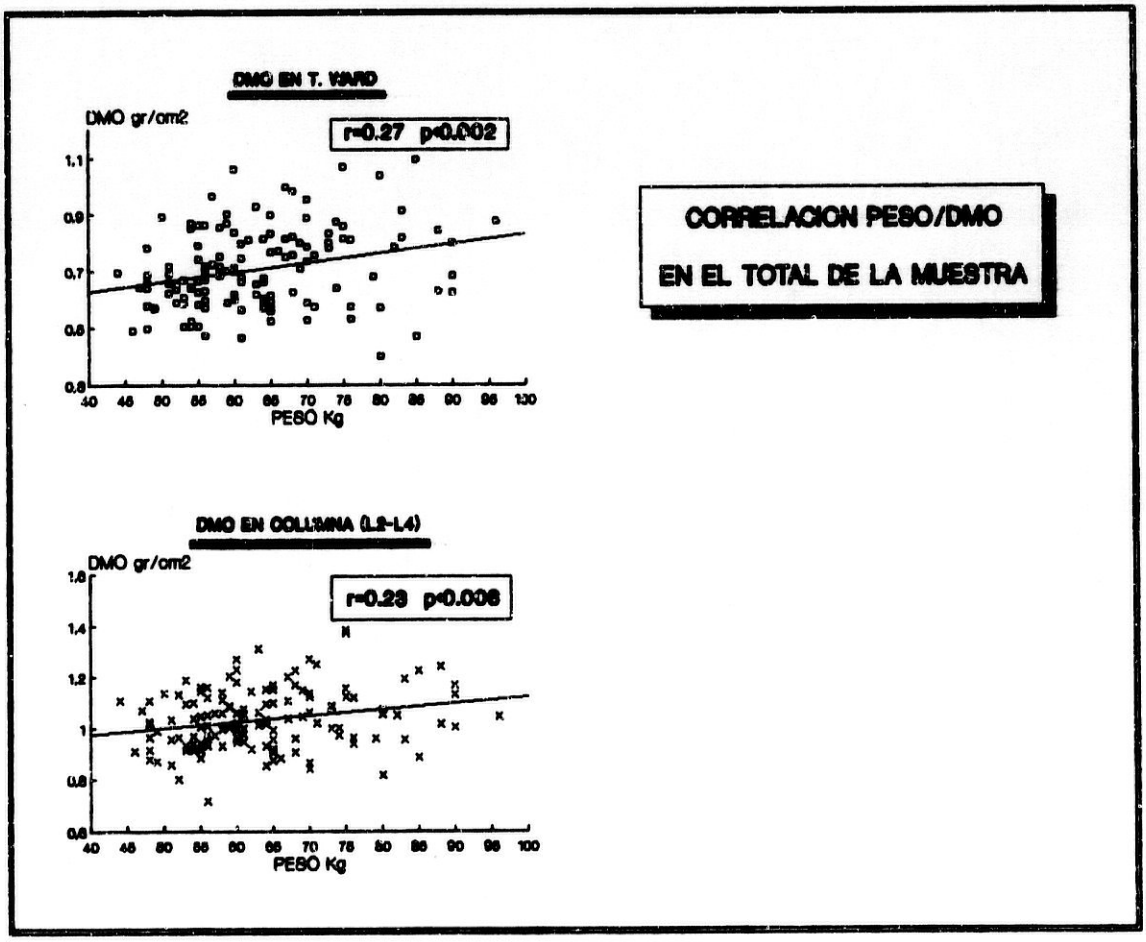

DMO EN T. WARD
DMO gr/cm2
r=0.27 p<0.002
PESO Kg
DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
r=0.23 p<0.006
PESO Kg
CORRELACION PESO/DMO
EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

fig 9b

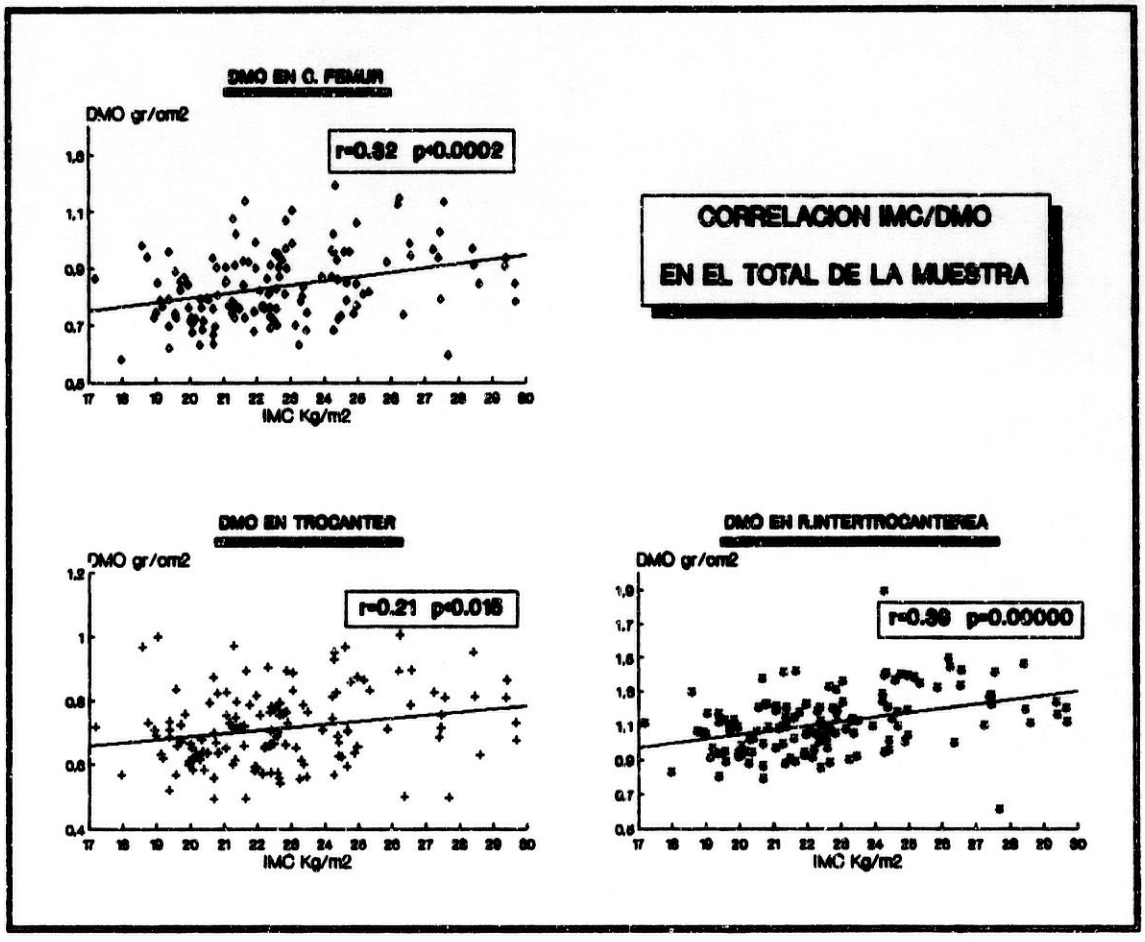

DMO EN G. FEMUR
DMO gr/cm2
r=0.32 p<0.0002
IMC Kg/m2
CORRELACION IMC/DMO
EN EL TOTAL DE LA MUESTRA
DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=0.21 p<0.015
IMC Kg/m2
DMO EN R.INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=0.39 p=0.00000
IMC Kg/m2

fig 10a

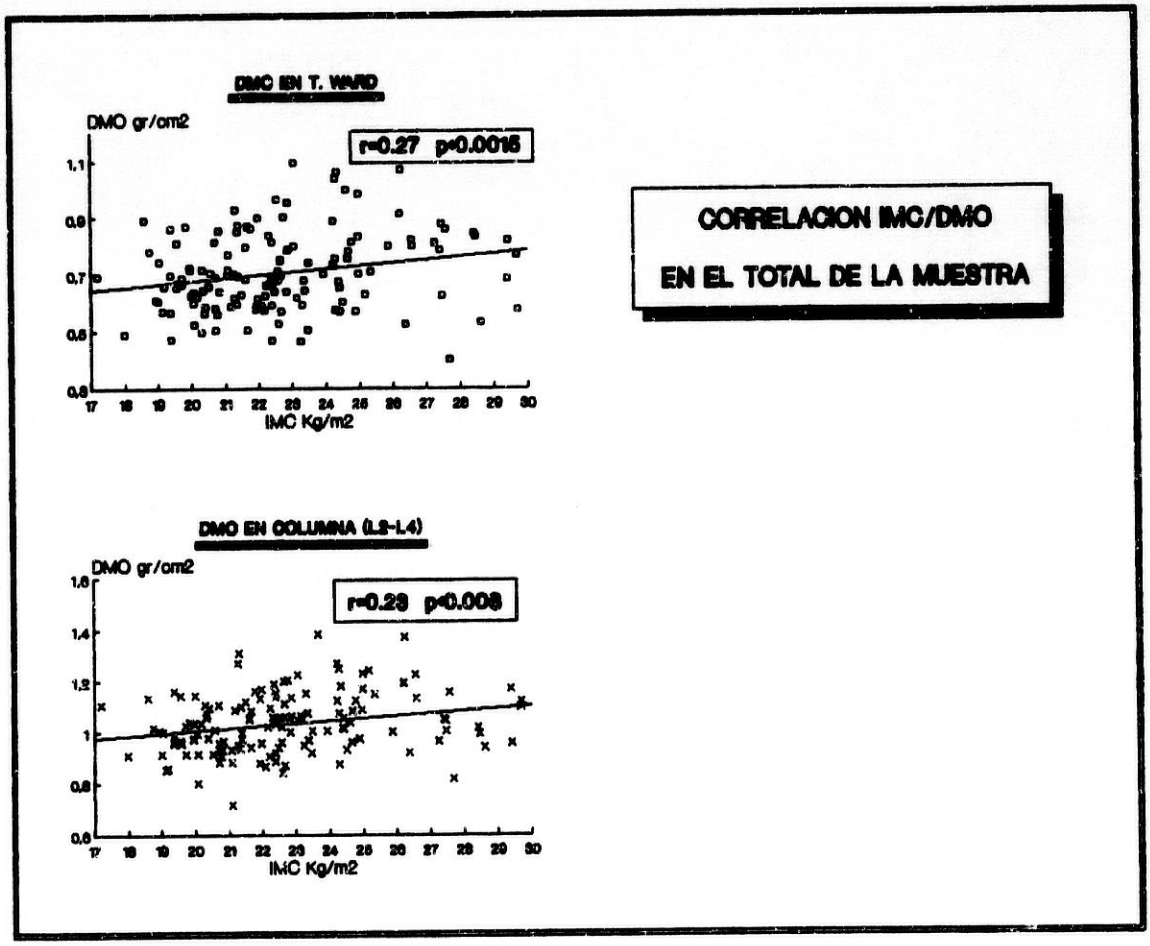

DMO EN T. WARD
DMO gr/cm2
r=0.27 p<0.0015
IMC Kg/m2
DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
r=0.23 p<0.008
IMC Kg/m2
CORRELACION IMC/DMO
EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

fig 10b

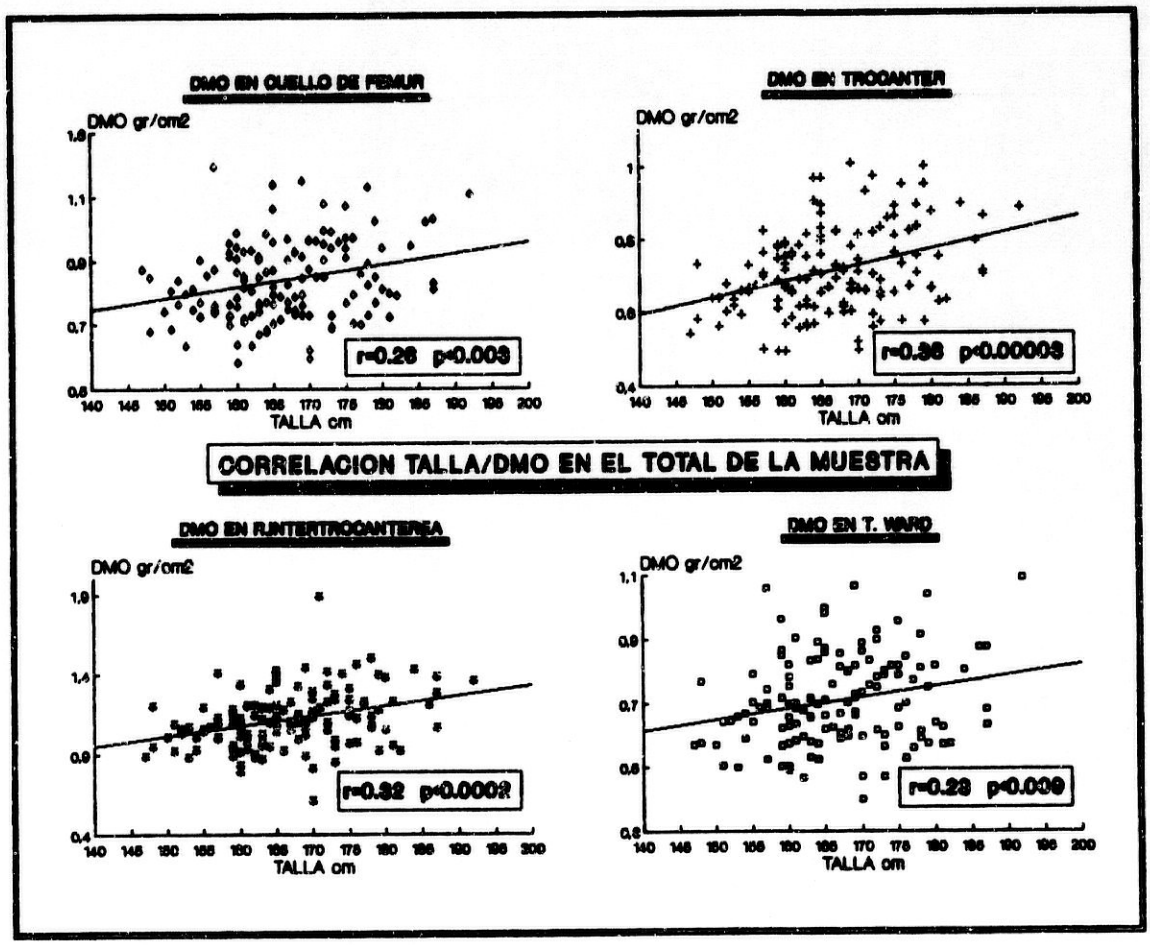

DMO EN CUELLO DE FEMUR
DMO gr/cm2
r=0.26 p<0.003
TALLA cm
DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=0.36 p<0.00003
TALLA cm
CORRELACION TALLA/DMO EN EL TOTAL DE LA MUESTRA
DMO EN INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=0.32 p<0.0002
TALLA cm
DMO EN T. WARD
DMO gr/cm2
r=0.23 p<0.009
TALLA cm

fig 11

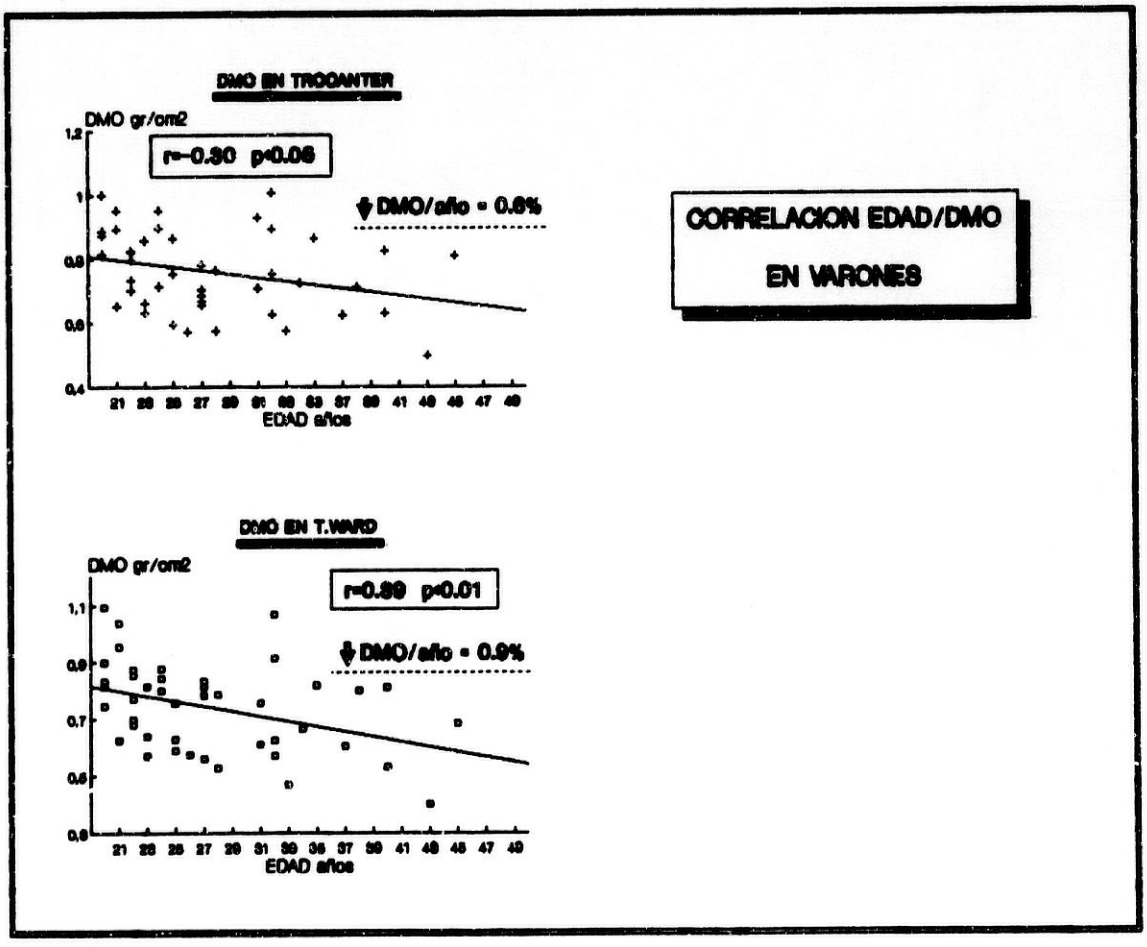

DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=-0.30 p<0.06
DMO/año = 0.6%
EDAD años
DMO EN T.WARD
DMO gr/cm2
r=0.39 p<0.01
DMO/año = 0.9%
EDAD años
CORRELACION EDAD/DMO
EN VARONES

fig 12

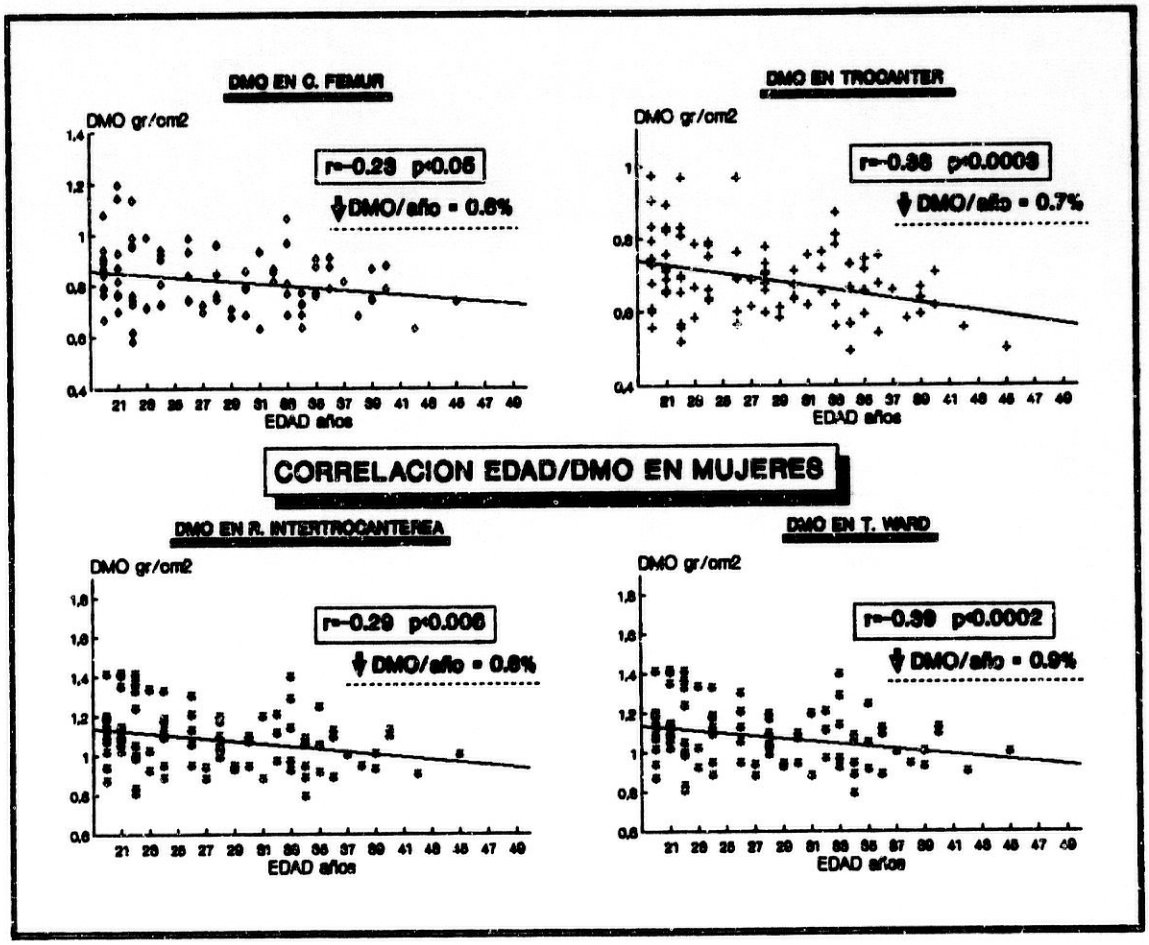

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
r=-0.23 p<0.05
DMO/año = 0.6%
EDAD años
DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
r=-0.38 p<0.0008
DMO/año = 0.7%
EDAD años
CORRELACION EDAD/DMO EN MUJERES
DMO EN R. INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=-0.29 p<0.006
DMO/año = 0.6%
EDAD años
DMO EN T. WARD
DMO gr/cm2
r=-0.39 p<0.0002
DMO/año = 0.9%
EDAD años

fig 13

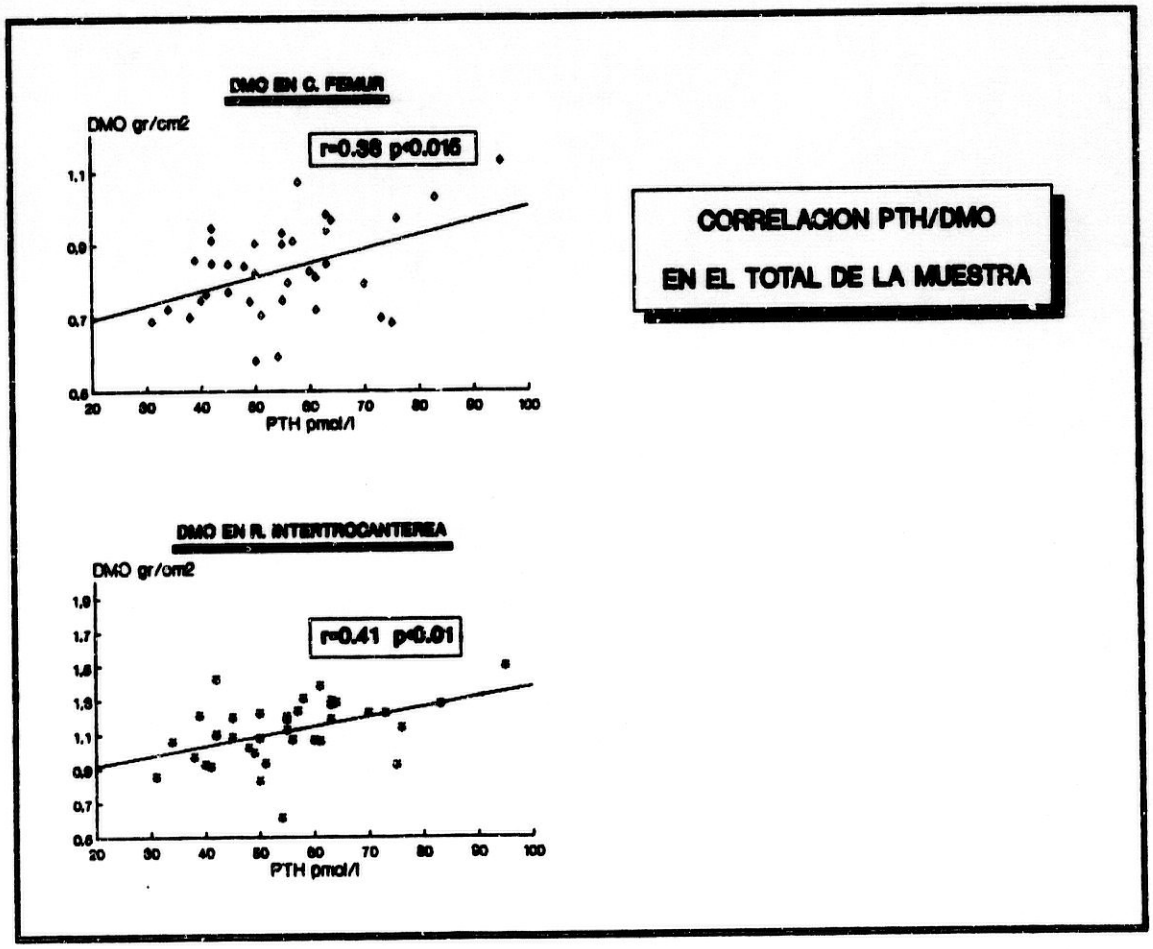

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
r=0.36 p<0.015
1.1
0.9
0.7
0.6
20 30 40 50 60 70 80 90 100
PTH pmol/l
CORRELACION PTH/DMO
EN EL TOTAL DE LA MUESTRA
DMO EN R. INTERTROCANTERIA
DMO gr/cm2
r=0.41 p<0.01
1.9
1.7
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
0.6
20 30 40 50 60 70 80 90 100
PTH pmol/l

fig 14

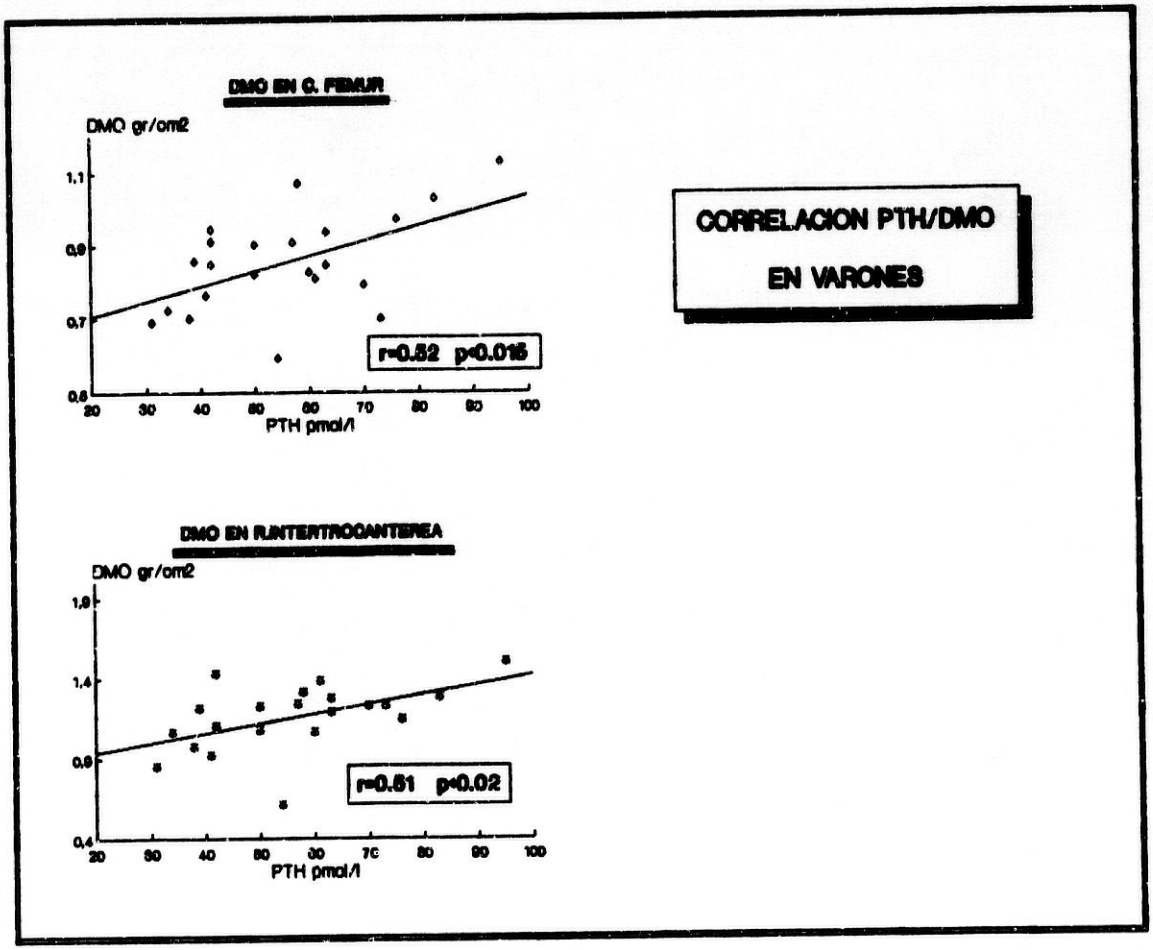

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
1,1
0,9
0,7
0,5
r=0.52 p<0.015
20 30 40 50 60 70 80 90 100
PTH pmol/l
DMO EN INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
1,8
1,4
1,0
0,6
r=0.51 p<0.02
20 30 40 50 60 70 80 90 100
PTH pmol/l
CORRELACION PTH/DMO
EN VARONES

fig 15

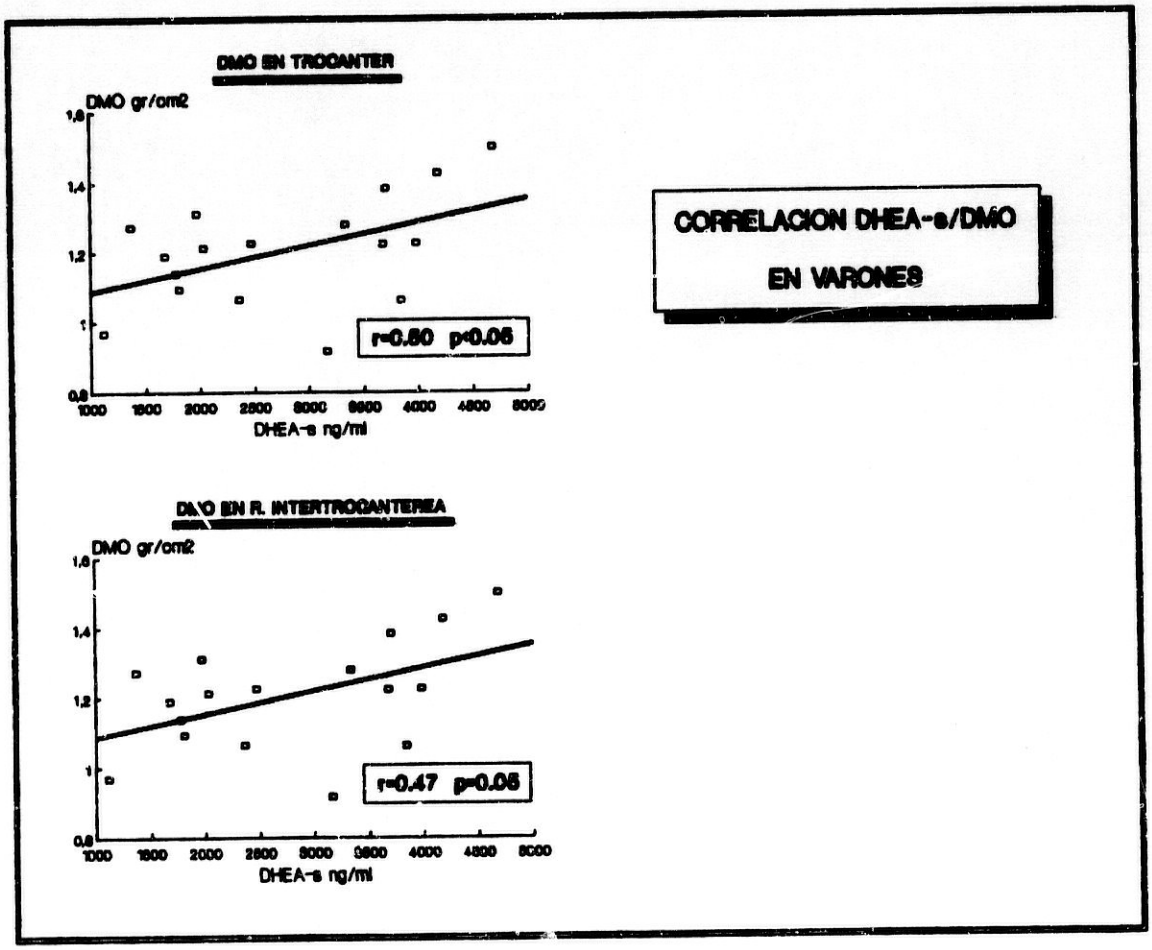

DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
1,6
1,4
1,2
1
0,8
r=0.60 p<0.05
1000 1500 2000 2500 3000 3500 4000 4500 5000
DHEA-s ng/ml
DMO EN R. INTERTROCANTERIA
DMO gr/cm2
1,6
1,4
1,2
1
0,8
r=0.47 p<0.05
1000 1500 2000 2500 3000 3500 4000 4500 5000
DHEA-s ng/ml
CORRELACION DHEA-s/DMO
EN VARONES

fig 16

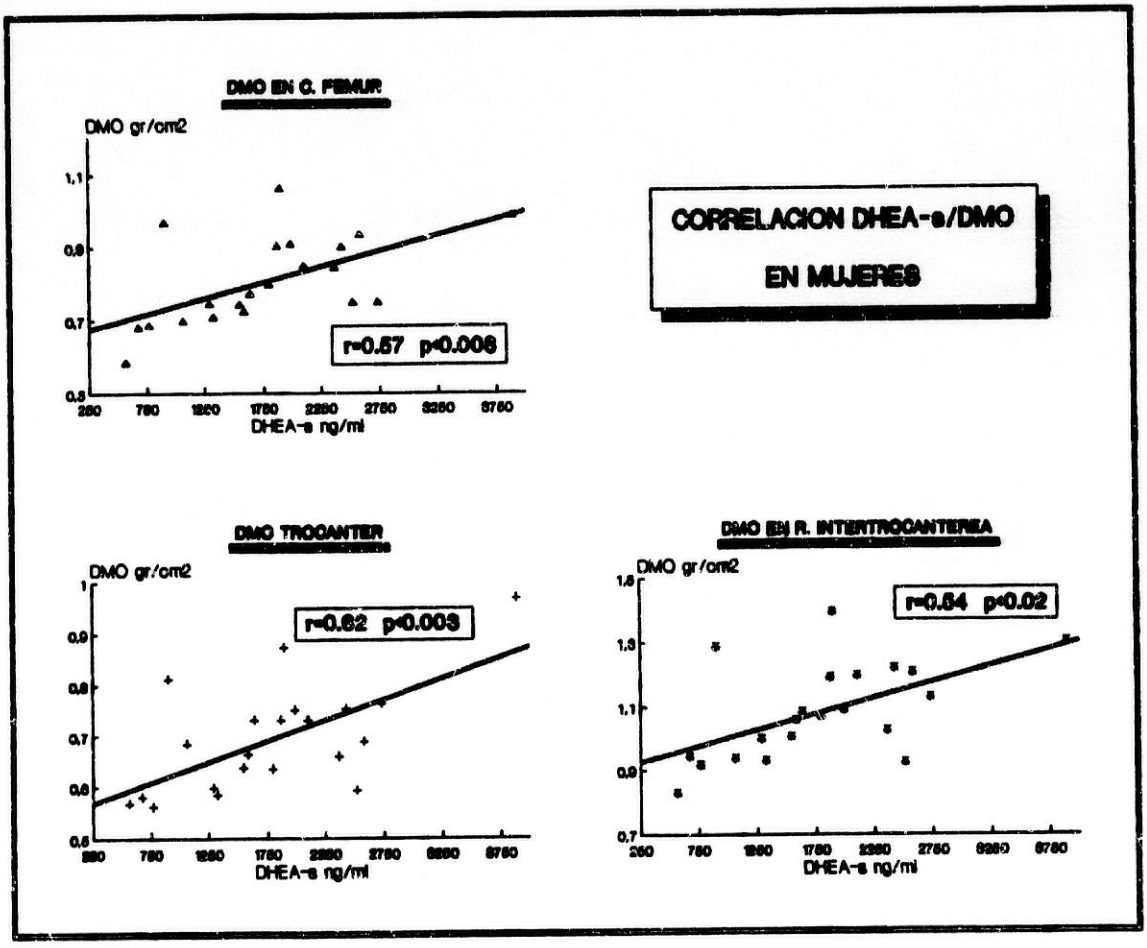

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
1.1
0.9
0.7
0.5
r=0.57 p<0.006
250 750 1250 1750 2250 2750 3250 3750
DHEA-s ng/ml
CORRELACION DHEA-s/DMO
EN MUJERES
DMO TROCANTER
DMO gr/cm2
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
r=0.62 p<0.003
250 750 1250 1750 2250 2750 3250 3750
DHEA-s ng/ml
DMO EN R. INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
1.5
1.3
1.1
0.9
0.7
r=0.64 p<0.02
250 750 1250 1750 2250 2750 3250 3750
DHEA-s ng/ml

fig 17a

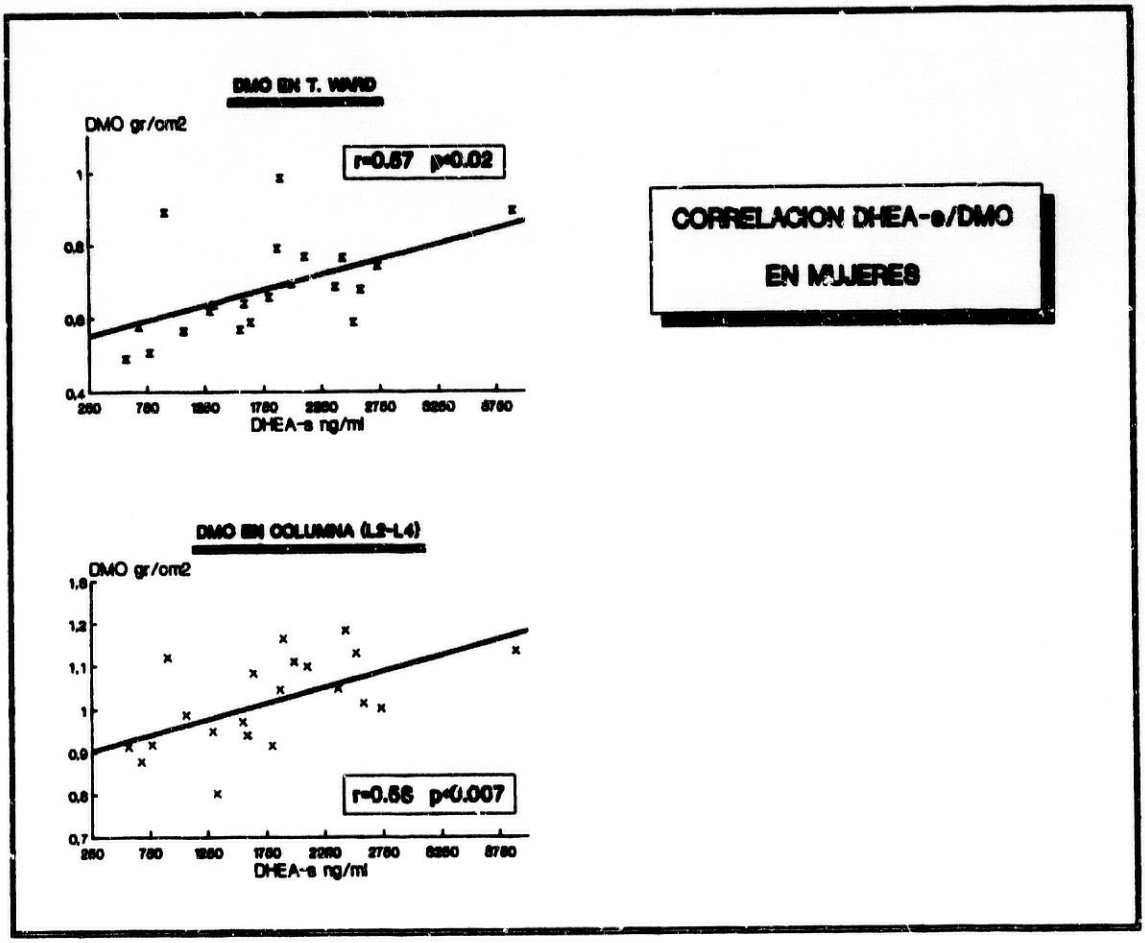

DMO EN T. WARD
DMO gr/cm2
r=0.67 p<0.02
1
0.8
0.6
0.4
250
750
1250
1750
2250
2750
3250
3750
DHEA-s ng/ml
CORRELACION DHEA-s/DMO
EN MUJERES
DMO EN COLUMNA (L2-L4)
DMO gr/cm2
1.3
1.2
1.1
1
0.9
0.8
0.7
r=0.56 p<0.007
250
750
1250
1750
2250
2750
3250
3750
DHEA-s ng/ml

fig 17b

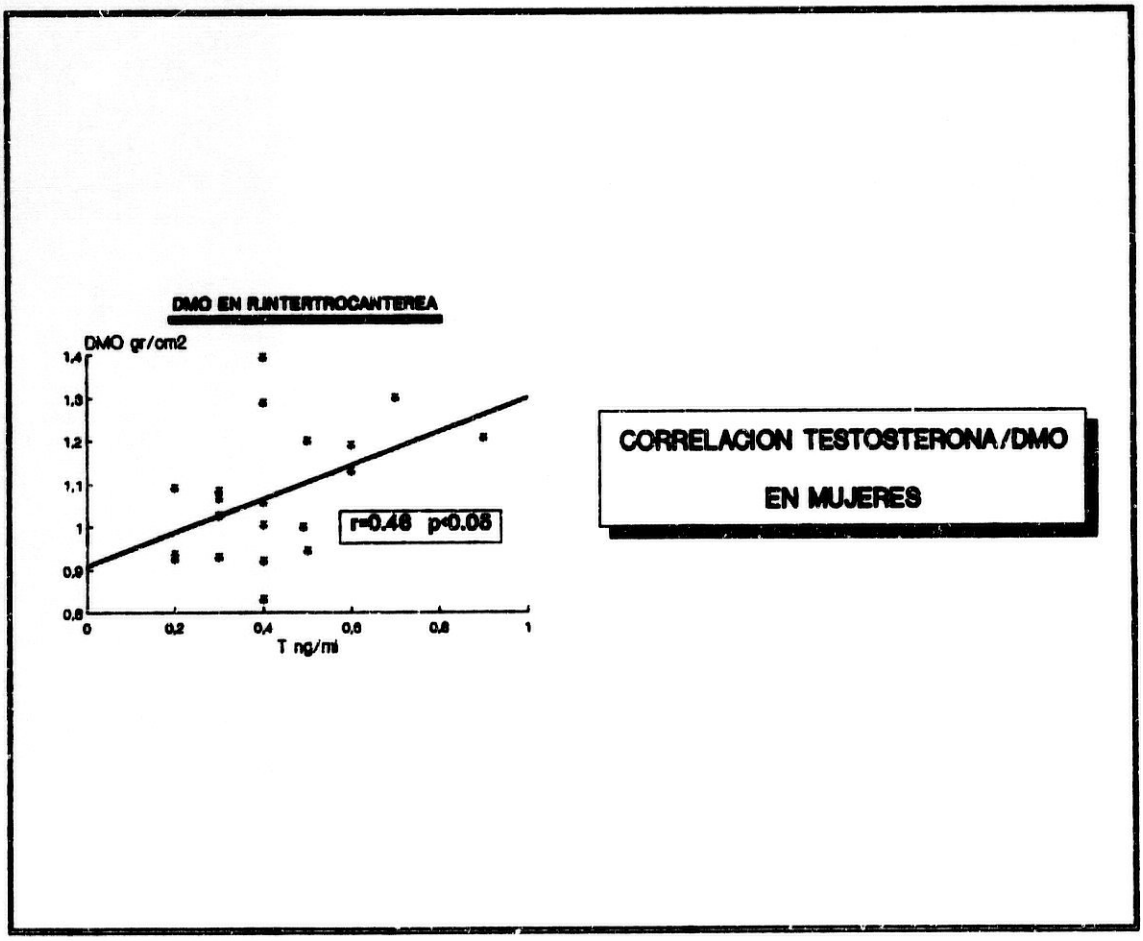

DMO EN FLINTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
1,4
1,3
1,2
1,1
1
0,9
0,8
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1
T ng/ml
r=0.46 p<0.05
CORRELACION TESTOSTERONA/DMO
EN MUJERES

fig 18

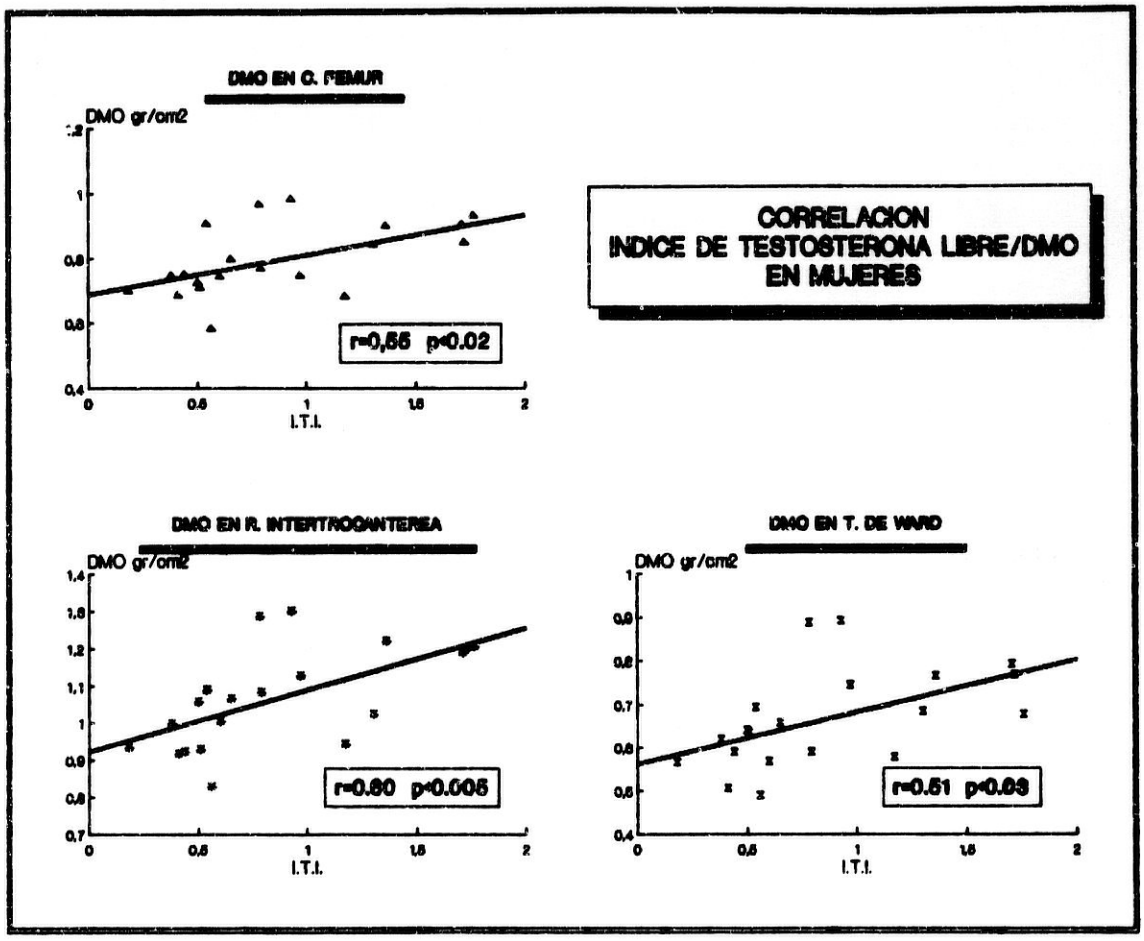
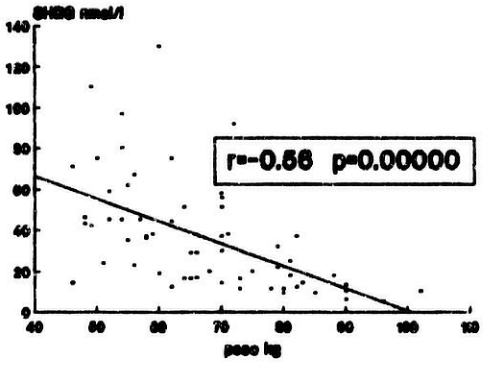

DMO EN C. FEMUR
DMO gr/cm2
r=0,55 p<0.02
I.T.I.
CORRELACION
INDICE DE TESTOSTERONA LIBRE/DMO
EN MUJERES
DMO EN R. INTERTROCANTEREA
DMO gr/cm2
r=0.60 p<0.005
I.T.I.
DMO EN T. DE WARD
DMO gr/cm2
r=0.51 p<0.03
I.T.I.

fig 19



CORRELACION PESO/SHBG

EN EL TOTAL DE LA MUESTRA

fig 20

II. COMPARACION DE MEDIAS.

II.A. Diferencias en las medidas de masa ósea entre sexos.

1) Al considerar las técnicas radiogramétricas observamos una menor ACC en mujeres (5.36±0.85), respecto a los varones (5.73±0.67)(p<0.05) (fig 21).

En cuanto a la osteodensitometría, las diferencias alcanzaron significación estadística en cadera, pero no en columna (TABLA XXXV) (fig 22)

	VARONES	MUJERES	p
c. fémur	0.878 ± 0.125	0.818 ± 0.121	<0.005
trocanter	0.761 ± 0.125	0.691 ± 0.104	<0.0005
r. intertroc.	1.189 ± 0.207	1.079 ± 0.151	<0.0003
t. Ward	0.741 ± 0.155	0.690 ± 0.127	<0.03
col (L2-L4)	1.028 ± 0.131	1.032 ± 0.106	=0.41

TABLA XXXV

Como quiera que el peso resultó ser, de entre las variables estudiadas, la de más estrecha correlación con la masa ósea, y teniendo e cuenta que el peso de los varones fue superior al de las mujeres, se pretendió anular su participación comparando la DMO de ambos sexos por unidad de peso según el siguiente índice:

IDMO = DMO/peso x 100

En este caso las mujeres evidenciaron una mayor masa ósea, relativa, que los varones (TABLA XXXVI)

	VARONES	MUJERES	p
c. fémur	1.21± 0.20	1.43 ± 0.22	0.00000
trocanter	1.05 ± 0.21	1.21 ± 0.19	0.00000
r. intertroc.	1.63 ± 0.32	1.88 ± 0.24	0.00000
t. Ward	1.02 ± 0.23	1.21 ± 0.22	0.00000
col (L2-L4)	1.41 ± 0.21	1.81 ± 0.22	0.00000

TABLA XXXVI

II. B. **Diferencias entre fumadores y no fumadores.**

1. Varones.

Se compararon el peso, edad, parámetros de metabolismo mineral, hormonas calciotropas, esteroides sexuales y SHBG, respectivamente. Se obtuvieron los siguientes resultados:

a. **Peso.**

No hubo diferencia significativa entre VF (75.2 ± 9.9 Kg) y VNF (73.3 ± 10.5 Kg), p = 0.24.

b. **Edad.**

La edad de los sujetos incluidos en el grupo VNF (28.1 ± 6.9 años) fue similar a la de los VF (28.7 ± 6.9 años)

b. Masa ósea.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los puntos de medición, considerando tanto técnicas radiogramétricas como de densitometría, entre VF y VNF. (TABLA XXXVII)

	V. FUMADORES	V. NO FUMADORES	p
%AC	86.99 ± 4.8	88.02 ± 5.9	0.31
ACC	5.72 ± 0.5	5.75 ± 0.8	0.45
cuello fémur	0.880 ± 0.131	0.877 ± 0121	0.47
trocanter	0.743 ± 0.129	0.783 ± 0.119	0.14
r. intertroc.	1.188 ± 0.243	1.191 ± 0.156	0.48
t. Ward	0.737 ± 0.155	0.746 ± 0.159	0.42
col (L2-L4)	1.009 ± 0.106	1.049 ± 0.153	0.14

TABLA XXXVII

Cuando contrastamos el grupo de VNF con el de VF de más de 20 cigarrillos al día las diferencias alcanzaron significación estadística al considerar la medición de DMO en trocanter (TABLA XXXVIII) (fig 23).

	V F + 20 cig/dia	V. NO FUMADORES	p
%AC	85.63 ± 5.09	88.02 ± 5.9	0.17
ACC	5.53 ± 0.59	5.75 ± 0.81	0.25
cuello fémur	0.877 ± 0.121	0.877 ± 0.121	0.19
trocanter	0.688 ± 0.119	0.783 ± 0.119	<0.05
r. intertroc.	1.066 ± 0.231	1.191 ± 0.156	0.06
t. Ward	0.682 ± 0.173	0.746 ± 0.159	0.19
col (L2-L4)	0980 ± 0.103	1.049 ± 0.153	0.14

TABLA XXXVIII

c. Parámetros de metabolismo mineral y hormonas calciotropas.

No hubo diferencias significativas al considerar los niveles de Ca, Ca corregido, P, calciuria, fosfaturia, TmP, fosfatasa alcalina, osteocalcina y los cocientes HOPr/Cr y Ca/Cr en orina de ayunas. Existiendo diferencia sigificativa al contrastar los valores de PTH en VF respecto a VNF (fig 24). Los valores de calcitonina no pudieron contrastarse dado el elevado número de sujetos con niveles por debajo del límite de detección del ensayo (TABLA XXXIX)

	V FUMADORES	V NO FUMADORES	p
Ca mg/dl	9.7 ± 0.3	9.9 ± 0.3	0.12
Ca C mg/dl	9.7 ± 0.4	9.6 ± 0.3	0.30
P mg/dl	3.6 ± 0.5	3.4 ± 0.5	0.14
Ca o mg/24h	217 ± 89	250 ± 89	0.15
P o mg/24h	892 ± 281	1006 ± 329	0.15
TmP mg/dl	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.5	0.81
Ca/Cr o	0.12 ± 0.07	0.11 ± 0.05	0.43
HOH/Cr o	0.025 ± 0.011	0.024 ± 0.09	0.33
F A U/l	154 ± 41	153 ± 35	0.42
BGP ng/ml	2.8 ± 1.8	2.9 ± 1.8	0.45
PTH pmol/l	61.6 ± 15.6	49.5 ± 11.4	<0.01

TABLA XXXIX

d. **Esteroides sexuales y SHBG.**

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de testosterona, estradiol, SHBG, índices de testosterona y estradiol libres y progesterona. Hubo diferencia de significación estadística al contrastar los niveles de DHEA-s en VF, respecto a VNF (TABLA XC)(fig 25)

	V FUMADORES	V NO FUMADORES	p
testosterona ng/ml	5.1 ± 1.7	5.3 ± 1.7	0.39
estradiol pg/ml	30.8 ± 11.6	37.2 ± 21.8	0.18
progesterona ng/ml	0.76 ± 0.31	0.70 ± 0.25	0.46
SHBG nmol/l	22.2 ± 20.2	19.5 ± 8.9	0.31
iT1	37.6 ± 34.6	30.2 ± 11.5	0.15
iE1	240 ± 226	173 ± 58	0.18
DHEA-s ng/ml	2301 ± 1127	3107 ± 993	<0.05

TABLA XC

2. **Mujeres**.

Se efectuaron las mismas comparaciones que en el caso de los varones obteniéndose los siguientes resultados:

a. **Peso.**

No hubo diferencia significativa entre mujeres fumadoras (MF) (56.9 ± 5.8) y no fumadoreas (MNF) (59.2 ± 8.6) p = 0.06.

De igual modo, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el peso de las MF (56.9 ± 5.8) y el de las mujeres fumadoras de más de 20 cigarrillos diarios (55.9 ± 4.7) p = 0.07.

b. Edad.

Fue similar en ambos grupos. MF = 28.2 ± 6.2 años; MNF = 28.3 ± 7.6 años.

b. Masa ósea.

Las diferencias observadas entre la DMO de mujeres fumadoras y no fumadoras alcanzaron significación estadística en cuello de fémur y región intertrocanterea (TABLA XCI) (fig 26).

	M. FUMADORAS	M. NO FUMADORAS	p
%AC	88.41 ± 4.78	90.26 ± 3.29	0.13
ACC	5.28 ± 0.91	5.46 ± 0.82	0.3
cuello fémur	0.796 ± 0.118	0.838 ± 0.123	<0.05
trocanter	0.678 ± 0.104	0.705 ± 0.103	0.10
r. intertroc.	1.049 ± 0.151	1.106 ± 0.148	<0.05
t. Ward	0.669 ± 0.115	0.709 ± 0.136	0.06
col (L2-L4)	1.025 ± 0.108	1.039 ± 0.106	0.28

TABLA XCI

Diferencias que se hacen más manifiestas al comparar el grupo de MNF con el de fumadoras de más de 20 cigarrillos diarios (TABLA XCII) (fig 27), debiendo destacar que, en este caso, las mujeres fumadoras presentan un %AC inferior a las no fumadoras (fig 28).

	M F. + 20 cig/d	M. NO FUMADORAS	p
%AC	85.79 ± 4.78	90.26 ± 3.29	<0.03
ACC	5.22 ± 0.62	5.46 ± 0.8	<0.31
cuello fémur	0.770 ± 0.063	0.838 ± 0.123	<0.05
trocanter	0.657 ± 0.084	0.705 ± 0.103	0.08
r. intertroc.	1.013 ± 0.102	1.106 ± 0.148	<0.02
t. Ward	0.644 ± 0.092	0.709 ± 0.136	0.05
col (L2-L4)	1.043 ± 0.088	1.039 ± 0.106	0.38

TABLA XCII

c. <u>Parámetros de metabolismo mineral y hormonas calciotropas.</u>

No se encontraron diferencias significativas al contrastar los niveles de Ca, Ca corregido, P, calciuria, fosfaturia, TmP, fosfatasa alcalina, PTH, BGP y los cocientes HOPr/Cr y Ca/Cr en orina de ayunas. Los niveles de calcitonina no pudieron compararse dado el bajo número de muestras con niveles indetectables (TABLA XCIII).

	M FUMADORAS	M NO FUMADORAS	p
Ca mg/dl	9.5 ± 0.3	9.6 ± 0.3	0.21
Ca C mg/dl	9.4 ± 0.3	9.3 ± 0.3	0.30
P mg/dl	3.8 ± 0.5	3.5 ± 0.5	0.07
Ca o mg/24h	162 ± 78	188 ± 83	0.19
P o mg/24h	774 ± 399	583 ± 234	0.06
TmP mg/dl	3.5 ± 0.5	3.4 ± 0.4	0.20
Ca/Cr o	0.15 ± 0.12	0.14 ± 0.08	0.42
HOH/Cr o	0.029 ± 0.009	0.033 ± 0.019	0.22
F A U/l	128 ± 31	121 ± 32	0.27
BGP ng/ml	3.2 ± 1.6	2.9 ± 1.7	0.31
PTH pmol/l	50.5 ± 9.3	52.1 ± 6.5	0.29

TABLA XCIII

d. **Esteroides sexuales y SHBG.**

No hubo diferencias significativas al contrastar los niveles de progesterona, estradiol, testosterona, DHEA-s, e iEl, siendo estadísticamente significativa las diferencias en SHBG e iTl (TABLA XCIV) (figs 29 y 30)

	M FUMADORAS	M NO FUMADORAS	p
testosterona ng/ml	0.39 ± 0.13	0.45 ± 0.19	0.18
estradiol pg/ml	64.8 ± 30.7	48.6 ± 21.9	0.05
progesterona ng/ml	0.61 ± 0.21	0.73 ± 0.45	0.17
SHBG nmol/l	61.8 ± 31.4	43.8 ± 21.2	<0.05
iTl	0.80 ± 0.47	1.5 ± 1.5	<0.05
iEl	119 ± 69	134 ± 83	0.30
DHEA-S µg/100ml	1605 ± 610	1644 ± 1173	0.45

TABLA XCIV

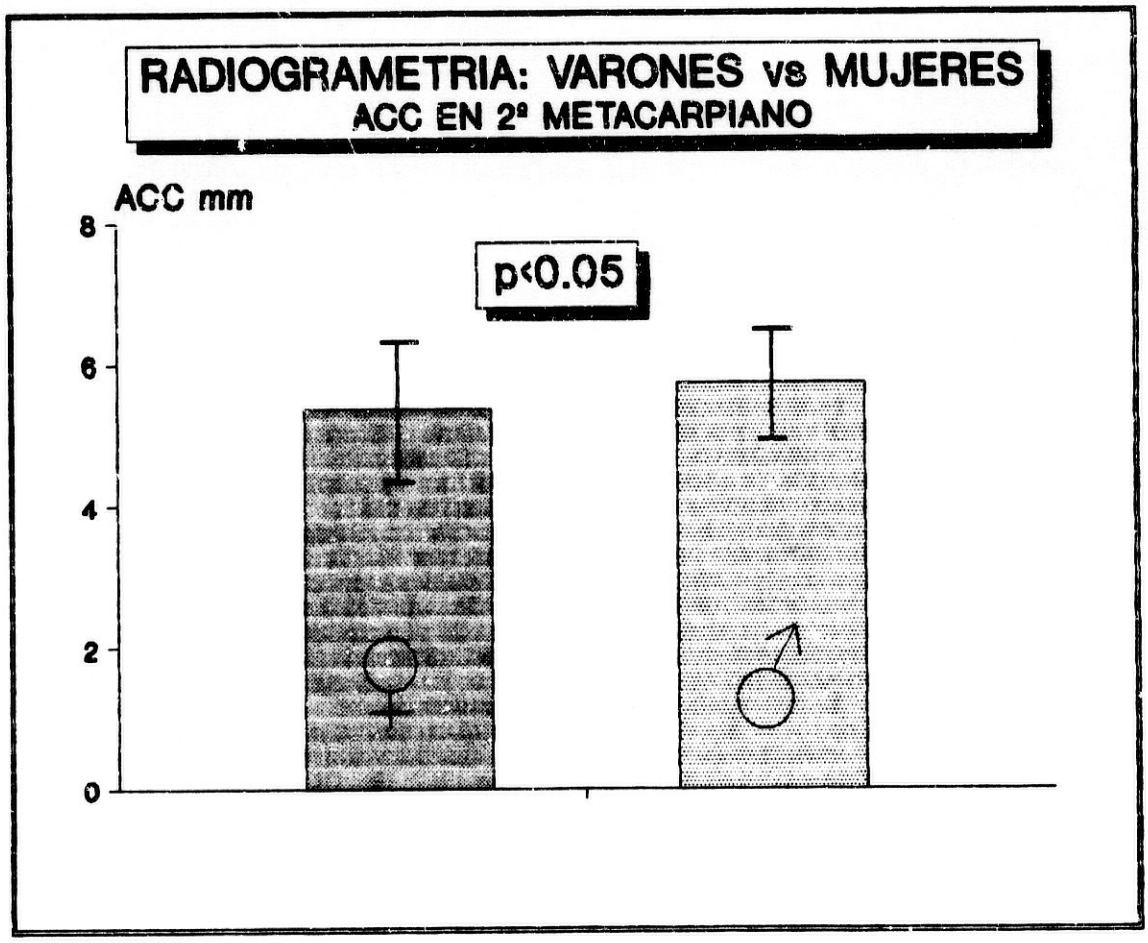

RADIOGRAMETRIA: VARONES vs MUJERES
ACC EN 2ª METACARPIANO
ACC mm
8
6
4
2
0
p<0.05
♀
♂

fig 21

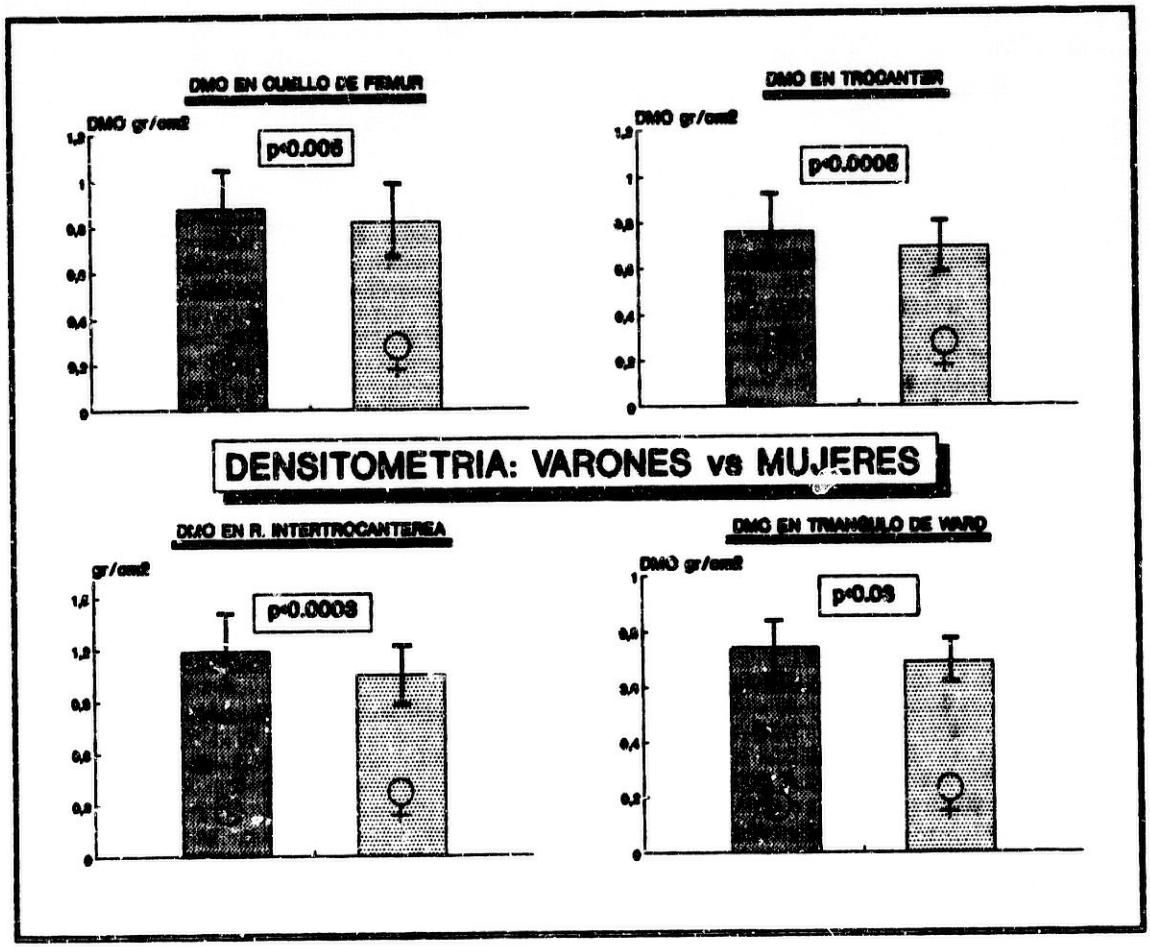

DMO EN CUELLO DE FEMUR
DMO gr/cm2
p<0.005
DMO EN TROCANTER
DMO gr/cm2
p<0.0005
DENSITOMETRIA: VARONES vs MUJERES
DMO EN R. INTERTROCANTERIEA
gr/cm2
p<0.0003
DMO EN TRIANGULO DE WARD
DMO gr/cm2
p<0.05

fig 22

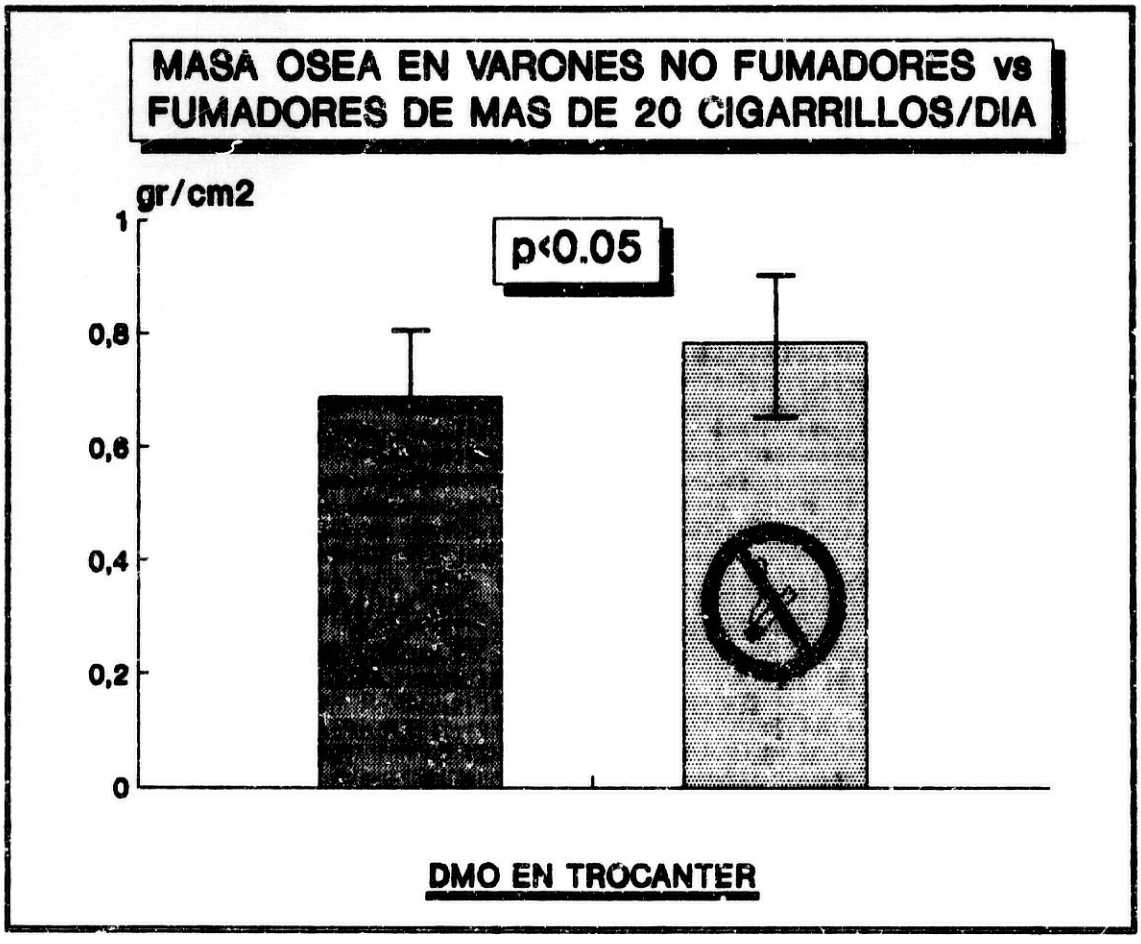

MASA OSEA EN VARONES NO FUMADORES vs
FUMADORES DE MAS DE 20 CIGARRILLOS/DIA
gr/cm2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
p<0.05
DMO EN TROCANTER

fig 23

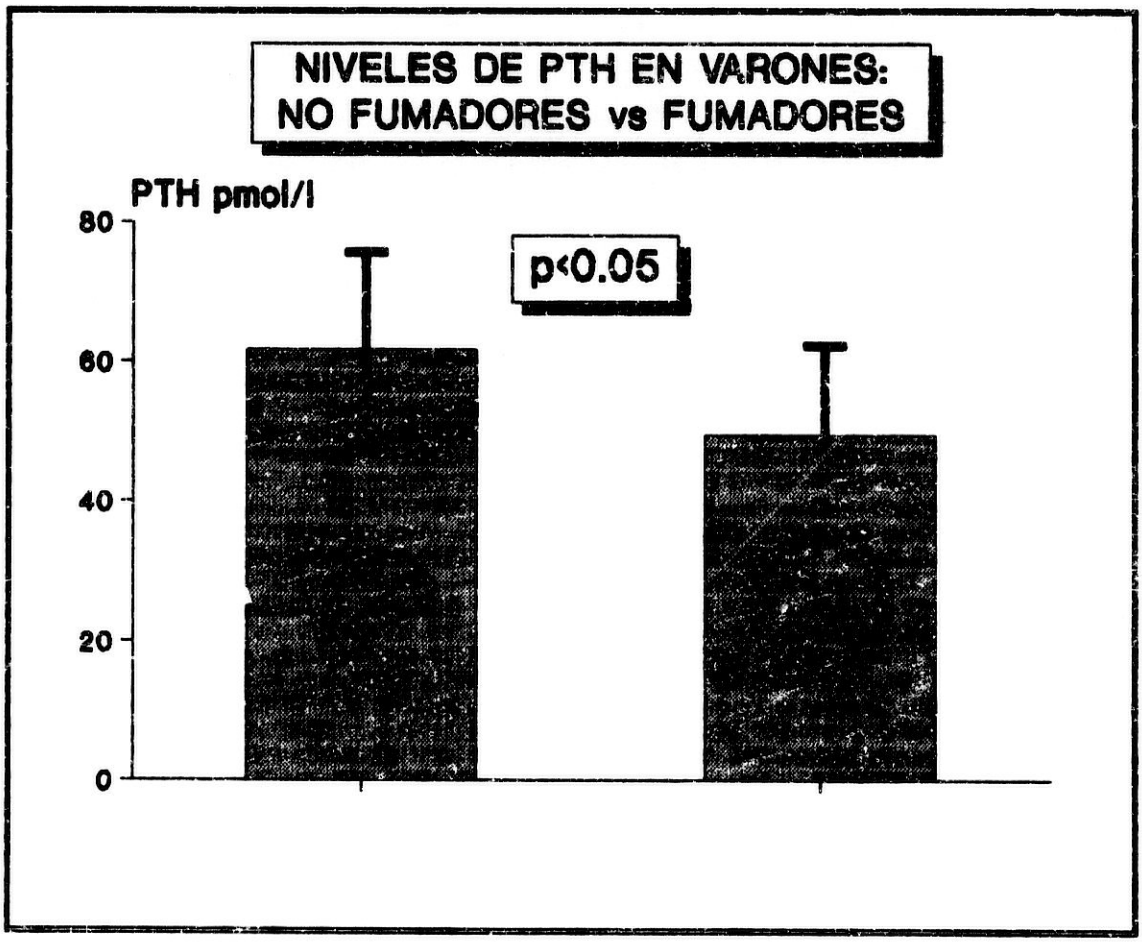

NIVELES DE PTH EN VARONES:
NO FUMADORES vs FUMADORES
PTH pmol/l
80
60
40
20
0
p<0.05

fig 24

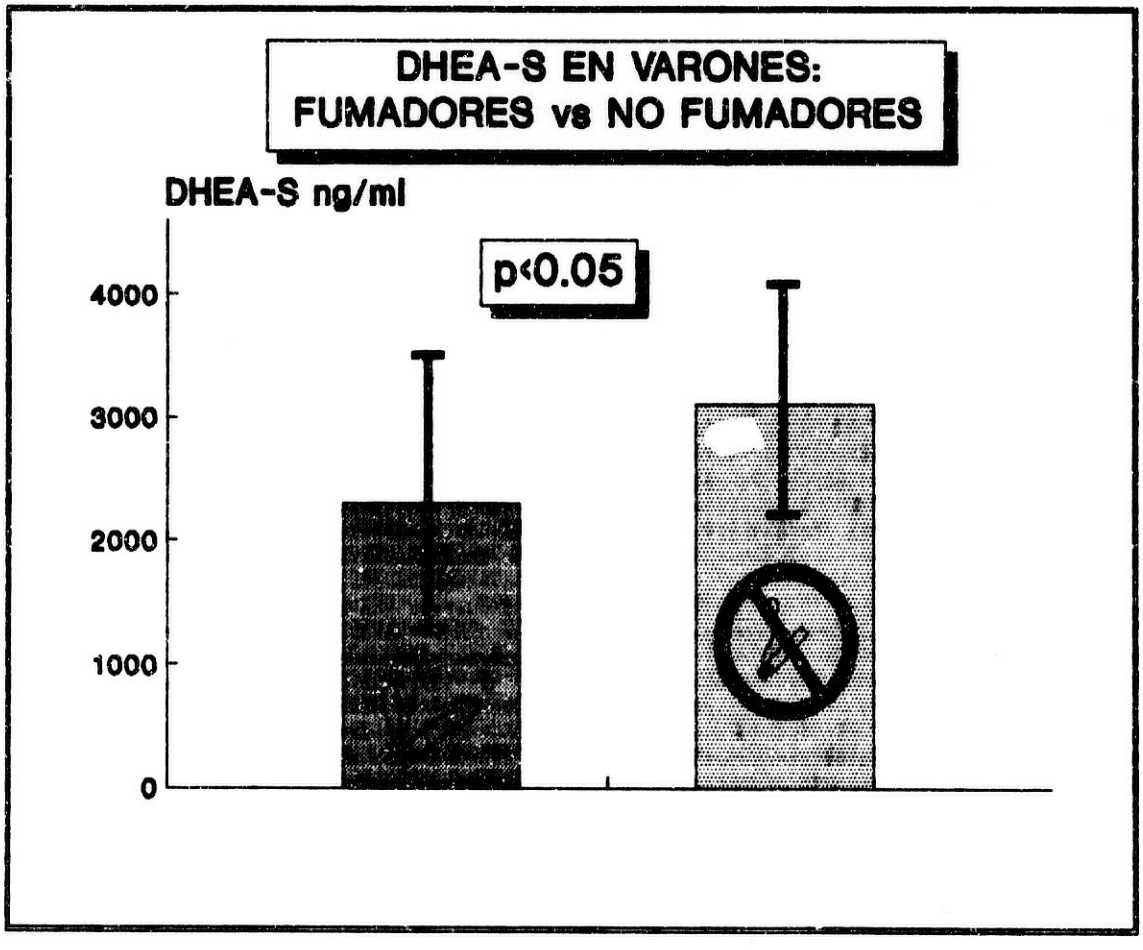

DHEA-S EN VARONES:
FUMADORES vs NO FUMADORES
DHEA-S ng/ml
p<0.05
4000
3000
2000
1000
0

fig 25

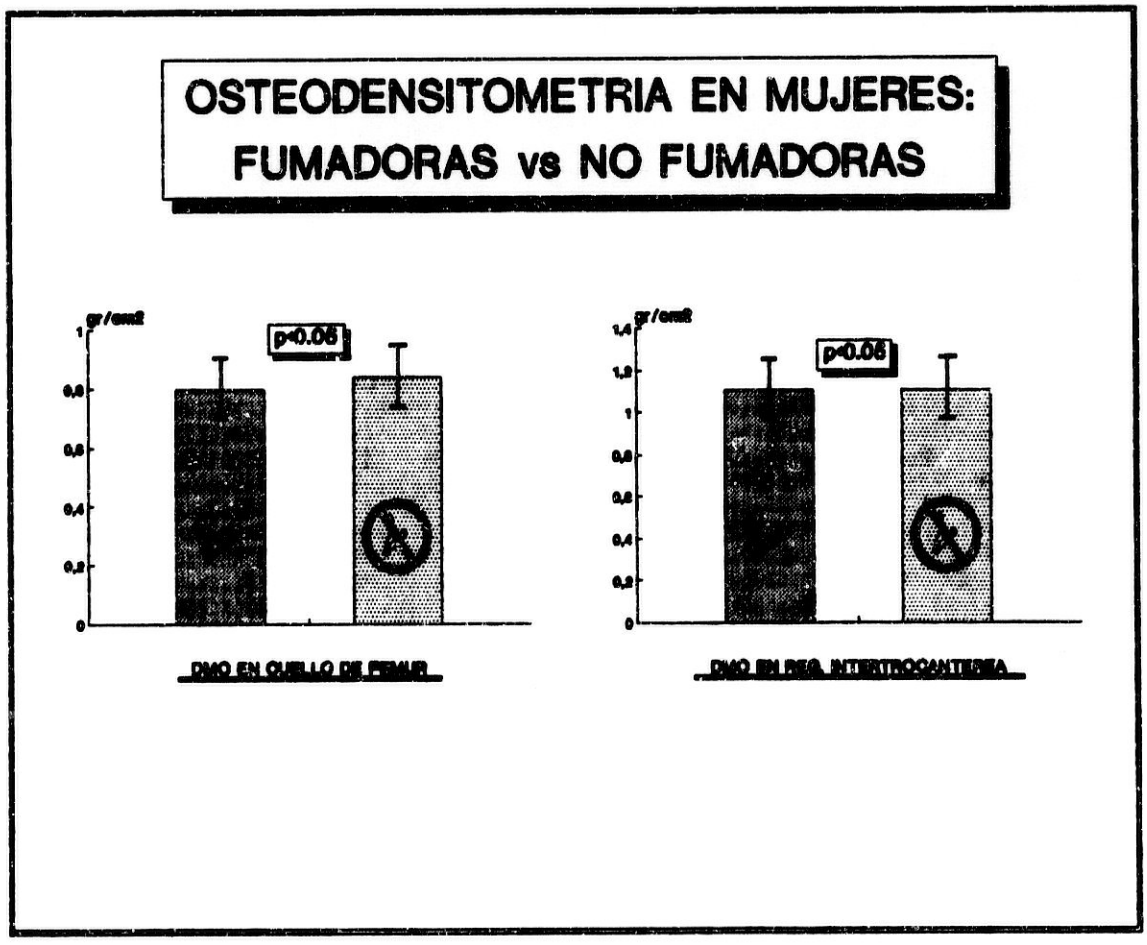

OSTEODENSITOMETRIA EN MUJERES:
FUMADORAS vs NO FUMADORAS
gr/cm2
p<0.05
DMO EN CUELLO DE FEMUR
gr/cm2
p<0.05

fig 26

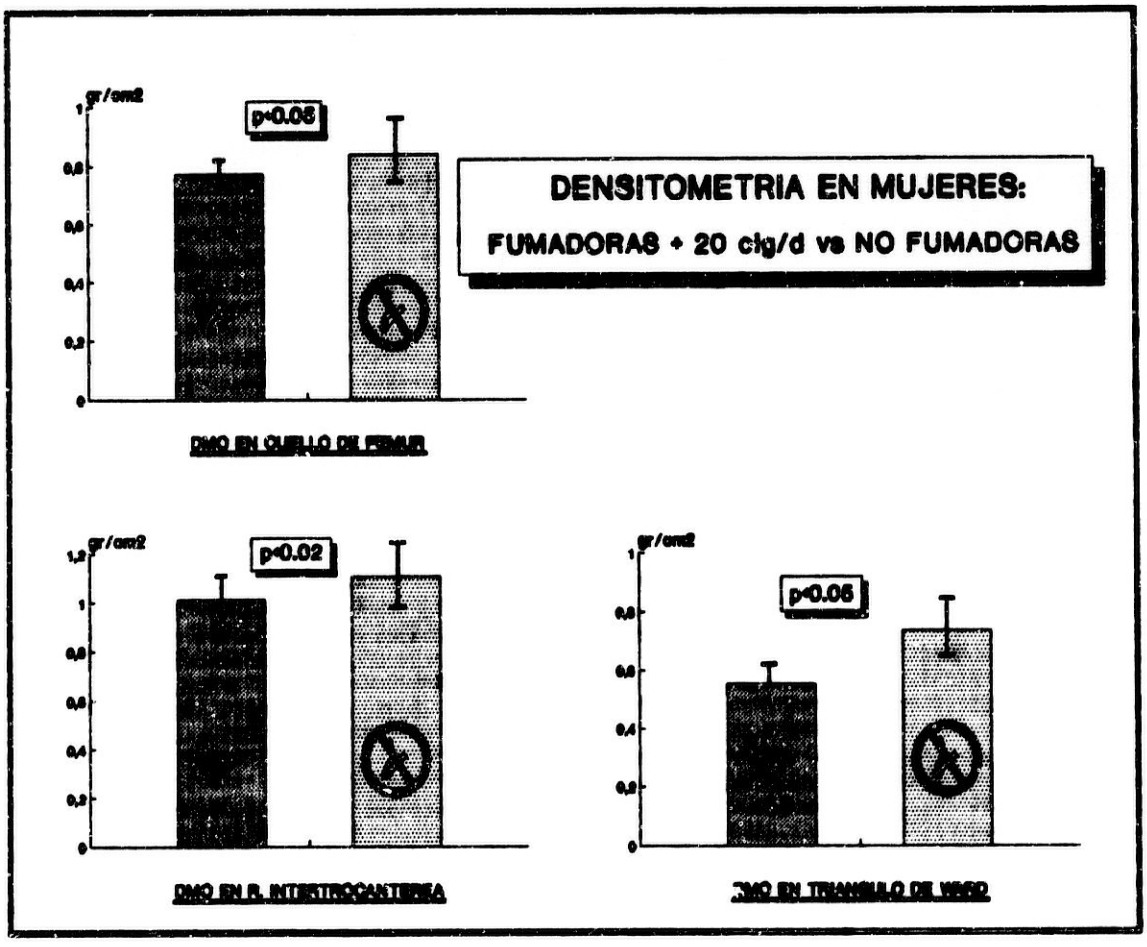

DENSITOMETRIA EN MUJERES:
FUMADORAS + 20 cig/d vs NO FUMADORAS
gr/cm2
p<0.05
DMO EN CUELLO DE FEMUR
gr/cm2
p<0.02
DMO EN R. INTERTROCANTERIEA
gr/cm2
p<0.05
DMO EN TRIANGULO DE WARD

fig 27

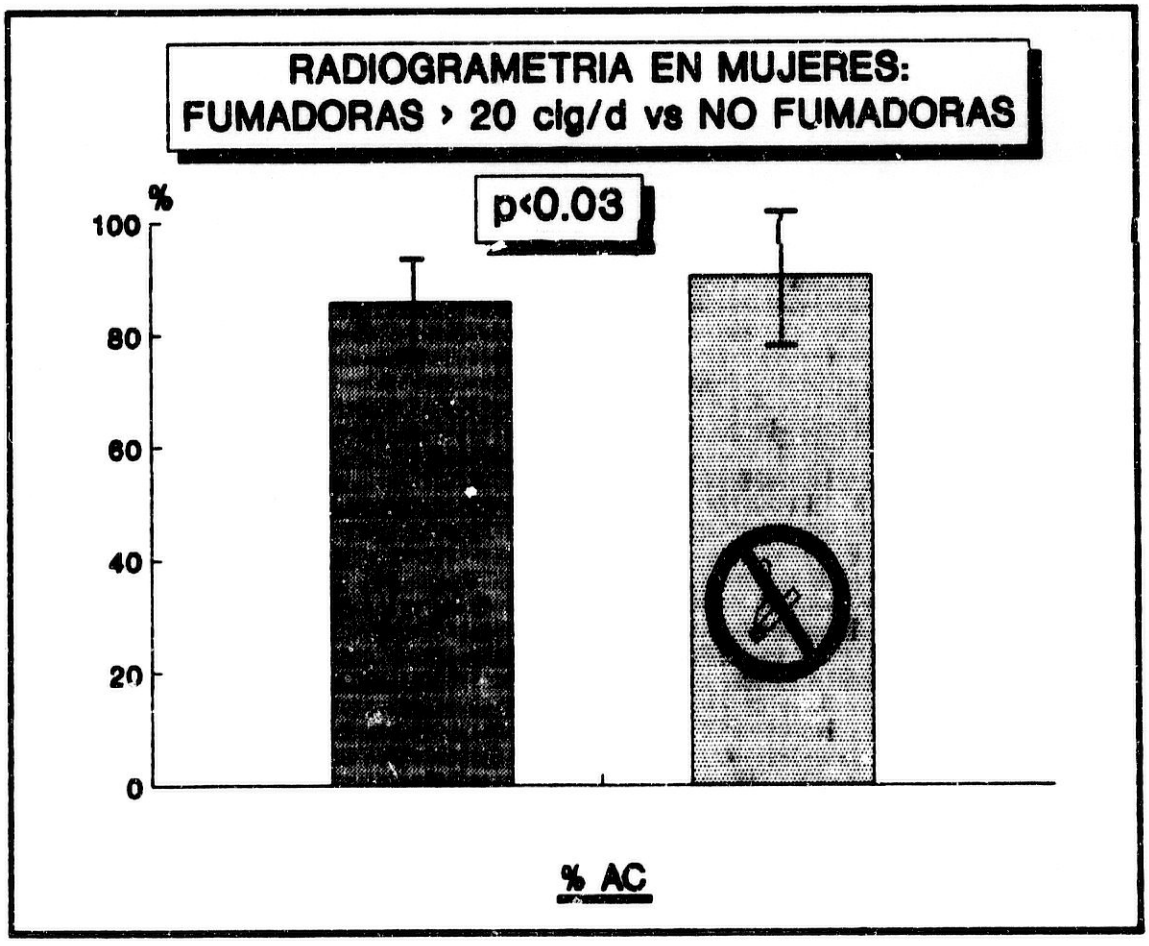

RADIOGRAMETRIA EN MUJERES:
FUMADORAS › 20 cig/d vs NO FUMADORAS
p<0.03
%
100
80
60
40
20
0
% AC

fig 28

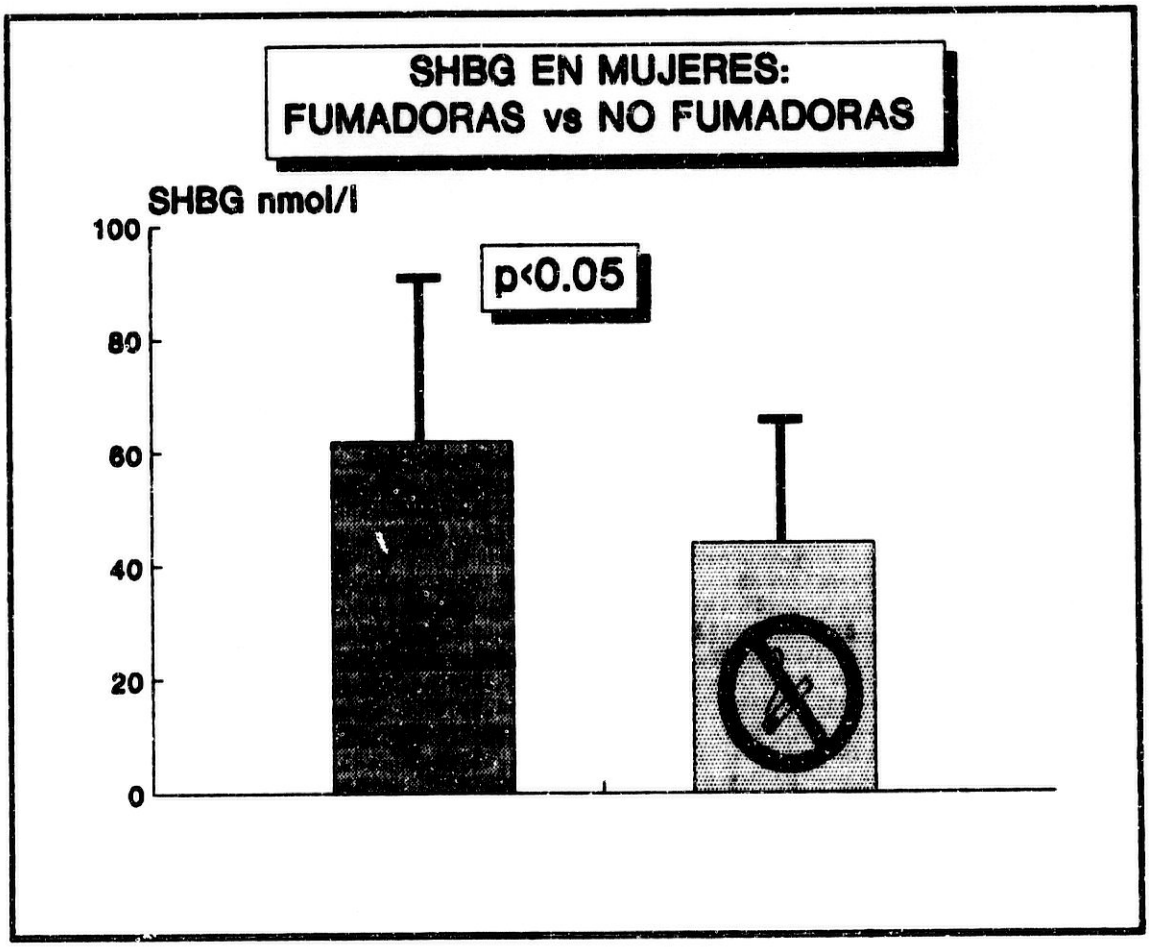

SHBG EN MUJERES:
FUMADORAS vs NO FUMADORAS
SHBG nmol/l
100
80
60
40
20
0
p<0.05

fig 29

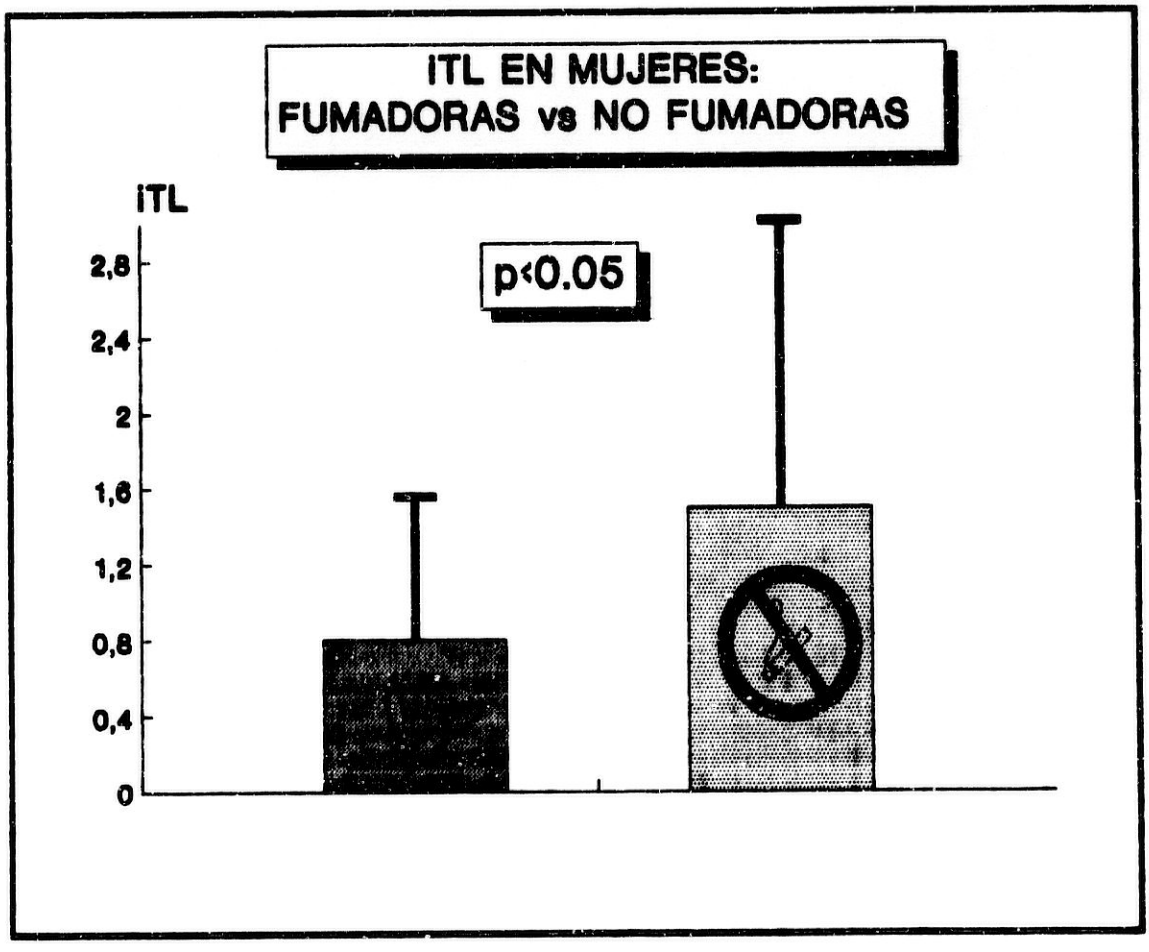

ITL EN MUJERES:
FUMADORAS vs NO FUMADORAS
ITL
p<0.05
2,8
2,4
2
1,6
1,2
0,8
0,4
0

fig 30

III. ANALISIS DE LA VARIANZA.

Como complemento al análisis de correlación y regresión lineal simple entre edad y DMO , y para una mejor valoración de la evolución de la masa ósea con la edad, se aplicó un ANOVA a las 2 mediciones de masa ósea obtenidas mediante radiogrametría y las 4 calculadas por osteodensitometría, correspondientes a los grupos de edad comprendida entre 20 y 24, 25 y 29, 30 y 34, y 35 y 45 años, respectivamente, encontrándose los siguientes resultados:

A. Varones.

Sólamente existió diferencia de significación estadística al contrastar los valores de DMO obtenidos en trocanter de fémur ($F=3.09$; $p<0.05$). (fig 31)

En este punto de medición la masa ósea fue menor, respecto a la media del grupo de edad comprendido entre 20 y 24 años (0.814 ± 0.107), en los grupos de edad comprendida entre 25 y 29 años (0.692 ± 0.092; $p < 0.002$), y entre 35 y 45 años (0.708 ± 0.132; $p<0.03$), respectivamente.

Las medias de los diversos grupos obtenidas en los otros puntos de medición, y las correspondientes a la radiogrametría, se recogen en las figuras 32 y 33.

B. Mujeres.

Se apreció diferencia estadísticamente significativa en las mediciones de masa ósea realizadas en trocanter de fémur ($F=3.49$; $p<0.02$) y triángulo de Ward ($F=3.89$; $p<0.02$)(fig 34).

En trocanter, la masa ósea obtenida en el grupo de mujeres de edad entre 20 y 24 años (0.727 ± 0.108) fue mayor que la calculada en mujeres de edad entre 30 y 34 años (0.672 ± 0.103; $p<0.04$), y entre 35 y 45 años (0.637 ± 0.073; $p<0.002$).

En triángulo de Ward, la masa ósea hallada en el grupo de mujeres de edad entre 20 y 24 años (0.732 ± 0.128) fue superior a la del grupo de mujeres de edad comprendida entre 30 y 34 años (0.663 ± 0.138; $p<0.04$), y entre 35 y 45 años (0.615 ± 0.072; $p<0.0007$).

En la figura 35 se recogen las medias de masa ósea obtenidas en los otros puntos de medición, y en la 36 las correspondientes a la radiogrametría.

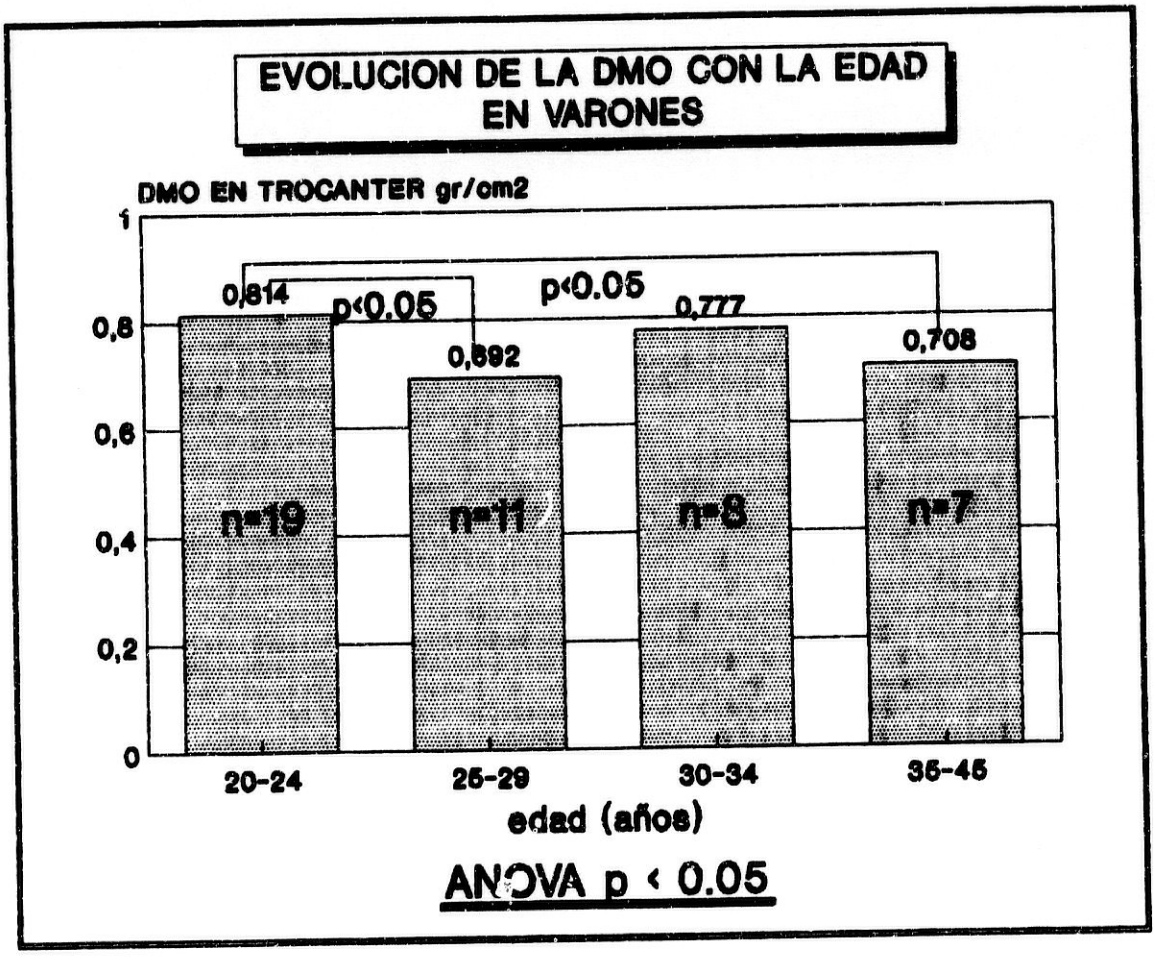

EVOLUCION DE LA DMO CON LA EDAD
EN VARONES
DMO EN TROCANTER gr/cm2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0,814
p<0.05
0,692
p<0.05
0,777
0,708
n=19
n=11
n=8
n=7
20-24
25-29
30-34
35-45
edad (años)
ANOVA p < 0.05

fig 31

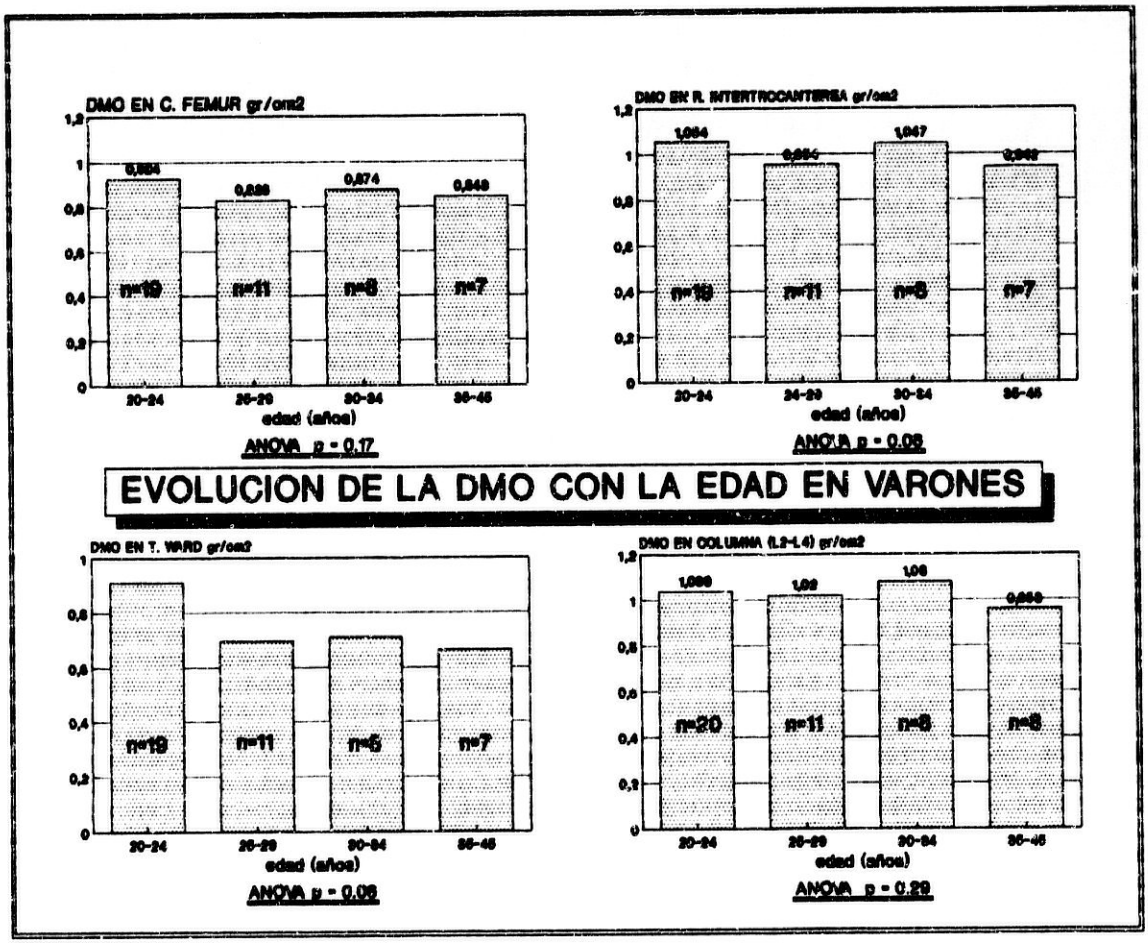

DMO EN C. FEMUR gr/cm2
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0,874
0,849
n=19
n=11
n=6
n=7
20-24
25-29
30-34
35-45
edad (años)
ANOVA p = 0,17
DMO EN R. INTERTROCANTERIEA gr/cm2
1,084
1,047
n=19
n=11
n=6
n=7
20-24
30-34
edad (años)
ANOVA p = 0,06
EVOLUCION DE LA DMO CON LA EDAD EN VARONES
DMO EN T. WARD gr/cm2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
n=19
n=11
n=6
n=7
20-24
edad (años)
ANOVA p = 0,06
DMO EN COLUMNA (L2-L4) gr/cm2
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
1,08
n=20
n=11
n=6
n=6
20-24
30-34
edad (años)
ANOVA p = 0,29

fig 32

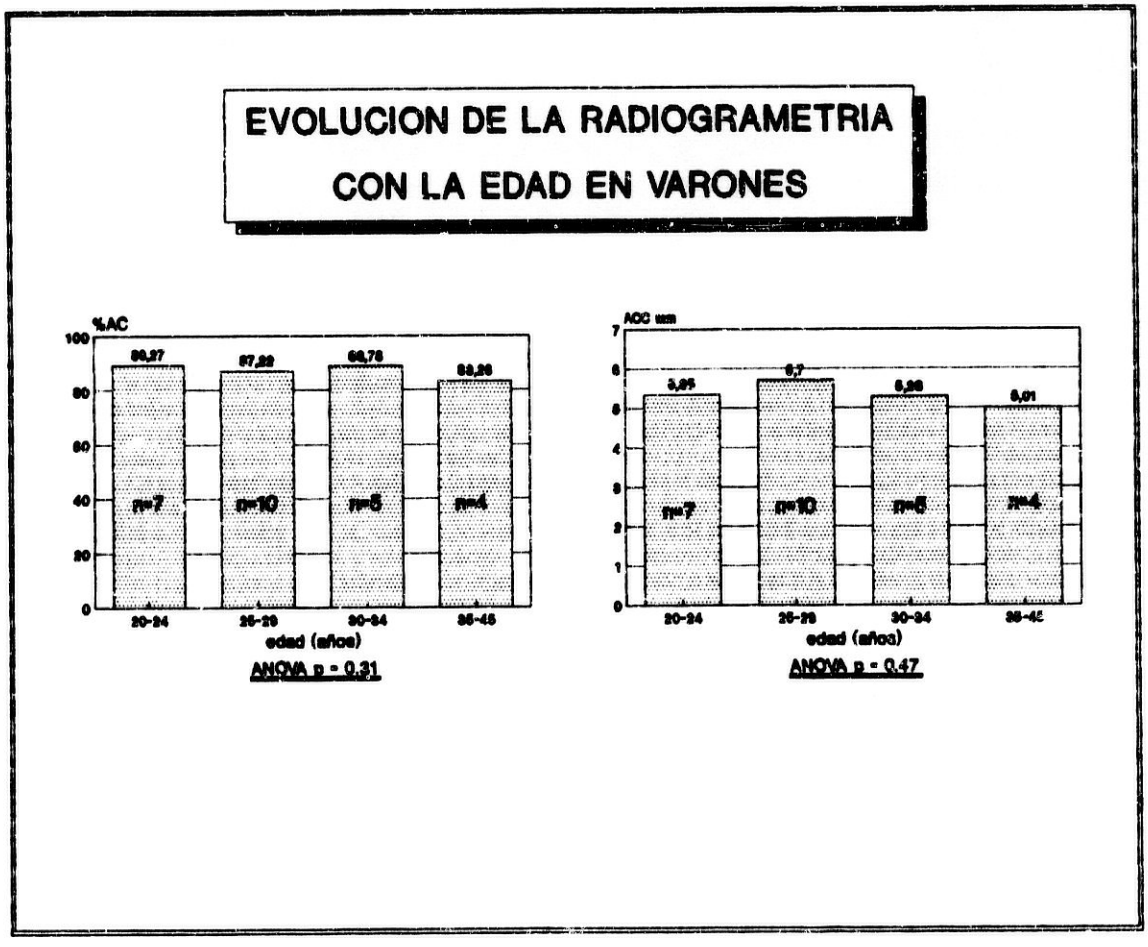
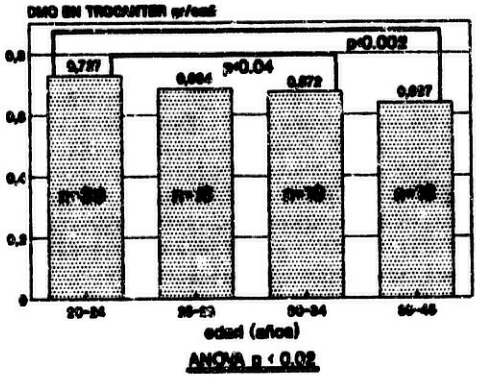

EVOLUCION DE LA RADIOGRAMETRIA
CON LA EDAD EN VARONES
%AC
100
80
60
40
20
0
n=7
n=10
n=5
n=4
20-24
25-29
30-34
35-45
edad (años)
ANOVA p = 0,31
ACC mm
7
6
5
4
3
2
1
0
6,7
n=7
n=10
n=5
n=4
20-24
25-29
30-34
edad (años)
ANOVA p = 0,47

fig 33

EVOLUCION DE LA DMO CON LA EDAD EN MUJERES



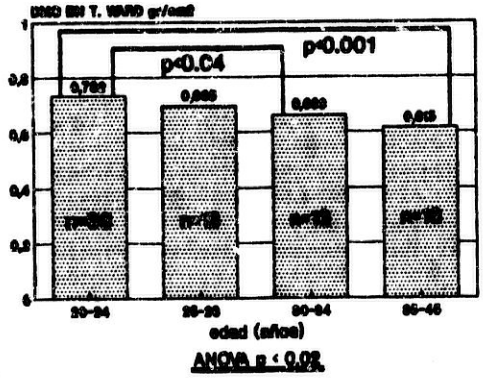
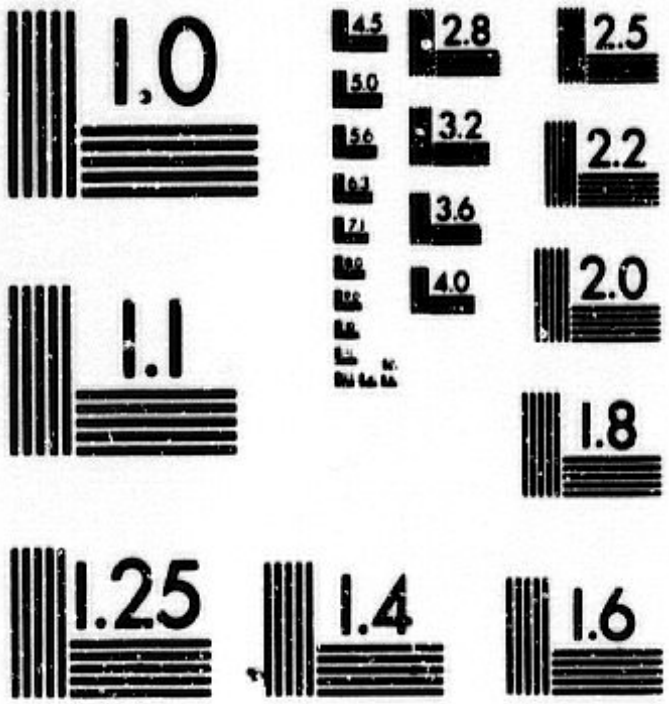
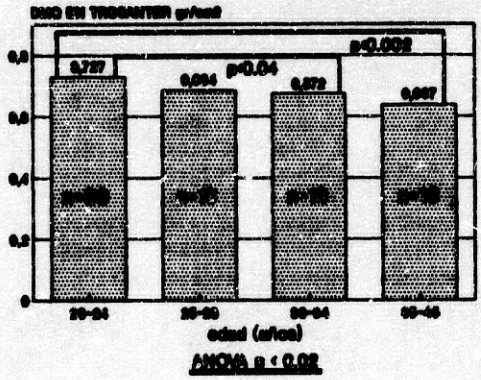


fig 34



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

EVOLUCION DE LA DMO CON LA EDAD EN MUJERES



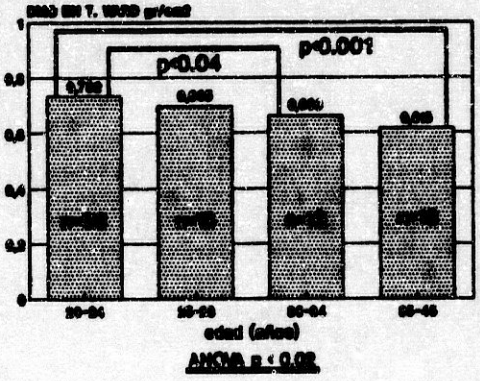


fig 34

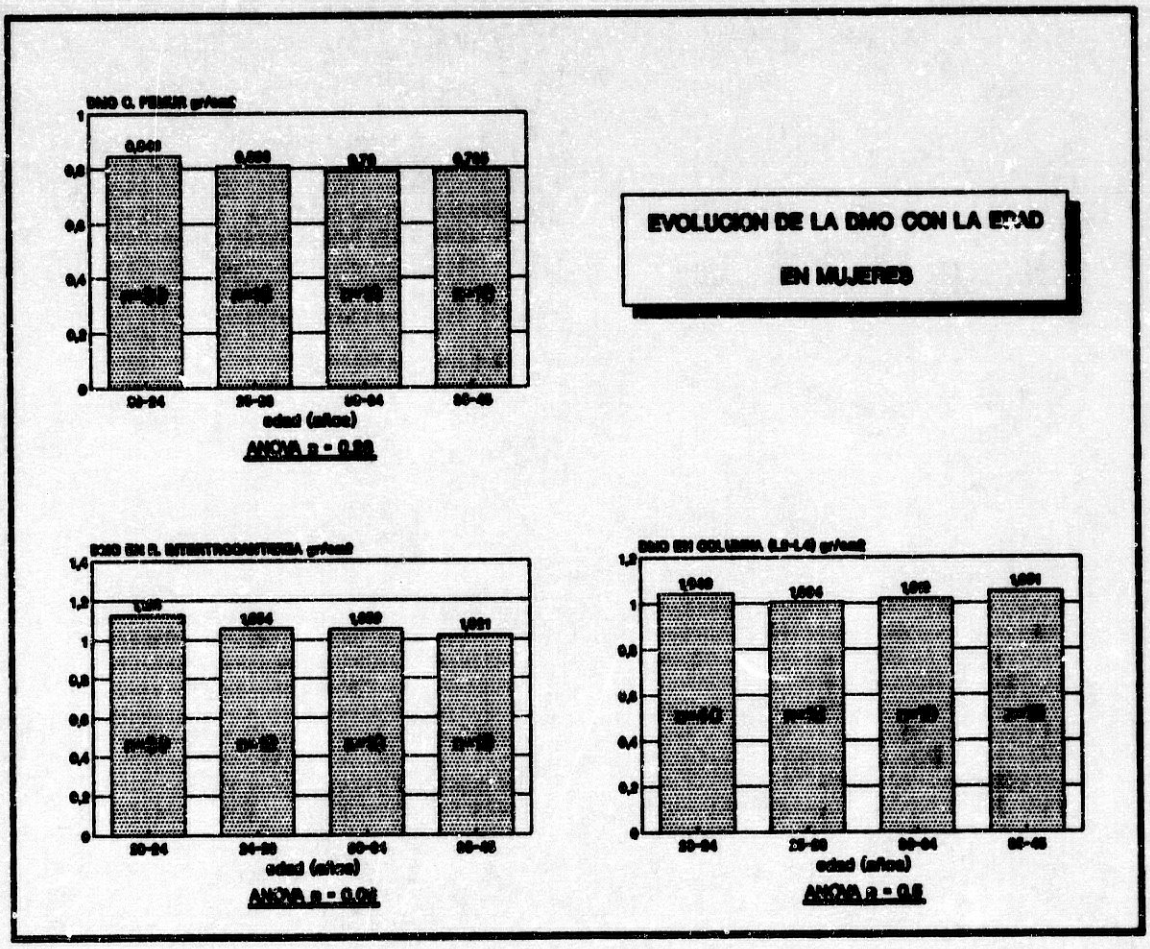
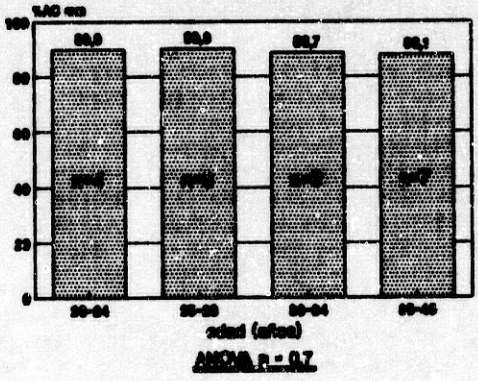

EVOLUCION DE LA DMO CON LA EDAD
EN MUJERES
edad (años)
edad (años)
edad (años)

fig 35

EVOLUCION DE LA RADIOGRAMETRIA CON LA EDAD, EN MUJERES



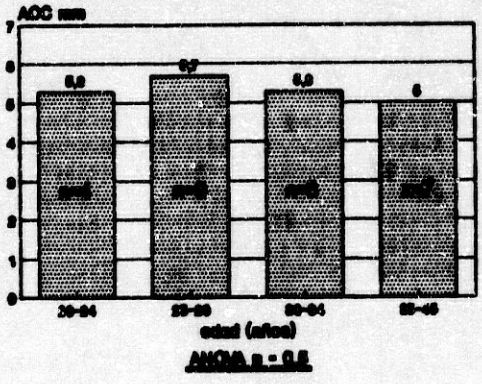


fig 36

IV. REGRESION LINEAL MULTIPLE PASO A PASO O "STEPWISE".

Se calculó la ecuación de regresión múltiple existente entre peso, talla, edad, el hecho de fumar (sí o no) y el número de cigarrillos fumados al día con cada una de las zonas de medición de DMO que utilizamos, tanto de cadera como de columna, para ambos sexos.

IV. a. Mujeres.

En las tablas XCV, XCVI, XCVII y XCVIII se recogen las ecuaciones correspondientes a las mujeres, que se representan en las figuras 37, 38, 39 y 40. En columna no hubo lugar al cálculo de la ecuación ya que sólo una variable, el peso, resultó tener valor predictivo para la densidad ósea medida en dicho punto.

REGRESIÓN "STEPWISE" DE LA DMO EN C. DE FEMUR CON PESO, EDAD, TALLA, EL HECHO DE FUMAR Y EL Nº DE CIGARRILLOS FUMADOS AL DIA EN MUJERES.

	VARIABLE DEPENDIENTE: DMO en cuello de fémur.		
variables predictivas	coef. de regresión	p	r^2 parcial
peso	0.0071	<0.0002	0.157
edad	-0.0046	<0.0152	0.070
variables sin valor predictivo			
talla		0.13	0.027
cig. día		0.22	0.017
fumar		0.25	0.015

constante =0.538 R^2 = 0.18 R múltiple = 0.45

TABLA XCV

REGRESIÓN "STEPWISE" DE LA DMO EN TROCANTER CON PESO, EDAD, TALLA, EL HECHO DE FUMAR Y EL Nº DE CIGARRILLOS FUMADOS AL DIA EN MUJERES.

VARIABLE DEPENDIENTE: DMO en trocanter

variables predictivas	coef. de regresión	p	r^2 parcial
edad	-0.0062	<0.00006	0.173
peso	0.0057	<0.000142	0.154
variables sin valor predictivo			
fumar		0.494	0.0055
cig. día		0.530	0.0046
talla		0.579	0.0036
constante =0.535	R^2 = 0.26	R múltiple = 0.52	

TABLA XCVI

REGRESIÓN "STEPWISE" DE LA DMO EN R. INTERTROC. CON PESO, EDAD, TALLA, EL HECHO DE FUMAR Y EL Nº DE CIGARRILLOS FUMADOS AL DIA EN MUJERES.

VARIABLE DEPENDIENTE: región intertrocanterea.

variables predictivas	coef. de regresión	p	r^2 parcial
peso	0.0152	=0.00000	0.350
edad	-0.0092	<0.00005	0.181
talla	-0.0055	<0.03	0.056
variables sin valor predictivo			
fumar		0.21	0.018
cig. día		0,23	0.017
constante = 0.574	R^2 = 0.230	R múltiple = 0.498	

TABLA XCVII

REGRESIÓN "STEPWISE" DE LA DMO EN T. DE WARD CON PESO, EDAD, TALLA, EL HECHO DE FUMAR Y EL Nº DE CIGARRILLOS FUMADOS AL DIA EN MUJERES.

VARIABLE DEPENDIENTE: triángulo de Ward.			
variables predictivas	coef. de regresión	p	r^2 parcial
edad	-0.0079	<0.00005	0.179
peso	0.0058	<0.002	0.109
variables sin valor predictivo			
talla		0.15	0.024
fumar		0.30	0.012
cig. día		0.33	0.011
constante =0.574	R^2 ajustada = 0.23	R múltiple = 0.50	

TABLA XCVIII

Es decir, que la variabilidad de la DMO debida a edad y peso, únicas variables que entraron en las diferentes ecuaciones, oscila entre el 18%, observado en cuello de fémur, y el 26% en trocanter.

IV.b. Varones.

En varones no hubo lugar al cálculo de la ecuación de regresión múltiple en ninguno de los puntos de medición ya que, en todos ellos, como mucho una variable demostró tener valor predictivo de la densidad mineral ósea.

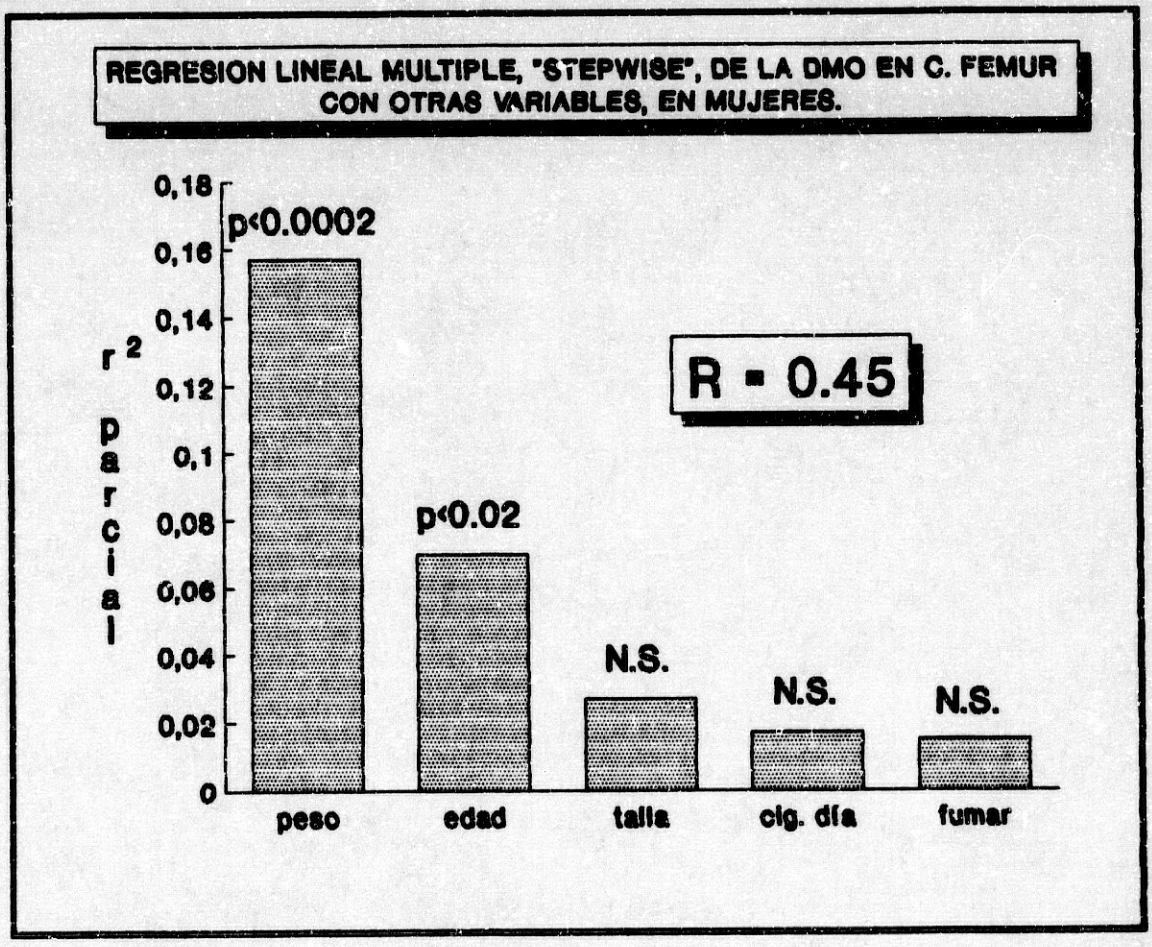

REGRESION LINEAL MULTIPLE, "STEPWISE", DE LA DMO EN C. FEMUR CON OTRAS VARIABLES, EN MUJERES.
r 2 parcial
0,18
0,16
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
p<0.0002
p<0.02
N.S.
N.S.
N.S.
R = 0.45
peso
edad
talla
cig. día
fumar

fig 37

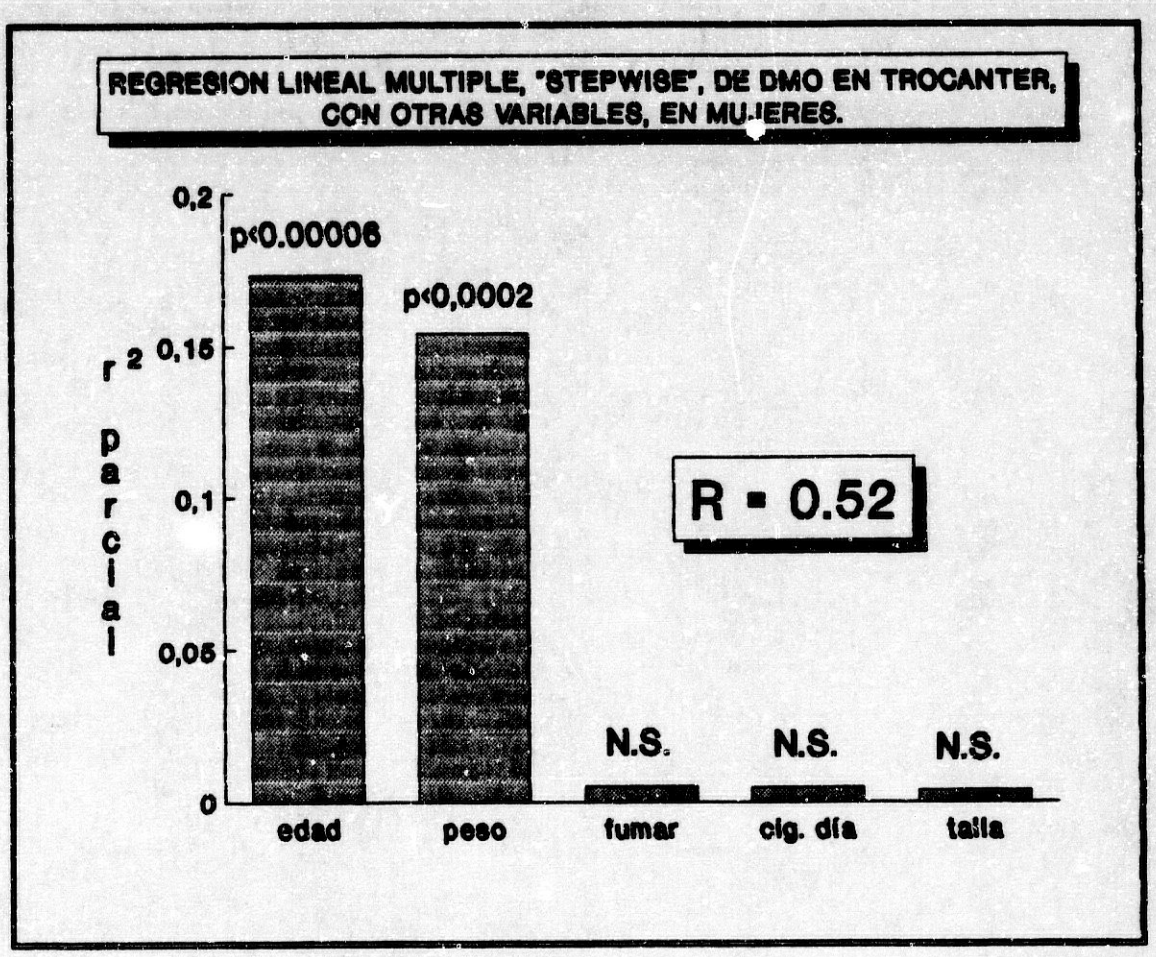

REGRESION LINEAL MULTIPLE, "STEPWISE", DE DMO EN TROCANTER, CON OTRAS VARIABLES, EN MUJERES.
r 2 parcial
0,2
0,15
0,1
0,05
0
p<0.00006
p<0,0002
R = 0.52
N.S.
N.S.
N.S.
edad
peso
fumar
cig. día
talla

fig 38

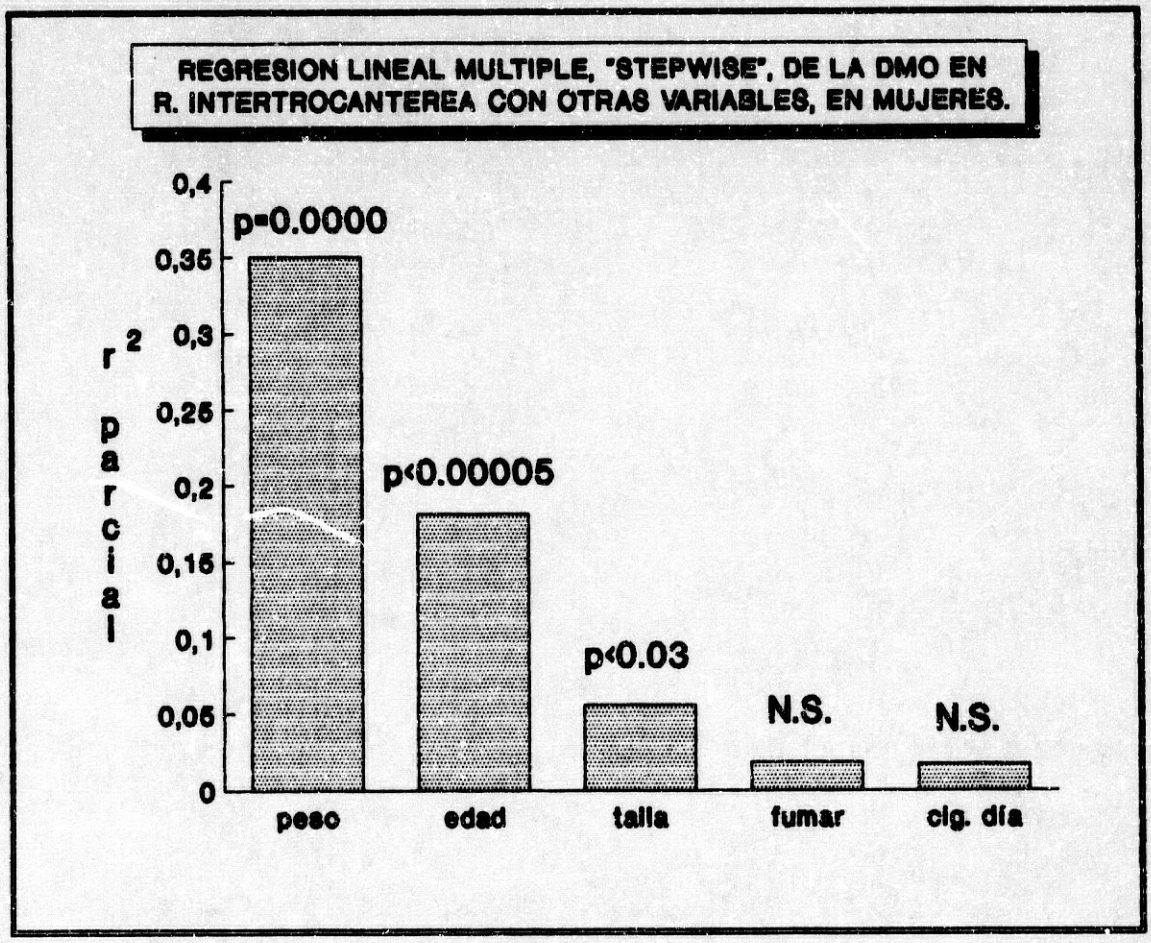

REGRESION LINEAL MULTIPLE, "STEPWISE", DE LA DMO EN
R. INTERTROCANTEREA CON OTRAS VARIABLES, EN MUJERES.
r 2 parcial
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
p=0.0000
p<0.00005
p<0.03
N.S.
N.S.
peso
edad
talla
fumar
cig. día

fig 39

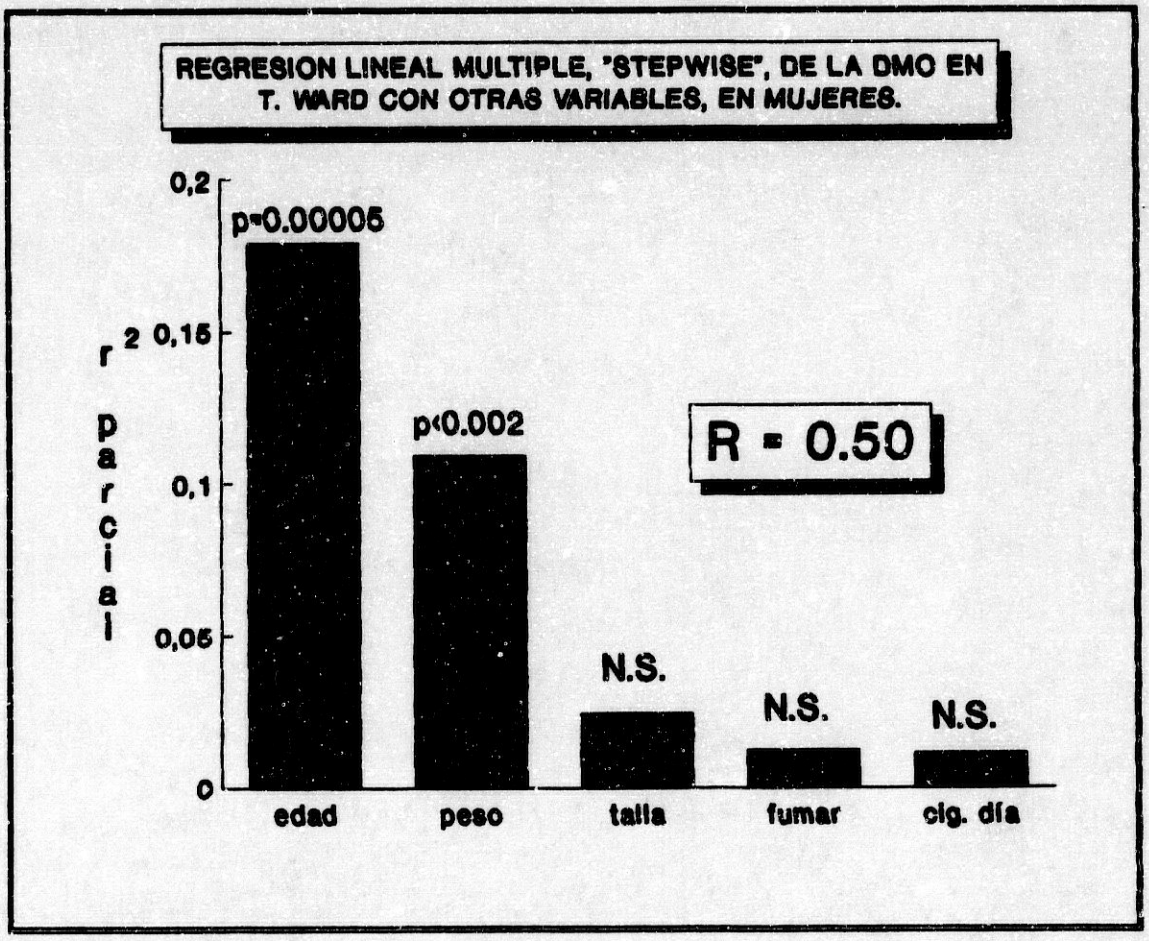

REGRESION LINEAL MULTIPLE, "STEPWISE", DE LA DMO EN T. WARD CON OTRAS VARIABLES, EN MUJERES.
r 2 parcial
0,2
0,15
0,1
0,05
0
p=0.00005
p<0.002
N.S.
N.S.
N.S.
R = 0.50
edad
peso
talla
fumar
cig. día

fig 40

B. DISCUSION

El incremento de la susceptibilidad para padecer fracturas debidas a osteoporosis en la población adulta es un hecho reconocido en los paises occidentales. De este modo, en EEUU, en la población de edad superior a 45 años, se registran, aproximádamente, 247.000 fracturas de cadera por año, lo que hace que el 15% de las mujeres sufran una fractura de cadera a lo largo de su vida, y aproximadamente un 40% un aplastamiento vertebral a la edad de 80 años (Peck WA y cols, 1987).

Por otra parte, estudios biomecánicos y epidemiológicos han demostrado que la **masa ósea** es un determinante de primer orden del **riesgo** de padecer una **fractura** osteoporótica. En estudios biomecánicos (Smith R, 1990), del 80 al 90% de la varianza de la resistencia vertebral se correlaciona con su contenido mineral. Estudios epidemiológicos evidencian que las fracturas son infrecuentes cuando la densidad mineral se encuentra por encima de un determinado nivel, el denominado **umbral de fractura**, por debajo del cual, cuanto menor es la masa ósea, mayor es el riesgo de fractura para el hueso considerado (Eastell R y Riggs BL, 1988).

El **pico de masa ósea** representa la mayor cantidad de capital óseo adquirido por una persona en la vida, tras la terminación del crecimiento. Se alcanza a una edad variable para cada hueso, aún no bien definida, pero situada entre los 20 y 35 años (Gilsanz V y cols, 1988; Stevenson JC y cols, 1989). Su cuantía juega un papel predominante a la hora de predecir la masa ósea en edades posteriores dado que, en condiciones normales, la obligada pérdida de hueso ulterior a

su consecución sólo jugará un papel secundario (Rapado A, 1990). Aun siendo prioritarios en su determinación los condicionantes genéticos (Smith DM y cols, 1973), existen toda una serie de factores capaces de modificarlo, tanto en sentido positivo como negativo.

La trascendencia que hoy día adquiere la masa ósea hace que el desarrollo de técnicas que la permitan cuantificar de forma más precisa, se haya convertido en un desafío, tanto para identificar así a los sujetos en situación de riesgo para padecer facturas óseas osteoporóticas, como para evaluar el efecto que diversos factores pueden ejercer sobre la misma, condicionando, de esta manera, su mayor o menor resistencia a las fracturas.

Con estos planteamientos, la discusión del presente trabajo la presentamos en dos apartados fundamentales: uno referente a las dos técnicas de medicion de masa ósea que hemos utilizado, y otro a la influencia que las diversas variables estudiadas pueden ejecer sobre la misma, entre los 20 y los 45 años de edad.

I. CONSIDERACIONES RESPECTO A LAS TECNICAS DE MEDICION DE MASA OSEA UTILIZADAS.

I.a. Comparación de los 2 métodos utilizados.

El primero de los métodos utilizados con objeto de medir la masa ósea del esqueleto periférico fue la cuantificación de la anchura cortical combinada (ACC). Este método de radiogrametría

se introdujo a comienzos de los 60 (Barnett E y Nordin BEC, 1960; Virtama P y Mahonen H, 1960), y ha gozado de vigencia hasta mediados de los 80, tanto para el estudio de sujetos normales como patológicos (Dequeker J, y cols, 1971; Dalen N y cols, 1975). Su principal ventaja es la disponibilidad del instrumental: un equipo de Rx convencional y una lupa calibrada. Sin embargo, presenta serios inconvenientes. Algunos relacionados con la ejecución de la técnica, como la dificultad para diferenciar el borde interno de la cortical en algunos sujetos, preferentemente osteoporóticos, o su alto coeficiente de variación (5-10%); y otros, de mayor trascendencia, relacionados con la técnica en sí, como es el que no refleja el contenido mineral absoluto del hueso, ofreciendo únicamente información sobre cambios relativos en el volumen óseo (Health and Public Policy Committee. American College of Physicians, 1984).

En nuestro estudio, la correlación hallada entre la ACC y las diferentes mediciones de densisad mineral ósea (DMO) realizadas mediante absorciometría dual de Rx (DEXA) en fémur proximal, sólo alcanza significación estadística en cuello de fémur (r=0;41), trocanter (r=0,39) y r. intertrocantérea (r=0,33) que, a diferencia del triángulo de Ward donde no lo fue (r=0.17), son las zonas más ricas en hueso cortical.

Una posible explicación para esta débil correlación entre ambas técnicas podríamos encontrarla en el hecho de que mientras que con una medimos hueso axial (DEXA), con la otra medimos esqueleto periférico (ACC), aceptándose que los

resultados de una región no son extrapolables a otra (Schlenker RA y Von Seggen WW, 1976, Schneider P y cols, 1988). No obstante, las correlaciones encontradas por varios autores entre la ACC y otras técnicas, han sido en todo caso pobres, tanto al considerar las propias de esqueleto apendicular, caso de la absorciometría fotónica simple (r=0.55), como las propias de esqueleto axial, como son la absorciometría fotónica dual (DEXA) (r=0.50), o la tomografía axial computarizada (r=0.53) (Reinbold W-D y cols, 1986), lo que, al menos en parte, invalida dicho razonamiento.

De igual modo no encontramos correlación significativa con la DMO de columna lumbar (r=0.14), lo que concuerda plénamente con los hallazgos de Horsman (1976), quien al contrastar ACC con el peso de los cuerpos vertebrales en mujeres sólo encuentra una r=0.10.

El porcentaje de area cortical (%AC), la otra técnica de radiogrametría utilizada en nuestro trabajo, es un índice de masa ósea relativa, que expresa el área cortical en relación al área total del hueso. Desde el comienzo de su utilización se consideró útil para la valoración de la osteoporosis (Horsman A y Kirby PA, 1972; Saville PD y cols, 1972), y fue una de las técnicas utilizadas por Daniell (1976) para poner de manifiesto el papel del tabaco como factor de riesgo de osteoporosis. No obstante, se ha destacado ya que su correlación con la masa ósea total no es buena (Meema S y Meema HE, 1981). En nuestro estudio, la correlación del %AC con la DMO no alcanzó significación estadística en ninguno de los puntos de medición,

independientemente de su composición, preferentemente cortical o trabecular, mostrándose, pues, como una técnica de escasa utilidad en el estudio de la masa ósea en sujetos jóvenes, si bien sus valores, en mujeres fumadoras de más de 20 cigarrillos al día, fueron más bajos que en las no fumadoras.

I.a. Comparación de las diferentes mediciones de masa ósea realizadas mediante DEXA.

Uno de los aspectos polémicos, en relación con la medición de masa ósea, es conocer hasta que punto las determinaciones pueden extrapolarse de una región a otra del organismo. Es por ello que nos planteamos conocer la correlación existente entre la DMO de diferentes regiones de fémur proximal entre sí y con columna lumbar.

En nuestro estudio los coeficientes de correlación hallados fueron siempre significativos, pero variables en su cuantía, siendo de destacar que los de menor valor fueron los que correlacionaron la DMO de columna lumbar (L2-L4) con el contenido mineral de cualquier punto de medición a nivel de cadera (r=0,53-0,58), independientemente de su contenido en hueso trabecular, lo que concuerda plenamente con los resultados de otros autores (Mazess RD y Barden HS, 1990; Norimatsu H y cols, 1989), e implica que sí, para establecer el riesgo de fractura femoral postmenopausica es necesario evaluar la masa ósea femoral premenopausica, ésta debe ser medida directamente allí, y no deducirse del estado de otros huesos.

Por el contrario la correlación entre las distintas regiones de fémur proximal fue alta (0.77-0.89), siendo de destacar, también en consonancia con los hallazgos de Mazess y Barden (1990), el alto coeficiente de correlación (r=0,89) encontrado entre la DMO de cuello de fémur y la del triángulo de Ward, a pesar de su diferente composición. Este hecho quizás pudiera explicarse por un predominio de los factores mecánicos sobre la composición cualitativa como determinantes del contenido mineral del hueso.

II. CONSIDERACIONES RESPECTO A LA MASA OSEA Y SUS POTENCIALES CONDICIONANTES.

II.a. Parámetros antropométricos.

Hoy día es un hecho fuera de toda duda la existencia de un mayor riesgo de padecer fracturas en las mujeres delgadas (Alfram P, 1964; Nilsson B, 1970; Williams AR y cols, 1982), siendo considerada la obesidad como un factor protector frente a las fracturas osteoporóticas. Este efecto potector del peso, vendría mediado, al menos en parte, por la mayor masa ósea de las mujeres más corpulentas (Liel Y y cols, 1988).

En nuestro estudio se encuentra una correlación significativa, aunque de escasa cuantía, entre peso y DMO, tanto en cadera como en columna, con un coficiente de correlación que varía entre 0,23, observado en columna, y 0,46 en región intertrocantérea. Cuando consideramos ambos sexos de forma independiente, observamos que, en las mujeres, la

significación se mantiene en todas las zonas de medición estudiadas, mientras que en los varones la correlación sólo alcanza niveles significativos en columna, con un coeficiente de correlación de 0,30.

En mujeres postmenopausicas, la explicación más frecuentemente esgrimida para justificar esta influencia del peso sobre la DMO, es que las obesas dispondrían de mayores tasas de estrógenos, dado que el tejido adiposo aromatiza los andrógenos ováricos testosterona y androstenodiona a estradiol y estrona, respectivamente (Grodin JM y cols, 1973). Sin embargo, en mujeres jóvenes y no obesas, como en nuestro caso, deberiamos buscar otras explicaciones para justificar el efecto positivo del peso sobre la DMO.

Una posible forma de actuación la encontramos en los niveles de SHBG. Estos se sabe que guardan una relación inversa con el peso (Davidson BJ, 1982), lo cual supone una menor disponibilidad de esteroides sexuales libres en las mujeres más delgadas (Steinberg KK y cols, 1988), siendo evidente la relación positiva entre estos y el contenido mineral del esqueleto. En concordancia con esta teoria, nosotros encontramos que el peso se correlacionó de forma inversa con los niveles de SHBG en el total de la muestra (r=-0.56), y que el 1T1 lo hizo de forma positiva con la DMO hallada en fémur proximal.

Otra posible explicación pudiera encontrarse en el efecto mecánico que el peso ejerce sobre el esqueleto. De hecho, en mujeres premenopausicas, algunos autores encuentran una mayor

correlación entre el peso y la DMO de huesos sometidos a mayores cargas (Liel Y ycols, 1988), pero este hallazgo no se repite en otros estudios (Mazess RB y Barden HS, 1990).

Independientemente de estas observaciones, un hecho que, según nuesta opinión, debe ser considerado, es que la herencia juega un papel importante como determinante, tanto de la corpulencia, como de la masa ósea, de tal forma que la influencia del peso sobre la DMO pudiera confundirse con los factores hereditarios (Steinberg KK y cols, 1988).

Cuando se realizó el análisis de regresión múltiple en mujeres, en nuestro caso, es de destacar que el peso fue la variable independiente, de entre las cinco incluidas en la ecuación, que contribuía en mayor medida a explicar la DMO en los diferentes puntos de medición salvo en triángulo de Ward, en donde la edad obtuvo un mayor valor predictivo.

En cuanto a la **talla**, algunos autores han descrito una correlación igualmente positiva con respecto a la masa ósea, aunque de menor cuantía que para el peso (Mazess RB y Barden HS, 1990). En nuestro estudio encontramos significación estadística en la correlación entre talla y DMO, tanto de cadera como de columna, cuando se consideró a varones y mujeres conjuntamente, con unos coeficiencientes que oscilaron entre 0,23 en columna y 0,46 en región intertrocantérea. Pero, al considerar ambos sexos por separado, en varones no se observa significación en ningún punto de medida, mientras que en mujeres sigue existiendo en trocanter, reg. intertrocantérea y columna lumbar, hecho que seguramente guarda relación con el

número de sujetos estudiados, que es mayor en el caso de las mujeres . A pesar de lo comentado, es de destacar que, en el análisis de regresión múltiple, la talla, una vez anulado el efecto del peso, se correlaciona únicamente con el contenido mineral de región intertrocantérea, pero con un coeficiente negativo, lo que, en principio, parece avogar por el poco efecto que la talla ejerce "per se" sobre la DMO.

En <u>índice de masa corporal</u>, en nuestro estudio, muestra una menor correlación que el peso con la DMO, tanto en varones como en mujeres. Teniendo en cuenta la buena correlación de dicho parámetro con la grasa corporal total (Soriguer Escofet FJC y Esteva de Antonio I, 1991), este hecho parece apoyar que el efecto del peso es independiente del contenido adiposo y, por tanto, de su intevención en el metabolismo de esteroides sexuales en sujetos jóvenes.

II.b. <u>Sexo.</u>

Clásicamente se ha considerado que la masa ósea de las mujeres es inferior a la de los varones (Riggs BL y cols, 1981), si bien, recientemente, en sujetos jóvenes, algunos autores como Mazess y cols (1990), utilizando técnicas densitométricas, y Mosekilde L y Mosekilde L (1990) mediante el cálculo de la densidad ósea a partir del peso de las cenizas procedentes de vértebras lumbares, no encuentran diferencias.

Nuestros resultados demuestran una mayor DMO en varones, en el caso de la cadera, pero no en columna. Como quiera que el peso es el parámetro, de los estudiados por nosotros, con

mayor valor predictivo sobre la masa ósea, decidimos comparar la DMO de varones y mujeres una vez eliminado el posible efecto del peso, para ello calculamos el que denominamos índice de masa ósea (iDMO). De esta manera observamos que las mujeres tienen una mayor masa ósea por Kg de peso corporal. De tal forma que si no fuera así, y mantuvieran una relación equivalente a la de los varones, el riesgo para padecer fracturas vertebrales en edades posteriores, se vería notablemente incrementado.

II.c. Edad.

Los diferentes estudios publicados no coinciden a la hora de señalar el momento exacto de adquisición del pico de masa ósea y el comienzo de la pérdida fisiológica de la misma. En 1981 Riggs y cols encuentran que la pérdida de hueso, en columna, se inicia, en mujeres, en una época anterior a la menopausia y sigue una trayectoria lineal. En 1982 Krolner y Pors-Nielsen comunican que la máxima densidad ósea en columna, se alcanza a la edad de 34 años. Sin embargo Nilas y Christiansen (1987), en un estudio transversal no encuentran evidencia de pérdida de contenido mineral óseo en la premenopausia. Hanson y Roos (1986) y Rodin y cols (1990), por el contrario, observan una continua pérdida de masa vertebral despues de los 35 años. Igualmente, Mazess y cols (1987), valorando la densidad ósea en fémur y columna, en una amplia muestra de población, observan que entre los 20 y los 40 años no hay disminución a nivel de columna y si en fémur. La posible

explicación para estas observaciones discrepantes nos la ofrece el hecho de que los estudios transversales no son los más apropiados para estudiar el momento de consecución del pico de masa ósea (Sambrook PN y cols, 1987), que sólo podrá concocerse a través de estudios longitudinales bien diseñados.

En nuestro trabajo, asumiendo su característica de transversal, y en consonancia con los resultados de Mazess y cols (1987), encontramos, en mujeres, una pérdida precoz de masa ósea en cadera, pero no en columna. Es especialmente relevante que, para ambos sexos, es en el triángulo de Ward en donde adquiere mayor magnitud, pudiendose estimar en el 0.9% anual, frente al 0.6-0.7% observado en las otras regiones de fémur proximal, lo que concuerda con los hallazgos de otros investigadores (Kerr R y cols, 1986; Stevenson JC y cols, 1989).

El mecanismo de esta pérdida precoz de masa ósea detectada es desconocido, así como el distinto comportamiento que demuestran los diversos huesos que, en principio, puede ser reflejo de su diferente estructura. Lo que sí parece quedar claro es que el pico de masa ósea se alcanza en una época próxima a la culminación del crecimiento lineal del hueso y que en la tercera y cuarta décadas de la vida no se produce aumento de la misma (Stevenson JC, 1989; Hui SL y cols, 1987).

II.d. Parámetros de metabolismo mineral y hormonas calciotropas.

Un hallazgo, hasta cierto punto sorprendente, de nuestro estudio lo constituye la existencia de una correlación positiva, entre los nieles de PTH y la masa ósea del cuello de fémur (r=0,38) y región intertrocantérea (r=0,41), en el total de la muestra. Al hacer un análisis independiente, por sexos, se puede apreciar que ésta se debe, fundamentalmente, a los varones, en los que la correlación en estos mismos puntos es de 0,52 y 0,51, respectivamente.

La PTH ejerce complejas funciones sobre el metabolismo óseo, sólo en parte conocidas, como ya quedó expuesto en la introducción de este trabajo, siendo reseñable que se ve implicada activamente tanto en la formación, como en la resorción ósea. La diferencia en el efecto neto final sobre el esqueleto parece deberse tanto a las concentraciones de la hormona, como al estado de maduración de las células diana (Martin TJ y cols, 1988). Como expresión de estos hechos se puede argumentar que en células similares al osteoblasto, aisladas de bóvedas craneales de pollo, bajas concentraciones de PTH elevan los niveles de fosfatasa alcalina, mientras que concentraciones elevadas la suprimen (Hall AK y Dckson IR, 1985), siendo de destacar que la administración intermitente de pequeñas dosis de PTH, en algunos pacientes osteoporóticos, lleva a un incremento del hueso trabecular (Slovik DM y cols, 1985; Consensus Development Conference, 1991).

Respecto a nuestro hallazgo; debemos puntualizar que los niveles de PTH, en todos los casos, se encontraban dentro de rangos considerados normales y que los sujetos con mayores niveles de PTH, y por tanto con mayor masa ósea en los puntos de medición referidos, no presentaban alteraciones en los parámetros metabólicos propios de un hiperparatiroidismo, de tal forma que lo que se estaría valorando sería el efecto propio de concentraciones fisiológicas de hormona paratiroidea, que no guardan relación alguna con los efectos de un estado de hiperfunción glandular.

II.e. Esteroides sexuales y SHBG.

En mujeres la relación causal entre la deficiencia de estrógenos y el desarrollo de osteoporosis, tras la menopausia, está fuera de toda duda hoy día (Nordin BEC y cols, 1985). No obstante, en mujeres premenopausicas es menos conocida la posible relación entre hormonas sexuales y masa ósea. Ultimamente se ha comunicado la existencia de una correlación positiva entre DMO y el estado de "impregnación estrogénica" en jóvenes adolescentes (Dupher S y cols, 1990). De igual modo se ha evidenciado la existencia de un menor contenido mineral óseo en jóvenes amenorreicas (Davies MC y cols, 1990; Klibanski A y cols, 1988).

Nosotros no hemos encontrado correlación significativa entre los niveles de estradiol (E_2) o el índice de estradiol libre (iE1) y la DMO, lo cual, por otra parte, no entra en contradicción con los hallazgos antes comentados, puesto que la

determinación puntual de estradiol no puede considerarse, en modo alguno, índice del *"estado estrogénico"*. De hecho, en el estudio de Dupher (1990), no se encuentra correlación entre DMO y los niveles de E_2, y sí con un *"score"* que incluía tanto las concentraciones de esta hormona como otra serie de parámetros que, de alguna manera, son expresión del nivel de "*impregnación estrogénica*" de la mujer en estudio, tales como la edad de aparición de la menarquia, la utilización de contraceptivos orales y otros parámetros tradicionalmente relacionados con los niveles de estrógenos.

El papel de los andrógenos sobre el esqueleto, en mujeres, tambien ha sido objeto de estudio por parte de diversos investigadores. Las primeras conclusiones fueron contradictorias, ya que mientras unos encontraban una relación positiva con la masa ósea (Aloia JF y cols, 1983; Davidson BJ y cols, 1982), otros no lo hacían (Laufer LR y cols, 1982). En mujeres jóvenes, objeto hasta ahora de menor atención, estudios recientes evidencian una clara relaciónentre los niveles de T y la masa ósea (Buchanan JR y cols, 1988; Dupher S y cols, 1990; Steimberg KK y cols, 1989).

En consonancia con estos hechos, nuestros resultados ponen de manifiesto la existencia de una correlación positiva entre T y masa esquelética en región intertrocantérea, que se amplía a cuello de fémur y triángulo de Ward cuando se considera el índice de testosterona libre.

Esta correlación positiva pudiera deberse tanto a un efecto directo de la T sobre el metabolismo óseo, dada la existencia

de receptores para la hormona en osteoblastos (Orwol ES y cols, 1991), como a mecanismos indirectos a través de las hormonas calcio-reguladoras, dado que la T potencia la acción de la calcitonina (García-Ameijeiras A y cols, 1987), y favorece la conversión de 25-OH vit D a 1-25 $(OH)_2D$ (Francis RM y cols, 1986).

Respecto a los andrógenos débiles, DHEA y DHEA-s, se han encontrado descendidos en pacientes osteroporóticas (Nordin BEC y cols, 1985), habiéndose especulado que su acción podría deberse a su papel como precursores de androstenodiona y testosterona y, por tanto, de estrona, de la cual son la única fuente en mujeres postmenopausicas, o a un efecto anabolizante ejercido directamente sobre el hueso. Igualmente se ha comunicado la existencia de una correlación negativa entre los niveles de DHEA-s y los de SHBG lo que podría explicar que mayores niveles de andrógeno se acompañaran de mayor cantidad de T y E_2 libres. Además, recientemente se ha descrito la existencia de una correlacón positiva entre los niveles séricos de DHEA-s y los de osteocalcina (Spector y cols, 1991) lo que puede significar una mayor formación ósea en caso de DHEA-S elevada.

En nuestro estudio destaca el hallazgo de una correlación significativa, y de signo positivo, entre las concentraciones de DHEA-s y todos los puntos de medición de densidad ósea, tanto en cadera como en columna, sin que hayamos podido demostrar una correlación lineal entre los niveles de DHEA-s y los de BGP, por una parte, y los de SHBG por otra. Lo que sí

pudimos constatar es la existencia de una correlación positiva entre DHEA-s y T ($r=0.48$; $p<0.01$), similar a la encontrada en otros estudios (Buchanan JR y cols, 1988), que pudiera explicar un efecto sinérgico de ambas hormonas.

De igual modo, se recoge en la literatura la existencia de una correlación negativa entre la concentración de SHBG y la masa ósea en mujeres premenopausicas (Steimberg KK y cols, 1988), habiendose llegado a considerar, en postmenopausicas, como un indicador del riesgo para padecer fracturas osteoporóticas (van Hemert y cols, 1989). Los posibles mecanismos de actuación considerados son, por una parte, la obvia relación inversa existente entre SHBG y niveles de T y E_2 libres y, por otra parte, que la producción hepática de la proteína podría verse facilitada en condiciones de niveles descendidos de IGF-1 (von Schoultz B. y Carlström K., 1989), un importante estimulador de la síntesis de la matriz orgánica y de la formación ósea (Nilson A y cols, 1987).

Nosotros, a pesar de estas consideraciones, no hemos podido demostrar una correlación significativa entre DMO y niveles de SHBG, lo cual, por otra parte, concuerda con los hallazgos de otros investigadores, como Spector y cols (1991), que en un reciente estudio, efectuado en mujeres en una fase postmenopausica precoz, no encuentra otra relación entre hormonas sexuales y SHBG con la DMO que la existente con la DHEA-s.

En **varones** es bien conocida la relación existente entre T y masa ósea, tanto en ancianos (Meier DE y Orwoll ES, 1984;

Foresta C y cols, 1984), como en jóvenes castrados (Stepan JJ y cols, 1989). Se ha observado que la deficiencia de T, como la de estrógenos en mujeres, se acompaña de un incremento en la resorción ósea, cuyo mecanismo es desconocido. Como hipótesis de actuación se han barajado la producción aumentada de Il-1, un potente estimulador de los osteoclastos, que se ha visto elevado en algún varón afecto de hipogonadismo (Axelrod DW y cols, 1989), y un posible efecto mediado a través de modificaciones en los niveles de calcitonina (CT) y/o la sensibilad de las células diana a esta hormona (Foresta C y cols, 1983). Igualmente ha sido posible demostrar una correlación positiva entre los niveles de testosterona libre y la cantidad de CT liberada por el tiroides, tras estímulo con calcio y pentagastrina (García A y cols, 1987).

Nosotros no pudimos encontrar correlación entre los niveles de T y la DMO, y sí entre los de DHEA-s y masa ósea, con significacion estadística en trocanter de fémur ($r=0.50$; $p<0.05$), y próxima a la significación en región intertrocantérea ($r=0.49$; $p=0.05$). El porqué de este hecho no es conocido. Un posible efecto anabolizante directo, como se ha esgrimido en las mujeres, nos parece poco probable, y por otra parte, en nuestro trabajo, no se encuentra correlación significativa entre los niveles de DHEA-s y los de SHBG, que pudieran explicar una forma indirecta de actuación, a través de los niveles de esteroides sexuales libres.

II.f. **Efecto del tabaco sobre la masa ósea.**

La aportación de nuestro trabajo a este problema la podemos plantear en tres apartados:

1) **¿Hay diferencia en la masa ósea de fumadores y no fumadores, entre los 20 y los 45 años de edad?.**

En **varones** la DMO, tanto en columna como en fémur proximal, no difirió según que los sujetos fueran o no fumadores. Pero cuando contrastamos los fumadoes de más de 20 cigarrillos/día, con los no fumadores, sí lo hizo en trocanter , siendo la diferencia próxima a la significación en región intetrocantérea.

En **mujeres** las diferencias en la masa ósea son más evidentes, afectando a cuello de fémur y región intertrocantérea al comparar fumadoras y no fumadoras. Cuando se comparan las grandes fumadoras con las no fumadoras, esta diferencia se amplia a triángulo de Ward y prácticamente a trocanter.

Al revisar la literatura a este respecto encontramos hechos discrepantes. Daniell (1976) comunicó una mayor incidencia de fracturas vertebrales en mujeres fumadoras. Aloia y cols (1985) hallaron una mayor frecuncia de tabaquismo en mujeres postmenopausicas osteoporóticas que en controles. De igual modo Seeman y cols (1983) encontraron un mayor riesgo de padecer fracturas espinales osteoporóticas, por encima de los 60 años, en varones fumadores, y Williams y cols (1982) en cadera y en antebrazo en mujeres. Mientras que Kreiger N y cols (1982) no lo hicieron.

Aparte de estos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de fracturas, hay pocos trabajos que intenten cuantificar el efecto del tabaco sobre la masa ósea, y los existentes son, igualmente, contradictorios. McNair y cols (1980) encontraron una disminución de la misma en antebrazo en diabéticos fumadores respecto a los no fumadores. Sparrow y cols (1982) refirieron una menor área cortical en metacarpo y mayor pérdida de hueso en fumadores. Sin embargo, Davies MC y cols (1990), no encontraron diferencias en la DMO de columna de mujeres amenorreicas, en función del hábito tabaquico, al igual que Jensen (1986) y McDermott y Witte (1988), en el contenido mineral de antebrazo. Stevenson y cols (1989), estudiando mujeres premenopausicas, encontraron un efecto deletereo del tabaco en columna, pero no en cadera.

De nuestros datos, en principio, podemos deducir que el tabaco ejerce un **efecto negativo** sobre la masa ósea **preferentemente** en **cadera**. Este hecho pudiera no ser real y en este sentido recordamos el trabajo de Pocock y cols (1990), en el cual estudian una amplia muestra de mujeres y un pequeño número de gemelos, encontrando en el estudio transversal un efecto deletereo del tabaco en fémur proximal, pero no en columna ni antebrazo, mientras que, al considerar el caso de los gemelos únicamente, se demuestra menor DMO tanto en cadera como en columna, persistiendo la falta de diferencias en antebrazo.

Pero además en nuestra investigación encontramos un **efecto** que pudieramos llamar **acumulativo**, puesto que en los fumadores

más importantes, tanto varones como mujeres, las diferencias en la masa ósea tienden a hacerse mayores. Este efecto tambien se recoge en la literatura, de tal modo que Slemenda y cols (1989) sólo encuentran menor DMO en columna y antebrazo de mujeres "muy" fumadoras.

Una última consideración sobre nuestros datos sería el hecho de que en **mujeres** el efecto del tabaco parece sentirse **más que en varones**. De ser así, el comportamiento de la masa ósea respecto al tabaco pudieramos considerarlo, como en el caso del alcohol y la hepatopatía, influido por el sexo de tal manera que las mujeres tendrían un menor dintel lesional.

2) <u>¿Que mecanismos pueden explicar el efecto del tabaco sobre la masa ósea?.</u> Como ya apuntamos varios son los propuestos. Nosotros vamos a centrarnos en tres aspectos fundamentales:

a) **Tabaco y peso.** En mujeres, fundamentalmente, es de sobra conocida la relación inversa existente entre tabaco y peso, y, como quiera que el peso se correlaciona de forma directa con la DMO, un menor peso en las mujeres fumadoras podría explicar su menor masa ósea y, por tanto, su mayor propensión a las fracturas. Esta explicación es argumentada por Daniell (1976), McDermott y cols (1988), y Jensen (1986), entre otros.

Las mujeres fumadoras de nuestro estudio pesaron menos que las no fumadoras, pero la diferencia no llegó a ser sgnificativa, tanto al contrastar el grupo de mujeres no fumadoras con el de fumadoras, de forma global, como al hacerlo con las fumadoras de más de 20 cigarrillos/día. Estos datos nos

sugieren un efecto del tabaco sobre la DMO independiente del peso. No obstante, no podemos olvidar que en el análisis de regresión múltiple, ni el hecho de fumar ni el número de cigarrillos fumados al día, fueron predictores de la DMO.

b) Tabaco y hormonas sexuales. Las diversas relaciones existentes entre el peso y las hormonas sexuales, que ya se han comentado, hacen que este apartado no pueda ser desligado por completo del anterior. El efecto antiestrogénico del tabaco se apoya en varios estudios epidemiológicos. El riesgo de padecer cancer de endometrio, una neoplasia relacionada con el estímulo estrogénico, se ve notablemente disminuido en mujeres fumadoras (Lesko SM y cols, 1985), siendo este efecto más evidente en postmenopausisas (Kountmartaki y cols, 1989). Igualmente, en mujeres postmenopausicas, se ha descrito una relación inversa entre el hábito de fumar y el riesgo de padecer enfermedad fibroquística y fibroadenoma de mama (Berkowitz y cols, 1985), entidades fuertemente influenciadas por las hormonas ováricas (Ernster VL, 1981). Por otra parte, y posiblemente debido a una destrucción de los oocitos, causada por los hidrocarbonos aromáticos contenidos en el humo del tabaco (Brown S y cols, 1988), la menopausia se adelanta en 1-1,5 años respecto a no fumadoras (Stanford HL y cols, 1987).

Ya en relación directa con la masa ósea, Williams y cols, en 1982, comunican que el riesgo de padecer fracturas de cadera, en mujeres de edad comprendida entre los 50 y los 74 años, se ve notablemente incrementado en fumadoras, pero que

ese riesgo disminuye si utilizan estrógenos. En el caso de las fracturas de antebrazo la utilización de estrógenos anularía, incluso por completo, el efecto deletereo del tabaco. Sin embargo, otros estudios no encuentran que los estrógenos ejerzan un papel protector frente a las fracturas en mujeres fumadoras (Jensen J y cols, 1985; Daniell HW, 1987).

Independientemente de estos y otros estudios epidemiológicos, los resultados de los trabajos que analizan el perfil hormonal en fumadores aportan resultados variables. Mac Mahon y cols (1982) comunicaron, en premenopausicas fumadoras, menor excreción urinaria de estrona, estradiol y estriol en fase lutea. Similares resultados encuentran Michnovicz y cols (1986) en mujeres premenopausicas y en ambas fases del ciclo menstrual. Sin embargo Trichopoulos y cols (1987) no encuentren diferencias, y los niveles de estrona y estradiol se han encontrado repetidamente similares en fumadoras y no fumadoras (Jensen C y cols, 1985). Por otra parte, en mujeres menopausicas recientes que toman estradiol oral y fuman se detectan menores niveles de éstas hormonas que en mujeres no fumadoras de características similares (Jensen J y Christiansen C, 1988), lo que sugiere que el hecho de fumar afecta la absorción, distribución o metabolismo del estradiol.

Nosotros no pudimos demostrar diferencia en los niveles de esteroides sexuales en las mujeres estudiadas. Sin embargo, sí observamos mayores niveles de SHBG en fumadoras, lo cual puede significar menores niveles de esteroides sexuales libres. Estos mayores niveles de SHBG, encontrados en las fumadoras, pudieran

explicarse, al menos en parte, por el menor peso de las mismas, puesto que los niveles de SHBG se correlacionan negativamente con el peso (Nisker JA y cols, 1980), hecho que comprobamos en este mismo trabajo.

En cuanto a los **varones**, en nuestro estudio, los fumadores presentaron niveles significativamente dscendidos de DHEA-S frente a los no fumadores. Diferentes investigadores han encontrado una buena correlación entre DHEA-S y masa ósea, por lo que nuestro hallazgo podría explicar, al menos parcialmente, el efecto del tabaco en varones. No obstante, éste dato debe tomarse con cautela ya que, en la literatura, se recogen resultados discrepantes. Y así, mientras que algunos autores no encuentran diferencias en los niveles de DHEA-s de fumadores y no fumadores (Friedman AJ y cols, 1987), otros encuentran niveles elevados en fumadores (Khaw KT y cols, 1988), y explican el hecho por el efecto de la nicotina como liberadora de hormonas adrenocorticotropas. Una explicación para esta discrepancia podría ser la diferente edad de los sujetos incluidos en uno y otro estudio.

c) Tabaco y actividad osteoblástica. Otro posible mecanismo de actuación del tabaco sobre el esqueleto es una hipotética disminución de la actividad osteoblástica producida por alguno de sus componentes, tal y como propuso De Vernejoul (1983), basándose en estudios histomorfométricos, y recientemente Fang MA y cols (1991), utilizando cultivos celulares . En este sentido debemos destacar que nosostros no hemos encontrado

diferencias entre fumadores y no fumadores en lo que a los niveles de BGP se refiere, tanto para varones como para mujeres.

3) ¿Se detectan alteraciones en el metabolismo mineral en sujetos fumadores respecto a los o fumadores?. Nosotros no hemos evidenciado diferencias en este sentido. Y, al igual que en el caso de la actividad osteoblástica, valorada a través de los niveles de BGP, no pudimos demostrar una mayor resorción ósea que se tradujera en diferencias en los cocientes Ca/Cr e HOH/Cr en orina. Futuros estudios, con nuevos y más sensibles marcadores del remodelado óseo podrán aportar más información sobre este aspecto del problema.

F. CONCLUSIONES

1. La valoración de la masa ósea con radiogrametría convencional muestra una débil correlación con las mediciones efectuadas mediante absorciometría de Rx (DEXA), y sólo alcanza cierta significación en zonas con predominio de hueso cortical.

2. En adultos jóvenes, los valores de densidad mineral ósea (DMO) en las diferentes zonas de fémur proximal se correlacionan estréchamente entre sí, mientras que lo hacen pobremente con la DMO de columna, no pudiendose extrapolar los resultados de una región anatómica a otra.

3. En la población estudiada, la DMO de los varones es superior a la de las mujeres en fémur proximal, no encontrándose diferencia entre ambos sexos en los valores de DMO en columna.

4. Entre los 20 y los 45 años de edad se aprecia, en fémur proximal, una discreta, pero significativa, disminución de DMO, que afecta a ambos sexos y es más evidente en triángulo de Ward. Este hecho no se constata en columna.

5. De los parámetros antropométricos analizados, el peso es el principal determinante de la DMO, especialmente en mujeres.

6. La valoración de esteroides sexuales, en mujeres, pone de manifiesto la influencia de los niveles de DHEA-s e índice de testosterona libre (iT1) sobre la DMO. La determinación puntual de estradiol o el índice de estradiol libre (iE1), no se correlaciona con la DMO.

7. Las mujeres fumadoras presentan menos DMO que las no fumadoras, especialmente en zonas de fémur proximal, intensificándose la diferencia en grandes fumadoras. Los varones parecen menos sensibles al efecto del tabaco sobre la masa ósea.

8. Los niveles de SHBG son superiores en mujeres fumadoras respecto a las no fumadoras. Pudiendo relacionarse este hecho con la menor masa ósea que presentan.

9. Los marcadores de *turnover* óseo analizados no permiten detectar alteraciones significativas del remodelado óseo en sujetos fumadores.

G. BIBLIOGRAFIA

AARON DC, LINDALL AV, HUBER MB, PENNSKY J, ELLS J, ORF JV, ROSS BA. Detection and characterization of small mid-region parathyroid hormone fragments in normal and hyperparathyroid glands and serum by immunoextraction and region specific radioinmunoassay. Clinical Research, 1981; abstract 400.

ADAMS P, DAVIS GT, SWEETMAN PM: Observer error and measurement of the metacarpal. Br Med J, 1969; 42: 192-197.

ALBRIGHT F, BLOOMBER E, SMITH PH: Postmenopausal osteoporosis. Trans Assoc AM Physicians 1940; 55:298-305.

ALBRIGHT F, REIFENSTEIN EC: Parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies. William & Wilkins. Baltimore 1984: 150.

ALCOCK NW, Mac INTYRE I. Methods of biochemical analysis. New York. Interscience Publiskers. 1960.

ALFRAM P. An epidemiologic study of cervical and trochanteric fractures of the femur in an urban population. Acta Orthoped Scand Supp, 1964; 65: 1.

ALOIA JF, COHN SH, VASMANI S, YEH JK, YVER K, ELLIS K, Risk factors for postmenopausal osteoporosis. Am J Med, 1985; 78:95-100.

ALOIA JF, VASMANI AN, YEH JK. Determinants of bone mass in postmnopausal women. Arch Intern Med, 1983; 143: 1700-1704.

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Ann Intern Med, 1984; 100: 908-911.

ANDERSON HC. Matrix calcification: review and update. En: WA Peck ed. Bone and Mineral Research 13. Amsterdam: Elsevier, 1985; 109-149.

ANDRESSEN J, NIELSEN HE. Assesment of bone mineral content and bone mass by no-invasive radiological methods. Acta Radiol, 1986; 27:609-617.

ANONIMO. Osteoporosis among women who smoke cigarettes. (Editorial). JAMA, 1976; 235: 1367.

ANONIMO. Smoker's bones. (Editorial). Br Med J, 1976: 201.

ARNOLD JS. Amount and quality of trabecular loss in osteoporotic vertebral fractures. Clin Endocrinol Metab, 1973; 2: 221.

ARNOLD JS, BARTLEY MH, TONT SA, JENKINS DP. Skeletal changes in aging and disease. Clin Orthop Relat Res, 1966; 49:17-38.

AUSTIN LA, HEATH H III. Calcitonin: physiology and pathophysiology. N Engl J Med, 1981; 304: 269-278.

AVIOLI LV. La controversia sobre el calcio y la ración dietética recomendada. En: El síndrome osteoporótico. Detección, prevención y tratamiento. Avioli LV ed. Madrid: Ediciones CEA, 1989; 45-52.

AXELROD DW, LACHMAN DB, JUDGE D, MALLOTTE LE, GAGEL RF. Resorptive hipercalciuria and increased interleukin 1 in a young male with hypogonadism and osteoporosis: reversal with androgen treatment (abstract). Clin Res, 1989; 37: 21 A.

BAKER SP, HARVEY AH. Fall injuries in the elderly: symposiums on falls in the elderly: biological aspects and behavioral aspects. Clin Geriatr Med, 1985; 1: 501-508.

BARANT DT, BERGFELD MA, TESTELBAUM SL, AVIOLILV. Effect of testosterone therapy on bone formation in an osteoporotic hypogonadal male. Calcif Tissue Res, 1978; 26: 103-110.

BAREN M, JOWSEY J. Bone formation and resorption in normal human rib. Clin Orthop, 1967; 52: 241-247.

BARNETT E, NORDIN BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis. Clin Radiol, 1960; 11: 166-174.

BARON R, VIGNERY A, HOROWTITZ M. Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling. En: WA Peck ed. Bone & Mineral Research 2. Amsterdam: Elseviere, 1984; 175-245.

BARWELL R. Disease of the joints. London: Hardwicke, 1865.

BARZEL VS. Estrogens in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. A review. Am J Med, 1988; 85: 847-850.

BASSET CAL. Biological significance of piezoelectricity. Calcif Tissue Res, 1968; 1: 251-272.

BAUER N, AUB JC. Studies of calcium and phosphorus metabolism. XVI. The influence of the pituitary gland. J Clin Invest, 1941; 20: 295-301.

BELGOROSKY A, ESCOBAR ME, RIVAROLA MA. Validity of the calculation of non-sex hormone binding globulin-bound estradiol from total testosterone, total estradiol and sex hormone-binding globulin concentrations in human serum. Journal of Steroid Biochemestry, 1987; 28: 429-432.

BERESFORD JN, GALLAGHER JA, GOWEN M, COUCH M, POSER JN, WOOD DD, RUSSELL RGG. The effects of monocyte-conditioned medium and interleukin 1 on the synthesis of collagenous and non-

collagenous proteins by mouse bone and human bone cells in vitro. Biochem Byophis Acta, 1984; 801: 58-65.

BERESFORD JN, GALLAGHER JA, POSER JN, RUSSELL RGG. Production of osteocalcin by human bone cells in vitro. Effects of 1,25 $(OH)_2D_3$, parathyroid hormone and glucocorticoids. Metab Bone Dis & Rel Res, 1984; 5: 229-234.

BERINGER TRO, Mc SHERRY DMC, TAGGART HMcA. A prospective study of fracture of the proximal femur in the elderly. En: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL ed. Osteoporosis. Dinamarca: Aalborg Stiftsborgtrykkery, 1984: 389-391.

BERKOWITZ GS, CANNY PF, LI VOLSI VA. Cigarette smoking and benign breast disease. J Epidemiol Community Health, 1985; 39: 308-313.

BERLYNE GM, BEN-ARS J, KUSHELEVSKY A, IDELMAN A, GALINSKY D, HIRSCH M, SHAINKIN R, YAGIL R, ZLOTNIK M. The aetiology of senile osteoporosis: secondary hyperparathyroidism due to renal failure. Q J Med, 1975: 175: 505-521.

BERNARD P. The effect of smoking in women and mothers. Munch Med Wochenschr, 1962; 104: 1826-1831.

BESSEY OA, LOWRY OH, BROCK MA. A method for rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic milimeters of serum. J Biol Chem, 1946; 164:321-323.

BIJLSMA JW, DUURSMA SA, ROELOFS JMM, KINDEREN PJ. Thyroid function and bone turnovr. Acta Edocrinol, 1983; 104: 42-49.

BIRKENHAGER JC. The urinary excretion of hydroxiprolina in metabolic disorders of conective tissue and bone. Folia Med Neerl, 1970; 13: 79-87.

BISHOP TA, DUDOWICZ EJ. Exact analysis of variance with unequal variances: test procedures and tables. Technometrics, 1978; 20: 419-430.

BISQUERA R. El método "stepwise". En: Bisquerra R, ed. Introducción conceptual al análisis multivariable. Un enfoque informático con los paquetes SPSS-X, BMDP, LISREL y SPAD. Barcelona: PPU S.A., 1989: 204-217.

BOHR H, SCHAADT O. Bone mineral content of femoral bone and the lumbar spine measured in women with fracture of the femoral neck by dual photon absorptiometry. Clin Orthol, 1983; 179: 240-245.

BONUCCI E. New knolewdge on the origin, function and fate of osteoclast. Clin Orthop, 1981; 158: 252-269.

BRIGGS MH. Cigarette smoking and infertility in men. Med J Aust, 1973; 1: 616-617.

BROADUS AE, MAHAFFEY JE, BARTER FC, NEER RM. Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. J Clin Invest, 1977; 60: 771-783.

BROWN JP, DELMAS PD, MALAVAL LEDOUARD C, CHAPUY MC, MEUNIER PJ. Serum bone Gla-Protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet (i), 1984: 1091-1093.

BROWN S, VESSEY M, STRATTON I. The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. Br J Obstet Gynecol, 1988; 95: 905-910.

BUCHANAN JR, HOSPADAR P, MYERS C, LEVIENBERGER P, DLMERS LM. Effect of excess endogenous androgens on bone density in young women. J Clin Endocr and Metab, 1988; 67: 937-943.

BURMESTER GR, WINCHESTER RJ, DIMITRIU-BONA A, KLEIN M, STEINER G, SISSONS HA. Delineation of four cell types comprising the giant cell tumor of bone; expresion of Ia and monocyte-macrophage lineage antigens. J Clin Invest; 71: 1633-1648.

CAMERON JR, SORENSEN JA: Measurement of bone mineral "in vivo": an improved method. Science, 1963; 142:230-232.

CAMP JD, OCHSNER HC: The osseus changes in hyperparathyroidism associated with parathyroid tumor. Radiology, 1931; 17: 63-69.

CANALIS E. The hormonal and local regulation of bone formation. Endocr Rev, 1983; 4: 62-77.

CANALIS E. Effect of cortisol on periosteal and nonperiosteal collagen and DNA synthesis in cultured ral calvarie. Calcif Tissue Int, 1984; 36: 158-166.

CANALIS E, CENTRELLA M, BURCH W, Mc CARTHY T. Insulin-like growth factor mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. J Clin Invest, 1989; 83: 63-65.

CANALIS E, Mc CARTHY T, CENTRELLA M. The role of growth factors in skeletal remodeling. Endocrinol Metab Clin North Am, 1989; 18: 903-918.

CANALIS E, Mc CARTHY T, CENTRELLA M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. J Clin Invest, 1989; 81: 277.

CANIGGIA A, GENARI C, BIANCHI V, GUIDERI R. Intestinal absorption of 45 Ca in senile osteoporosis. Acta Med Scand, 1963; 173: 613-617.

CANN CE, GENANT HK. Precise measurement of vertebral mineral content using computed tomography. J Comput Assist Tomogr, 1980; 4: 493.

COCCIA PF. Cells that reabsorb bone. N Engl J Med, 1984; 310: 456-458.

COLVARD DS, ERIKSEN EF, KEETING PE. Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. Proc Natal Acad Sci USA, 1989; 86: 854-857.

CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med, 1991; 90: 107-110.

CONSTANZO LS, WINDHAGER E. Calcium and sodium transport by distal convoluted tubule of therat. Am J Physiol, 1978; 235: F492-506.

CORNELL CN. Management of fractures in patients with osteoporosis. Orthop Cl North Am, 1990; 21: 125-141.

CUMMINGS SR. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidnce. Calcif Tissue Int, 1990; 47: 194-201.

CRILLY R, CAWOOD M, MARSHALL DH, NORDIN BEC. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid treated postmenopausal women. J Royal Soc Med, 1978; 71: 733-736.

CRILLY RG, JONES MM, HORSMAN A, NORDIN BEC. Rise plasma alkaline phophatase at the menopause. Clin Science, 1980;; 58: 341-342.

CUMMINGS SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic?. Am J Med, 1985; 78: 487-494.

CUMMINGS SR, KELSEY JL, NEWITT MC, O'DOWD KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. Epidemiol Rev, 1985; 7: 178-208.

CURIEL MD. Cuantificación de la masa ósea. An Med Inter, 1990; 7: 443-445.

CUSHING H. The basophil adenomas of the pituitary body and the clinical manifestations (Pituitary basophilism). Bull Johns Hopk Hosp, 1932; 50: 137-195.

CHAMBERS TJ. The cellular basis of bone resorption. Clin Orthop Relat Res, 1980; 151: 283.

CHAMBERS TJ, DARBY JA, FULLER K. Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoclastic resorption. Cell Tissue Res, 1985; 241: 671-675.

CHAMBERS TJ, FULLER K. Bone cells predispose endosteal surfaces to resorption by exposure of bone mineral to osteoclastic contact. J Cell Sci, 1985; 76: 155.

CHAMBERS TJ, HORTON MA. Failure of cells of the mononuclear phagocytic series to reabsorb bone. Calcif Tissue Int, 1984 a; 36: 556.

CHAMBERS TJ, MAGNUS CJ. Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. J Pathol, 1982; 136: 27.

CHEN TL, ARONOW L, FELDMAN D. Glucocorticoid receptors and inhibition of bone cell growth in primary culture. Endocrinology, 1977; 100: 619-628.

CHEN TL, CONE CM, MORRY-HOLTON E, FELDMAN D. 1,25-dihydroxivitamin D_3 receptors in cultured rat osteoblast-like cells; glucocorticoid treatment increases receptor content. J Biol Chem, 1983; 258: 4350-4355.

CHRISTIANSEN C. Biochemical markers of bone turnover in diagnosis and assesment of therapy. Calcif Tissue Int (Supl), 1991: A-5 (abstract).

CHYUN YS, RAISZ LG. Stimulation of bone formation by prostaglandin E_2. Prostaglandins, 1984; 27: 97.

DALEN N, HALLBERG D, LAMKE B. Bone mass in obese subjetcs. Acta Med Scand, 1975; 197: 353-355.

DANIELL HW. Osteoporosis and smoking. JAMA, 1972; 221: 509.

DANIELL HW. Osteoporosis of the slender smokers. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. Arch Int Med, 1976; 136: 298-305.

DANIELL HW. Postmenopausal tooth loss. Contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. Arc Intern Med, 1983; 143: 1678-1682.

DANIELL HW. Anti-estrogenic effect of cigarette smoking. N Engl J Med, 1987; 316: 1342-1343.

DAVIDSON BJ, RIGGS BL, WAHNER HW, JUDD HL. Endogenous cortisol and sex steroids in patients with osteoporotic spinal fractures. Obstet Gynecol, 1983; 61: 275-278.

DAVIDSON BJ, ROSS PK, PAGANINI-HILL A, HAMMOND GD, SICTERS PK, JUDD HL. Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. J Clin Endocrinol Metab, 1982; 54: 115.

DAVIES MC, HALL MC, JACOBS HAS. Bone mineral loss in young women with amenorrhoea. Br Med J, 1990; 301: 790-793.

DEFTOS LJ, BURY AE, HABNER JF, SINGER Fr, POTTS JT. Inmunoassays for human calcitonin: clinical studies. Metabolism, 1971; 20: 1125-1137.

DEFTOS LJ, WEISSMAN MH, WILLIAMS GW, KARPF DB, FRUMAR AM, DAVIDSON BJ, PARTHEMORE JG, JUDD HL. Influence of age and sex on plasma calcitonin in humans beings. N Eng J Med, 1980; 302: 1351-1353.

DELAISSE J-M, EECKHOUT Y, VAES G. In vivo and in vitro evidence for the involvement of cysteine proteinases in bone resorption. Biochem Biophys Res Commun, 1984; 125: 441-447.

DELMAS PD. Marcadores bioquímicos del *turnover* óseo en la osteopororeis. En: Riggs BL, Melton LJ eds. Osteoporosis: etiología, diagnóstico y tratamiento, vol II. New York: Raven Press Books Ltd, 1989; 321-341.

DELMAS PD. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assesment of metabolic bone disease. Endocrinol Metab Clin North Am. Metabolic Bone diseases part II, 1989; 10: 1-17.

DELMAS PD, STENNER D, WAHNER HW, MANN KG, RIGGS BL. Serum bone gla protein increases with aging in normal women: implications

for the mechanism of age-related bone loss. J Clin Invest, 1983; 71: 1316-1321.

DEQUECKER J. Bone loss in normal and pathological conditions. , 1972. Belgium: Leuven University Press.

DEQUEKER J, FRANSSENS R, BORREMANS A. Relationship between peripheral and axial osteoporosis. Clin Radiol, 1971; 22:74-77.

DE SIMONE DP, STEVENS J, EDWARDS J, SHARY J, GORDON L, BELL NH. Influence of body habitus and race on bone mineral density of midradius, hip and spine in aging womwn. J Bone Min Res, 1989; 4: 827-830.

DE VERNEJOUL MC, BIELAKOFF J, GUERIS J, HOTT M, MODROVSKI D, KUNTZ D, MIRAVET L, RYCKEWAERT A. Evidence for defective osteoblastic function. A role for alcohol and tobacco consumption in osteoporosis in middle-aged men. Clin Orthop, 1983; 179: 107-115.

DIAMOND T, STIEL D, LUNZER M, WILKINSON M, POSEN S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis, 1989; 86: 282-288.

DIETRICK JE, WHEDON GB, SHORRE. Effects of immovilization upon various metabolic and physiologic factors of normal men. Am J Med, 1948: 4: 3-36.

DIEZ PEREZ AJ, PUIG MT, MARTINEZ AM, CUELAR J, CURCURULL L, MELLIBOVSKY S, VIVANCOS J. Aproximación a los costes de la fractura osteoporótica de fémur en España. Med Clin, 1989; 92: 721-723.

DIHEL H, ELLINBOL J. Analitical Chemystry, 1956; 28: 882-884.

DOMENECH JM, RIBA MD. Métodos estadísticos: modelo lineal de regresión. Barcelona: ed. Herder, 1985.

DOTY SB. Morphological evidence of gap junctions between bone cells. Calcif Tissue Int, 1981; 33: 509-512.

DRINKWATER BL, BRUEMMER B, CHESNUT CH (III). Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. JAMA, 1990; 263: 545-548.

DUFAU ML. Radiinmunoassay of plasma testosterone. Clin Chim Acta, 1972; 37: 109.

DUNN WL, KAN SH, WAHNER HW. Errors in longitudinal measurements of bone mineral: effect of sorce, strength in single and dual photon absorptiometry. J Nucl Med, 1987; 28: 1751-1757.

DHUPOER S, WARREN MP, BROOKS-GUNN J, FOX R. Effects of hormonal status on bone density in adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab, 1990; 71: 1083-1088.

DZIAK RM, HURD J, MIYASAKI K, BROWN M, WEINFELD H, HAUSMANN E. Prostaglandin E_2 binding and cyclic AMP production in isolated bone cells. Calcif Tissue Int, 1982; 35: 243-249.

EASTELL R, RIGGS BL. Diagnostic evaluation of osteoporosis. Endocrinol Metab Clin North Am, 1988, 17 (3): 547-571.

ELDERS PJM, NETELENBOS JC, LIPS P, van GINKEL FC, HULSHOF KFAM, van der STELT PF. Perimenopausal bone mass and risk factors. Bone Mineral, 1989; 7: 289-299.

ELLIS FR, HOLISK S, ELLIS JN. Incidence of osteoporosis in vegetarian and omnivores. Am J Clin Nutr, 1972; 25: 555-558.

ENGESAETER LB, SOERDE O. Consuption of hospital resources for hip fracture. Discharge rates for fracture in Norway. Acta Orthop Scand, 1985; 56: 17-20.

ERICKSEN EF, COLVARD OS, BERG NJ, GRAHAM ML, MANN KJ, SPELBERG TC, RIGGS BL. Evidence of estrogen receptors in nornmal human osteoblast-like cells. Science, 1988; 241: 84-86.

ERNSTER VL. The epidemiology of benign breast disease. Epidemiol rev, 1981; 3: 184-202.

EXTON-SMITH AN, MILLARD PH, PAYNE PR. Pattern of development and loss of bone with age. Lancet, 1969; 2: 1154-1157.

FANG MA, FROST PJ, IIDA-KLEIN A, HAHN TJ. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. Bone, 1991; 12: 283-286.

FARLEY JR, FITZSIMMONS S, TAYLOR AK, LORCH VM, LAU KHV. Direct effects of athanol on bone resorption and formation in vitro. Arch Biochem Biophys, 1985; 228: 305-308.

FARLEY JR, WERGEDAL JE, BAYLINK DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and phosphatase activity of bone-forming cells. Science, 1983; 222: 330-332.

FARLEY JR, WERGEDAL JE, HALLSL, HERRING S, TARBAUX NM. Calcitonin has directs effects on ^{3}[H]-Thymidine incorporation and alkaline phosphatase activity in human osteoblas-line cells. Calcif Tissue Int, 1991; 48: 297-301.

FERRIER J. Electrical modulation of bone cell behaviour. En: Tam CS, Heersche JNM, Murray TM eds. Metabolic bone disease: cellular and tissue mechanism. CRC Press Boca Raton, 1989; 270-273.

FIROOZNIA H, RAFII M, GOLIMBU C, SCHWARTZ M, ORT P. Trabecular mineral content of spine in women with hip fracture: CT measurements. Radiology, 1986; 159: 737-740.

FLEISCH H, BISAZ S. Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate. Nature, 1962; 195: 911.

FLEISCH H, RUSSELL RGG, STRAUMAN F. Effects of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. Nature, 1966; 212: 901-903.

FOGELMAN I, POSER JW, SMITH ML, HART DM, BEVAN JA. Alterations in skeletal metabolism following oophorectomy. En: Christiansen C, Arnaud CC, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL, eds. Osteoporosis. Aalborg Stifsbogtrykkers. Glostrup. Denmark, 1984; 519-522.

FOGELMAN I, BESSENT RG, COLEN HH, HART DM, LINDSAY R. Skeletal uptake of diphosphonate. Lancet, 1980; 2: 667-670.

FORESTA C, BUSNARD B, RUZZA G, ZANETTAG, MIONS R. Lower calcitonin levels in young hypogonadic men with osteoporosis. Horm Metab Res, 1983; 15: 206-207.

FORESTA C, RUZZA G, MIONI R, GUARNIERI G, GRIMALDO R, MENEGHELLO A, MASTROGRACOMI I. Osteoporosis and decline of gonadal function in the elderly male. Horm Res, 1984; 19: 18-22.

FRAME B, PARFITT AM. Osteomalacia: current concepts. Ann Intern Med, 1978; 89: 966.

FRANCIS RM, PEACOCK M, AARON JE, SELBY PL, TAYLOR GA, THOMPSON J, MARSHALL DH, HORSMAN A. Osteoporosis in hypogonadal men: Role of decreased plasma 1-25 dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. Bone, 1986; 7: 261-268.

FRANKLYN JA, SHEPPARD MC. Thyroxine replacement treatment and osteoporosis. Controversy continues about the optimum dosage. Brit Med J, 1990; 300: 693-694.

FRIEDMAN AJ, RAUNIKER VA, BARBIERI RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers. Fertil Steril, 1987; 47: 398-401.

FROST HM. Dynamics of bone remodelling. Boston. Little Brown, 1964; 315.

FROST HM. Bone remodelling and its relation to metabolic bone disease. Ch C Tomas. Springfield, 1973.

FROST HM. The skeletal intermediary organization. A synthesis. En W Peck, ed. Bone and Mineral Research 3. Elsevier. Amsterdam, 1985; 49-107.

GALLAGHER JC. The pathogenesis of osteoporosis. Bone and Mineral, 1990; 9: 215-227.

GALLAGHER JC, AARON J, HORSMAN A, MARSHALL DH, WILKINSON R, NORDIN BEC. The crush fracture syndrome in postmenopausal women. Clin Endocrinol Metabol, 1973; 2: 293-305.

GALLAGHER JC, MELTON LJ, RIGGS BL, BERGSTRATH E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester. Clin Orthop, 1980; 150: 163-171.

GALLAGHER JC, RIGGS BL, EISMAN J, HAMSTRA A, ARNAUD SB, DELUCA HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjetcs and osteoporotic patiens. J Clin Invest, 1979; 64: 729-736.

GARCIA A, DE LA TORRE W, RODRIGUEZ J, PEREZ A, DE LEIVA A. Does testosterone influence the post-stimulatory levels of calcitonin in normal men?. Clin Endocrinol, 1987; 27: 545-552.

GÄRDSELL D, JOHNELL O, NILSSON BE. The predictive value of forearm bone mineral content measurement in men. Bone, 1990; 11: 229-232.

GARG A, BONANOME A, GRUNDY SM, UNGER RH, DRELAU NA, PAK CYC. Effects of dietary carbohydrates on metabolism of calcium and other minerals in normal subjects and patients with noninsulin-dependent diabetesmellitus. J Clin Endocrinol Metab, 1990; 70: 1007-1013.

GARN SM. The phenomenon of bone formation and bone loss. En: De Luca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC, Parfitt AM, eds. Osteoporosis. Recent advances in pathogenesis and treatment. Baltimore: University Park Press, 1981; 3-16.

GEBHARDT MC, LIPPIELLO L, BRINGHURST FR, MANKIN HJ. Prostaglandin E_2 synthesis by human primary and metastatic bone tumors in culture. Clin Orthop, 1985; 196: 300-305.

GENNARI C, MONTAGNANI M, NARDI P, CIVITELLI R. The treatment of osteoporosis. En: Second International Conference on Osteoporosis. Milano. Masson. Italia, 1986; 240-254.

GILSANZ V, GIBBENS DT, CARLSON M, BOECHAT MI, CANN CE, SCHULTZ EE. Peak trabecular vertebral density: A comparison of adolescent and adult females. Calcif Tissue Int, 1988; 43: 260-262.

GONZALEZ J, RIANCHO JA. La osteoporosis: una enfermedad pendiente de definición. Rev Clin Esp, 1988; 182: 9-10.

GOWEN M, WOOD DD, IHRIE EJ, Mc GUIRE MKB, RUSSELL RGG. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. Nature, 1983; 306: 378-389.

GRANGER J, NEWBOLD P. Forecasting economic time series. Academic Press, 1977. London.

GRAY RW, GARTHWAITE TL. Activation of renal 1-25 dihydroxivitamin D_3 synthesis by phosphate deprivation: evidence for a role for growth hormone. Endocrinology, 1985; 116: 189-193.

GRAY TR, MOHAN S, LINKHART TA, WILLIAMS ME, BAYLINK DJ. Estradiol may mediate its effects on bone cell by signaling the elaboration of growth factor (Abstract). J Bone Mineral Res, 1988; 3:S207.

GREENBERG G, KRUKEJA SC, BOWSER EN, HARGIS GK, HENDERSON WJ, WILLIAMS GA. Effect of estradiol and progesterone on calcitonin secretion. Endocrinology, 1986; 118: 2594-2598.

GRIFFITH GC, NICHOLS G Jr, ASHER JD, FLANAGAN B. Heparin osteoporosis. JAMA, 1965; 193: 91-94.

GRODIN JM, SIITERSPK, Mac DONALD DC. Source of estrogen production in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 1973; 36: 207-214.

GULINO A, SCREPANTI I, TORRISTI MR, FRATI L. Estrogen receptors and estrogen sensitivity of fetal thymocytes are restricted to blast lymphoid cells. Endocrinology, 1985; 117: 47-54.

GUNDBERG CM, WILSON PS, GALLOP PM, PARFITT AM. Determination of osteocalcin in human serum: results with two kits compared with

those by a well-characterized assay. Clin Chem, 1985; 31: 1720-1725.

GUNNES-HEY M, HOCK JM. Increased trabecullar bone mass in rats treated with human synthetic paratryroid hormone. Metab Bone Dis Relat Res, 1984; 5: 117-182.

HAHN TJ, WESTBROW SL, HALSTEAD LR. Cortisol modulation of osteoblast metabolic activity in cultured neonatal rat bone. Endocrinology, 1984; 114: 1864-1870.

HALL AK, DICKINSON IR. The effect of parathyroid hormone on osteoblast-like cells from embryogenic chick calvaria. Acta Endocrinol, 1985; 108: 217-223.

HALL GE, KENNEDY AD. Role of carbonic anhydrase in bone resorption induced by 1,25 dihydroxyvitamin D_3 in vitro. Calcif Tissue Int, 1985; 37: 134-142.

HAMILTON JA, LINGELBACH S, PARTRIDGE NC, MARTINTJ. Regulation of plasminogen activator production by bone-resobing hormones in normal and malignant osteoblast. Endocrinology, 1985; 116: 2186-2191.

HAMMOND GL, LANGLEY MS, ROBINSON PA. A liquid-phase inmunoradiometric assay (IRMA) for human sex hormone binding globulin (SHBG). J Steroid Biochem, 1985; 23: 451-460.

HANSON T, ROOS B, NACHEMSON A. The bone mineral content and ultimate compressive strenght of lumbar vertebrae. Spine, 1980; 5: 46-55.

HANSON T, ROSS B. Age changes in the bone mineral of the spine in normal women. Calcif Tissue Int, 1986; 38: 249-251.

HASSAGER C, CHRISTIANSEN C. Influence of soft tissue body composition on bone mass and metabolism. Bone, 1989; 10: 415-419.

HAUSCHKA PV, MAURAKOS AE, LAFRATI MD. Growth factors in bone matrix. J Biol Chem, 1986; 261: 12665.

HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTE. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. PHILADELPHIA. PENNSYLVANIA. Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Ann Inter Med, 1984; 100: 908-911

HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTE. AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Bone mineral densitometry. Ann Intern Med, 1987: 107: 932-936.

HEANEY RP. "Calcium, bone health, and osteoporosis". En: WA Peck, ed. Bone and mineral research, 4. Amsterdam: Elsevier, 1986; 255-301

HEANEY RP. Prevención de la fractura osteoporótica en mujeres. En: Avioli LV, ed. El síndrome osteoporótico. Madrid: Ediciones CEA, 1989; 53-72.

HEANEY RP, RECKERRR. Effects of nitrogens, phosphorus and caffein on calcium balance in women. J Lab Clin Med, 1982; 99: 46-55.

HIGH WB, CAPEN CC, BLACK HE. The effect of 1,25 dihydroxycholecalciferol, parathyroid hormone and thyroxine on trabecular bone remodeling in adult dogs: An histomorphometric study. Am J Pathol, 1981; 105: 279-287.

HIRAMATSU R. Direct assay of cortisol in human saliva by solid phase radioinmunoassay and its clinical application. Clin Chem Acta, 1981; 117: 239-249.

HOLBROOK TL, GRAZIER K, KELSEY JL, STAUFFER RN. The frecuency of occurrence, impact and cost of selected musculoeskeletal conditions in the United States. American Academy of Orthopedia Surgeons. Chicago, 1984.

HOLLO I, GERGELY I, BOROSS M. Smoking results in calcitonin resistance. JAMA, 1987; 237: 2470.

HOLTROP ME. The ultraestructure of bone. Am Clin Lab Sci, 1975; 5: 264-271.

HORSMAN A, KIRBY PA. Geometric properties of the second metacarpal. Calcf Tissue Res, 1972; 10: 289.

HORSMAN A, MARSHALL DH, PEACOCK M. A stochastic model of age-related bone-loss and fracture. Clin Orthop, 1985; 195: 207-215.

HORSMAN A, NORDIN BEC. The quantitative assesment of sequential changes in cortical bone geometry. En: Czitober H, Eschberger, eds. Proc 9th European Symp Calcified Tissues. Vienna: Facta Publication, 1973; 185.

HORSMAN A. Bone mass. En: Nordin BEC, ed. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976: 357.

HORTON MA, PRINGLE JAS, CHAMBERSTJ. Identification of human osteoclast with monoclonal antibodies. N Engl J Med, 1985; 312: 923.

HORTON JE, RAISZ LG, SIMMONS HA, OPPENHEIM JJ, MERGENHAGEN SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. Science, 1972; 177: 793-795.

HORTON MA, RIMMER EF, LEWIS D. Cell surface characterization of the human osteoclast: phenotypic relatinship to other bone marrow-derived cell types. J Pathol, 1984; 144: 281-294.

HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC, APPLEDORN CR. Effect of age and menopause on vertebral bone density. Bone andMineral, 1987; 2: 141-146.

HUNSBERGER A Jr, FURGUSON LK. Variations of phosphatase and inorganic phsphorous in serum during fracture repair. Arch Surg, 1932; 24: 1052-1055.

HUTCHINSON TA, POLANSKY SM, FEINSTEIN AR. Postmenopausal oestrogens protect againts fracture of hip and distal radius: a case-control study. Lancet, 1979; 2: 705-709.

IBBOSTON KJ, ROODMAN GD, Mc MANUS LM, MUNDY GR. Identification and characterization of osteoclast-like cells and their progenitors in culture of feline marrow mononuclear cells. J Cell Biol, 1984; 99: 471-480.

ITO N, YAMAZAKI H, NAKAZAKI M, MIYAHARA T, KOZUKA H, SUDO H. Response of osteoblastic clonal cell line (MC_3T_3-E_1) to (Asu 1.7) Eel calcitonin at a specific cell density or differentiation stage. Calcif Tissue Int, 1987; 40: 200-205.

JACOBS LS. Clinical and endocrine features of hyperprolactinemia amenorrhea. J Clin Endocrinol, 1976; 5: 439.

JAMES R, BRADSHAW RA. Polypeptide growth factors. Annu Rev Biochem, 1984; 53: 259-292.

JAWORSKI ZFG, LISKOBA-KIAR M, UTHOFF HK. Cell kinetics underlying skeletal growth and bone tissue turnover. En: RR Recker, ed. Bone histomorphometry: techniques and interpretation. CRC Press, Boca Raton, 1983; 225-239.

JENSEN GF. Osteoporosis of the slender smokers revisted by epidemiologic approach. Eur J Clin Invest, 1986; 16: 239-242.

JENSEN J, CHRISTIANSEN C. Effects of somoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormonal replacement therapy. Am J Obstetr Gynecol, 1988; 159: 820-825.

JENSEN J, CHRISTIANSEN C, RØDBRO P. Cigarette smoking, serum estrogens and bone loss during hormone-replacement therapy after menopause. N Eng J Med, 1985; 313: 973-975.

JILKA RL, HAMILTON JN. Inhibition of parathormone-stimulated bone resorption by type I interferon. Biochem Biophys Res Commun, 1984; 120: 553-558.

JOHNSON J, DAWSON_HUGHES B. Precission and stability of dual energy X-ray absorptiometry measuremets. Calcif Tissue Int, 1991; 49: 174-178.

JOHNSON ME, ALCANTARA EN, LINKSWILER H. Effect of the level of protein intake on uriunary and fecal calcium retention of young adult males. J Nutr, 1970; 100: 1425-1430.

JOHNSTON CC, NORTON JA, KAHAIRI RA, LONGCOPE. Age-related bone loss. En: V Barzel. ed. Osteoporosis (II). New York: Brune &Stratton, 1979: 91.

JOLY R, CHAPUY MC, ALEXANDRE C, MEUNIER PJ. Osteoporoses ahaut de remodelage et fonction parathyroidenne. Pathologie-Biologie, 1980, 28: 417-424.

KANDERS B, DEMPSTER DW, LINDSAY R. Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. J Bone Min Res, 1988; 3: 145-149.

KANIS JA. Osteoporosis and osteopenia. Editorial. J Bone Min Res, 1990; 5: 209-211.

KANIS JA. Calcium requirements for optimal skeletal health in women. Calcif Tissue Int, 1991 (supl); 49: S33-S41.

KANIS JA, CALVIN F, RUSSELL RGG. Problems in the design of clinical trials in osteoporosis. En: Russell RGG, Stamp TCB, eds. Osteoporosis: A multi-disciplinary problem. London: Academic Press, 1983; 205.

KATZ JM, SKINNER SJM, WILSON T, GRAY DH. The in vitro effect of indomethacin on basal bone resorption, on prostaglandin production and on the response to added prostaglandins. Prostaglandins, 1983; 26: 545-555.

KELSEY JL. Epidemiology of osteoporosis ans associated fractures. En: Peck WA, ed. Bone and mineral research, 5. Amsterdam: Elsevier, 1987; 409-444.

KELLY TL, SLOVIK DM, SCHOENFELD DA. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of the lumbar spine. J Clin Endocrinol Metab; 1988; 67: 839.

KENT GN, PRICE RI, GUTTERIDGE DH, ROSMAN KJ, SMITH M, ALLEN JR, HICKLING CJ, BLACKMAN SL. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. Calcif Tissue Int, 1991; 48: 293-295.

KERR R, RESNICK D, SARTORIS DJ, KURURSUNOGLU S, PINEDA C, HAGHIGHS P, GREENWAY G, GUERRA J Jr. Computerized tomography of proximal femur trabecular patterns. J Orthop Res, 1986; 4: 45-56.

KHAW KT, TAZUKE S, BARRETT_CONNOR E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. N Eng J Med, 1988; 318 (26): 1706-1709.

KIRK S, SHARP CF, ELBAUM N, SIMONS N, ENDRES DB, MOHLER JG, UDE RK. Effect of long-distance running on bone mass in women. J Bone Min Res, 1989; 4: 512-522.

KLEI-NULEND J, VELDHUIJZEN P, van STREIN M, JONG M, BURGER E. Inhibition of osteoblastic bone resorption by mechanical stimulation in vitro. Arthritis Rheum, 1990; 33: 66-72.

KLIBANSKI A, BILLER BM, ROSENTHAL DI, SCHOENFIELD DA, SAXE V. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. J Clin Endocrinol Metab, 1988; 67: 124-130.

KO JS, BERNARD GW. Osteoclast formation in vitro from bone marrow mononuclear cells in osteoclast-free bone. Am J Anat, 1981; 161: 415-425.

KOETTING CA, WARDLAW GM. Wrist, spine and hip bone density in women with variable histories of lactation. Amer J Clin Nutr, 1988; 48: 1479-1481.

KOMM BS, TERPENING CM, BENZ DJ. Estrogen binding receptor mRNA, and biologic response in osteoblastik-like osteosarcoma cells. Science, 1988; 241: 81-84.

KOUNTMARTAKI Y, TZONOU A, KOUMANTAKIS E. A case control study of cancer of endometrium in Athens. Int J Cancer, 1989; 43: 795-799.

KRABBE S, CHRISTIANSEN C, RODBRO P, TRANSBOL I. Pubertal growth as reflected by simultaneus change in bone mineral content and serum alkaline phospatase. Acta Pediatr Scand, 1980; 69: 49-52.

KRAGSTRUP J, MELSEN F. Three-dimensional morphology of trabecular bone osteons reconstructed from serial sections. Metab Bone Dis Relat Res, 1983; 5: 127-130.

KREAM BE, JOSE M, YAMADA S, DE LUCA HF. A specific high-affinity macromolecule for 1,25 dyhydroxyvitamin D_3 in fetal bone. Science, 1977; 197: 1086-1088.

KREIGER N, KELSEY JL, HOLDFORD TR, O'CONNOR T. An epidemiologic study of hip fracture in pstmenopausal women. Am J Epidemiol, 1982; 116: 141-148.

KROLNER B, PORS-NIELSEN S. Bone mineral content of the lumbar spine in normal and osteoporotic women. Clin Science, 1982; 62: 329-336.

LABAT ML, MILHAUD G. Osteopetrosis and the inmune deficienc syndrome. En: Peck WA, ed. Bone mineral research, 4. Amsterdam; Elsevier, 1986; 131-212.

LA CROIX AZ, WIENPHAL J, WHITE LR, WALLACE RB, SCERR PA, GEORGE LK, CORNONI-HUNTLEY JK, OSTFLED AM. Thiazide diuretic agents

and the incidence of hip fracture. N Eng J Med, 1990; 322: 286-290.

LANYON LE, RUBIN CT. Regulation of bone mass in response to physical activity. IN: Dixon ASjt, Russell RGG, Stamp TCB, eds. Osteoporosis a multi-disciplinary problem. London: Academic Press, 1983; 51.

LARSEN K. Creatinine assay by a reaction-kinetic principle. Clin Chem Acta, 1972; 41: 209-211.

LASTINEN K, VÄLIMÄKI M. Alcohol and bone. Calcif Tissue Int, 1991 (supl); 49: S70-S-73.

LAUFER LR, DAVIDSON BJ, ROSS RK, LAGASSE LD, SIITERI PK, JUDD HL. Total and free estrogens and androgens in postmenopausal women with hip fractures. J Clin Endocrinol. Metab, 1982; 54: 115.

LE BLANC PC, EVANS HJ, MARSH C, SCHNEIDER V, JOHNSON PC, JINGRAN SG. Precission of dual photon absorptiometry measurements, J Nucl Med, 1986; 27: 1362-1365.

LERNER UH, FREDHOLM BB. Prostaglandins E_2 and 2-Chloroadenosine act in concert to stimulate bone resoption in culture murine calvarial bones. Biochem Pharmacol, 1985; 34: 937-940.

LERNER UH, RANSJO M, LUNDGREN O. Prostaglandins E_2 causes a transient inhibition of mineral movilization, matrix degradation and lysosomal enzyme release from mouse calvarian bone in vitro. Calcif Tissue Int, 1987; 40: 323-331.

LESKO SM, ROSENBERG L, KAUFMAR DN. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. N Engl J Med, 1985; 313: 593-596.

LEUNBERG PK, BUCHANAN JR, MYERS CA, LLOYD T, DEMERS LM. Determination of peak trabecular bone density: Interplay of dietary fiber, carbohydrate, and androgens. Am J Clin Nutr; 50: 955-961.

LIAN JB, TASSINARI M, GLOWACKI J. Resorption of implanted bone prepared from normal and warfarin-treated rats. J Clin Invest, 1984; 73: 1223-1226.

LIEL Y, EDWARDS J, SHARY J, SPIDER KM, BELL NH. The effects of race and body habitus on bone mineral density of the radius, hip and spine in U.S. white men. J Bone Mineral Res, 1990; 6: 645-652.

LINDSAY R. The influence of cigarette smoking on bone mass and bone loss. En: De Luca HF, Frost HM, Jee WSS, Johnston CC, Parfitt AM, eds. Osteoporosis: recent advances in pathogenesis and treatment. Baltimore: University Park Press, 1981; 481.

LINDSAY R, DEMPSTER DW, CLEMENTS T, HERRINGTONG BS, WILTS S. Incidence, cost and risk factors of fracture of proximal femur in the USA. En: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Pasrfitt AM, Peck WA, Riggs BL, eds. Osteoporosis. Aalborg Stiftsbogtrykkari. Denmark, 1984: 311-315.

LINDSAY R, HART DM, FORREST C, BAIRD C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. Lancet, 1980; 2: 1151-1154.

LINDSQUIT O, BENGTSSON C. Menopausal age in relation to smoking. Acta Med Sca, 1979; 205: 73-77.

LINDSQUIT O, BENGSTSSON C, HANSONS T, ROOS B. Bone mineral content in relation to age and menopausal in middle-aged women. Scand J Lab Invest, 1981; 41: 215-223.

LIPS P, COURPRON P, MEUNIER PJ. Mean wall thickness of trabecular bone packets in human iliac crest: changes with age. Calcif Tissue Res; 26: 13-17.

LITTLE K, Bone behaviour. Academic Press New York, 1973; 301.

LITTLEWOOD AJ, HUGHES DE, AARDENT LA, RUSSELL RGG, GOWER M. Cytokines but not osteotropic hormones induce Il-6 release from osteoblast-like cells in vito. (Absctra). Bone, 1990; 11: 215-216.

LO CASCIO V, BONUCCI E, IMBIMBO B, BALLANTI P, ADAMS S, MILANS, TARTAROTTI D, DELLA ROCCA C. Bone loss in response to long term glucocorticoid therapy. Bone Min, 1990; 8: 39-51.

LÖWIK CWGM, VAN LEEUWEN JPTM, VAN DER MEER JM, VAN ZEELAND JK, SCHEVAN BAA, HERMAN-ERLEE MPM. A two-receptor model for the action of parathyroid hormone on osteoblast: a role for intracellular free calcium and cAMP. Cell Calcium, 1985; 6: 311-326.

LOZANO C. Concepto y clasificación. En: Osteoporosis. Pathos, 1980; 11: 30-40.

LOZANO C. Etiología de la osteoporosis. Factores de riesgo. En: XIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Valladolid, 2-5 Octubre 1990: 183-204.

LUKERT BP, RAISZ LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Pathogenesis and managment. Ann Intern Med, 1990; 112: 352-364.

MALONE JD, TERTELBAUM SL, GRIFFIN GL, SENIOR RM, KAHN AJ. Recruitment of osteoclasts precursors by purified bone matrix constituents. J Cell Biol, 1982; 92: 227-230.

Mac BROOM RJ, HAYES WC, EDWARDS WT, GOLDBERY RP, WHITE AA III. Prediction of vertebral body compressive fracture using

quantitative computed tomography. J Bone Joint Surg, 1985; 67A (8): 1206-1214.

Mac DERMOTT, WITTE MC. Bone mineral content in smokers. South Med Jour, 1988; 81: 477-480.

Mc KENNA MJ, FRAME B. The mast cell and bone.Clin Orthop, 1985; 200: 226-233.

Mac MAHON B, TRICHOPOULOS D, COLE P, BROWN J. CIGARETTE SMOKING AND URINARY ESTROGENS. N Eng J Med, 1982; 307: 1062-1065.

Mac NAIR, CHRISTIANSEN MS, MADSBAD S, CHRISTIANSEN C, BINDER C, TRANSBOL I. Bone loss in patients with diabetes mellitus. Effects of smoking. Min lect Metab, 1980; 3: 94-97.

MARCUS R. Biochemical markers of bone remodeling. En: Michael Kleerekoper, Stephen M Krane, eds. New York: Mary Ann Liebert Inc publishers, 1989; 49-57.

MARCUS R, MADVIG P, YOUNG G. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. J Clin Endocrinol Metab, 1984; 58: 223-230.

MARTIN GR, TIMPL R, MILLER PK, KUHN K. The genetically distinct collagens. Trends Biochem Sci, 1985; July: 285-287.

MARTIN TJ, KONG W Ng, TATSNO S. Bone cell physiology. Endocrinol Metab Clin North Am, 1988; 18: 853-859.

MASSEY FJ Jr. The Kolmogorov-Smirnov test for goodness fit. J Amer Statst Assoc, 1951; 46: 68-78.

MATKOVIC V, KOSTIAL K, SIMONOVIC I, BUZINA R, BRODAREC C, NORDIN BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Nutr, 1979; 32: 540-549.

MATTHEWS JL, TALMAGE RV. Influences of parathyroid hormone on bone cell ultraestructure. Clin Orthop, 1981; 156: 27-38.

MAZESS RB. On aging bone loss. Clin Orthop, 1982; 165: 239-252.

MAZESS RB. Bone density diagnosis of osteoporosis: threshold and breakpoint. Calcif Tissue Int, 1987; 41: 117-118.

MAZESS RB, BARDEN HS. Interrelationships among bone densitometry sites in normal young women. Bone and Mineral, 1990; 11: 347-356.

MAZESS RB, BARDEN HS, DRINKA PJ, BAUWENS SF, ORWOLL ES, BELL NH. Influence of age and body weight on spine and femur bone mineral density in US white men. J Bone Mineral Res, 1990; 6: 645-652.

MAZESS RB, BARDEN H, VETTER J. Advances in non invasive bone measurement. Ann Biomed Eng, 1989; 17: 177.

MAZESS RB, BARDEN HS, ETTINGER M, JOHNSTON C, DAWSON-HUGHES B, BARAN D, POWELL M, NOTELOVITZ M. Spine and femur density using dual-photon absorptiometry in normal US white women. Bone and Mineral, 1987; 2: 211-219.

MAZESS RB, CAMERON JR. Bone mineral content in normal USwhite. En: Mazess RB, ed. International Conference on Bone Mineral Measurements. Washington DC: Department Health Education & Welfare Publ, 1974; 228-238.

MAZESS RB, COLLICK B, TREMPE J, BARDEN H, HANSON J. Performance evaluation of a dual energy x-ray bone densitometry. Calcif Tissue Int, 1989; 44: 228-232.

MAZESS RB, WAHNER HW. Medicina nuclear y densitometría. En: Riggs BL y Melton LJ, eds. Osteoporosis. Etiologia, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, 1986; 273-320.

MEEMA HE, MEEMA S. Measurable roentgenologic changes in some peripheral bones in senil osteoporosis. J Am Geriatr Soc, 1963; 11: 1170.

MEEMA HE, MEEMA S. Prevention of postmenopausal osteoporosis by hormone treatment of the menopause. Canad Med Ass J, 1968; 99: 248-253.

MEEMA HE, MEEMA S. Radiogrammetry. En: Cohn SH ed. Non-invasive measurements of bone mass and their clincal aplication. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1981: 5-50.

MEEMA S, MEEMA HE. Improved recognition of bone loss by current measurements in the second metacarpal and radius. En Jaworski ZFG, ed. Proc First Wokshop on Bone Morphometry. Canada: University of Otawa Press, 1976; 48.

MEIER DE, ORWOLL ES. Marked decline in male vertebral bone mineral content with age: association with free testosterone levels (Abstract). Clin Res, 1984; 32: 704 A.

MELDRUM DR. Gonadotropins, estrogens and adrenal steroids during the menopausal hot flash. J Clin Endocrinol Metab, 1980; 50: 685.

MELSEN F, MOSEKILDE L, ERIKSEN EF. In vivo hormonal effects on trabecular bone remodeling, osteoid mineralization, and skeletal turnover. En: Kleerkoper M, Krane SM, eds. Clinical disorders of bone and mineral metabolism. New York: Mary Ann Liebert Inc, 1989: 73-87.

MELTON LJ III. Epidemiología de las fracturas. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds. Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, 1989; 147-170.

MELTON LJ III, RIGGS BL. Espectro clínico. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds. Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, 1989; 171-197.

MELTON LJ III, RIGGS BL. Epidemiología de las fracturas relacionadas con la edad. En: Avioli LV, ed. El síndrome osteoporótico. Detección, prevención y tratamiento. Madrid: Ediciones CEA, 1989.

MELTON LJ III, WAHNER HW. Defining osteoporosis. Editorial. Calcif Tissue Int, 1989; 45: 263-264.

MELTON LJ III, WAHNER HW, RICKELSON LS, O'FALLON WM, DUNN WL, RIGGS BL. Bone-density specific fracture risk: a population-based study of the relationship between osteoporosis and vertebral fractures. J Nucl Med, 1985; 26: 24.

MELTON LJ III, WAHNER HW, RICKELSON LS, O'FALLON WM, DUNN WL, RIGGS BL. Osteoporosis and the risk of hip fracture. Am J Epidemiol, 1986; 124: 254-261.

MEUNIER PJ. Valoración del turnover óseo por histomorfometría en la osteoporosis. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds.

Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, 1989; 343-359.

MEUNIER PJ, BRESSOT C. Endocrine influences on bone cells and bone remodelling evaluated by clinical histomorphometry. En: Parson JA, ed. Endocrinology of calcium metabolism. New York: Raven Press, 1982; 445-465.

MEUNIER PJ, COURPRON P, EDOUARD C, BERNARD J, BRINGUIER J, VIGNON G. Physiological senile evolution and pathological refraction of bone. Clin Endocrinol Metab, 1973; 2: 239.

MEUNIER PJ, COURPRON P, EDOUARD C, ALEXANDRE C, BRESSOT C, LIPS P, BOYCE CF. Bone histomorphometry in osteoporotic states. En: Barzel VS, ed. Osteoporosis II. New York: Grune and Stratton, 1979; 27-47.

MICHNOVICZ JJ, HERSHCOrF RJ, NAGANUMA H, BRADLOW HL, FISHMAN J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. N Eng J Med, 1986; 315: 1305-1309.

MOLL GW, ROSENFIELD RL, FANG VS. Administration of low-dose estrogen rapily and directly stimulate growth hormone production. Am J Dis Child, 1986; 140: 124-127.

MORRIS HA, NEED AG, C'LOUGHIN PD, HOROWITZ M, BRIDGES A, NORDIN BEC. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1990; 46: 305-308.

MOSEKILDE L, MOSEKILDE L. Sex differences in age-related changes in vertebral body size, density and biochemical competence in normal individuals. Bone, 1990; 11: 67-72.

MOSKOWITH RV, KLEIN L, KATZ D. Urinary hidroxyproline levels in an aged population. A study of non osteoporotic and osteoporotic patients. Arthritis and Rheum, 1965; 8: 61-68.

MUNDY GR, COLEMAN DL, FLOOD PM, KUPPER TS, JILKA RL. Parathyroid hormone and lypopolysaccharide induce murine osteoblast-like cells to secret a cytokine indistinguishable from granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Invest, 1989; 83: 149-157.

NAOR E, DISEONI V, ROBIN G, MAKIN H, MENCKEL J. Intraobserver variability in the determination of the metacarpal cortical index. Br J Radiol, 1972; 45: 213-217.

NARBAITZ R, STUMPF W-E, SAR M, HUANG S, De LUCA HF. Autoradiographic localization of targeyt cells for 1α, 25-dihydroxyvitamin D_3 in bones from fetal rats. Calcif Tissue Int, 1983; 35: 177-182.

NEED AG. Corticosteroids and osteoporosis. Aust NZJ Med, 1987; 17: 267-272.

NEWTON-JOHN HF, MORGAN DB. Osteoporosis: disease or senescence?. Lancet, 1968; 1: 232-233.

NICHOLSON GC, LIVERSEY SA, MOSELEY JM. Actions of calcitonin, parathryroid hormone and prostaglandin E_2 on cyclic AMP formation in chicken and rat osteoclast. J Cell Biochem, 1986; 31: 229.

N.I.H. CONSENSUS CONFERENCE. Osteoporosis. JAMA, 1984; 252: 7999-802.

NILAS L, BORG J, GOTFREDSENA A, CHRISTIANSEN C. Comparison of simple and dual photon absorptiometry in postmenopausal bone mineral loss. J Nucl Med, 1985; 26: 1540-1549.

NILAS L, CHRISTIANSEN C. Bone mass and its relationship to age and the menopause. J Clin Endocrinol Metab, 1987; 65: 697-702.

NILAS L, CHRISTIANSEN C. Rates of bone loss in normal women: Evidence of acelerated trabecullar bone loss after the menopause. Europ J Clin Invest, 1988; 18: 529-534.

NILSSON A, IRGAARD J, LINDAHL A, PETERSON L, ISAKSSON O. Effects of unilateral arterial infusion of GH and IFG-1 on

tibial longitudinal bone growth in hypophysectomized rats. Calcif TissueInt, 1988; 40: 91-96.

NILSSON BE. Spinal osteoporosis and femoral neck fractures. Clin Orthoped, 1970; 68: 93.

NILSSON BE, WESTLIN NE. Bone density in athletes. Clin Orthop, 1971; 179-182.

NILSON BER. Age and sex incidence of ankle fractures. Acta Orthop Scand, 1969; 40: 122-129.

NISKER JA, HAMMOND GL, SIITERS PK. More on fatness and reproduction. N Eng J Med, 1980; 3o3: 1124.

NORDIN BEC. The aplication of basic scienceto osteoporosis. En: Frost HM, ed. Bone biodynamics. Boston: Little Brown, 1964; 521-542.

NORDIN BEC. The definition and diagnosis of osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1987; 40: 57-58.

NORDIN BEC. Osteoporosis. En: Nordin BEC, ed. Metabolic bone and stone disease. Edinburg: Churchill Livingstone, 1973.

NORDIN BEC, FRASSER R. Assesment of urinary phospate excretion. Lancet, 1960; 1: 947-950.

NORDIN BEC, HORSMAN A, AARON J. Diagnostic procedures. En: Nordin BEC, ed. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1976; 469-524.

NORDIN BEC, NEED AG, MORRIS HA, HOROWITZ M. New approaches to the problems of osteoporosis. Clin Orthop, 1985; 200: 181-197.

NORDIN BEC, PALLEY KJ. Metabolic consecuences of the menopause. Calcif Tiss Int, 1987, (supl 1); 41: S1-S59.

NORIMATSU H, MORR S, VESATO T, YOSHIKAWA T, KATSUYAMA N. Bone mineral density of the spine and proximal femur in normal and osteoporotic subjetcs in Japan. Bone Mineral, 1989; 5: 213-222.

ORIMO H, SHIRAKI H. Role of calcium regulating hormones in the pathogenesis of senile osteoporosis. Endocrinol Jpn, 1979; 1: 1-6.

ORWOLL ES, OVIATT SK, Mac CLUNG MR, DEFTOS LJ. The rate of bone mineral loss inmormal men and the effects of calcium and cholecalciferol suplementation. Ann Intern Med, 1990; 112: 29-34.

ORWOLL ES, STRIBSKA L, RAMSEY EE, KEENAN EJ. Androgen receptors inosteoblast-like cell lines. Calcif Tissue Int, 1991; 49: 183-187.

OTSUKA K, SODEK J, LIMEBACK HF. Synthesis of collagenase and collagenase inhibitors by osteoblast-like cells in culture. Eur J Biocham, 1984; 145: 123-129.

OWEN M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. En: Peck WA, ed. Bone and Mineral Research, 3. Amsterdam: Elsevier, 1985; 1-25.

OWEN M, TRIFFIT JT, MELICK RA. Albumin in bone. En: Ciba Foundation Symp Nº11. Hard tissue growth, repair and remineralization. Amsterdam: Elsevier Excerpta Medica North Holland Associated Science Publishers, 1973; 263-293.

PACIFI R, SUSMAN N, CARR PL. Axial bone density in normal and osteoporotic women. J Clin Endocrinol Metab, 1987; 64: 209.

PAGANINI-HILL A, ROSS RK, GERKINS JR. Menopausal estrogen therapy and hip fracture. Ann Intern Med, 1981; 95: 28-31.

PARFFIT AM. Investigation of disorders of the parathyroid glands. En: Bruckle R, ed. Clinics in Endocrinoly and Metabolism 3/2, 1974; 451-474.

PARFITT AM. The physiological and clinical significance of bone histomorphometry. Techniques and interpretations. En: Recker R, ed. Boca Raton: CRC Press, 1983: 143-223.

PARFITT AM. The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined on light of recent advances in the cell biology of bone. Calcif Tissue Int, 1984; 36 (supl, 1): 37S-45S.

PARFITT AM. Pathogenesis of vertebral fracture: Qualitative abnormalities in bone architecture and bone age. En: Roche Ross Laboratories, ed. Osteoporosis: current concepts. Reports of the seventh Ross Conference on Medical Research, 1987.

PARFITT AM. Remodelación ósea: relación con la cantidad y estructura del hueso y la patogenia y prevención de fracturas. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds. Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, 1989; 49-103.

PEACOCK M, SELBY PL, FRANCIS RM, TAYLOR GA. The action and biological significance of female and male sex steroids on plasma total and free 1,25 (OH)D parathyroid hormone and calcitonin. En: Norman AW, Schafer K, Grigoleit HG, Von Nerrath D, eds. Chemical, biochemical and clinical update. Berlin: Walter de Gruyter, 1985: 595-596.

PEAD MJ, LANYON LE. Indomethacin modulation of load-related stimulation of new bone formation in vivo. Calcif Tissue Int, 1989; 45: 34-40.

PECK WA, RIGGS BL, BELL NH, WALLACE RB, JOHNSTON CC, GORDON SL, SCHULMAN LE. Research directions in osteoporosis. Am J Med, 1987; 84: 275-282.

PECK WA, WOODS WL. Las células del hueso. En: Riggs BL, Melton LJ III, eds. Osteoporosis. Etiología, diagnóstico y tratamiento. New York: Raven Press, 1989; 1-47.

PELC B, MARSHALL DH, GUHA P, KHAN MY, NORDIN BEC. The relation between plasma oestrone and androstenodione to oestrone conversions rates in postmenopausal women with and without fractures. Clin Sci Mol Med, 19878; 53: 125.

PEREZ CANO R, MONTOYA MJ, MORUNO R, VAZQUEZ A, GALAN F, GARRIDO M. Calcitonin reserve in healthy women and patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1989; 45: 203-208.

PETKOVICH PM, HEERSCHE JNM, TINKER DO, JONES G. Retinoic acid stimulates 1,25-dihydroxyvitamin D binding in rat osteosarcoma cells. J Biol Chem, 1984; 259: 8274-8280.

PLUMMERS WA. Cases showing osteoporosis due to calcification exophtalmic goitier. Proc Staff Mayo Clin, 1928; 2: 119-121.

POCOCK NA, EISMAN JA, KELLY PJ, SAMBROOK PN, YEATS NG. Effects of tobacco use on axial and appendicular bone mineral density. Bone, 1989; 10: 329-331.

POLLITZER WS, ANDERSON JJB. Ethnic and genetic differences in bone mass: a review with a hereditary vs environmental perspective. Am J Clin Nutr, 1989; 50: 1244-1259.

POSER JW, ESCH FS, LING NC, PRICE PA. Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone. Undercarboxylation of the first glutamic aced residue. J Biol Chem, 1980 ; 255: 8685-8691.

POTTS M, DOPPELT S, TAYLOR S, FOLKMAN J, NEER R, POTTS JT Jr. Protamine: a powerful in vivo inhibitor of bon resorption. Calcif Tissue Int, 1984; 36: 189-193.

PRICE PA, NISHIMOTO SK. Radioinmunoassays for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. Proc Nat Accad Sci USA, 1980; 77: 2234-2238.

PRICE PA, PARTHEMORE JG, DEFTOS LJ. New biochemical marker for bone metabolism. J Clin Invest, 1980; 66: 878-883.

PRINCE RL, DICK IM, PRICE RI. Plasma calcitonin levels are not lower than normal in osteoporortic women. J Clin Endocrinol Metab, 1989; 68: 684-687.

PRIOR JC. Progesterone as a none-thropyc hormone. Endocrine Rev, 1990;11:386-398.

PROCKOP DJ, KIVIRIKKO KI. Hydroxyproline and the metabolism of collagen. Vol II ABS. En: Gould BS, ed. Treatise on collagen. New York: Academic Press, 1968; 215-246.

PROCKOP DJ, WILLIAMS CJ. Structure of the organic matrix: collagen structure (chemical). En: Nancollas GH, ed. Biological mineralization and demineralization. New York: Springer-Verlay, 1982; 161-177.

RAISZ LG. Inhibition by actiomycin D of bone resorption by parathyroid hormone or vitamin A. Proc Soc Exp Biol Med, 1965; 119: 614-617.

RAISZ LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. New Eng J Med, 1988; 138 (13): 818-828.

RAISZ LG. Recent advances in bone cell biology: interactions of vitamin D with other local and systemic factors. Bone and Mineral, 1990; 9: 191-197.

RAISZ LG, MARTIN TJ. Prostaglandins in bone and mineral mtabolism. En: Peck WA, ed. Bone and Mineral Research, 2. Amsterdam: Elseviere, 1984; 268-310.

RAISZ LG, SMITH JA. Osteoporosis. En: Martin TJ y Raisz LG ed. Clinical endocrinology of calcium metabolism. Marcel Dekker Inc. New York, 1987; 201-249.

RAPADO A. Patogenia de las fracturas osteoporóticas. En: XIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid: ARAN ediciones, 1990; 161-172.

RAPPAPORT A, HUSDAN H. Endogenous creatinine clearence and serum creatinine in the clinical assesment of kidney function. Can Med Assoc J, 1968; 99: 149-156.

RECOMENDED DIETARY ALLOWANCE. 10th ed. Washington DC: National Academy Press, 1989.

REDDS AH. Regulation of bone differentiation by local and systemic factors. En: Peck WA, ed. Bone and Mineral Research, 3. Amsterdam: Elseviere, 1985; 27-48.

REICHEL H, KOEFFLOER HP, BISHOP JE. 25-hydroxivitamin D_3 lypopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. J Clin Endocrinol Metab, 1987; 64: 1-9.

REID IR. Steroid osteoporosis. Calcif Tissue Int, 1989; 45: 63-67.

REINBOLD WD, GENANT HK, REISER VJ, HARRIS ST, ETTINGER B. Bone mineral content in early-postmenpausal and postmenopausal osteoporotic women: comparison on measurements methods. Radiology, 1986; 160: 469-478.

REYNOLDS JJ. Cellular and biochemical events in bone resorption. EN: Dixon AStJ, Russell RGG, Stamp TCB, eds. Osteoporosis a multi-disciplinary problem. London: Academic Press, 1983; 42.

RIBOT C, TREMOLLIERES F, POUILLES JM, BONNEU M, GERMAIN F, LOUVET JP. Obesity and postmenopausal bone loss. The influence of obesity on vertebral density and bone turnover in postmenopausal women. Bone, 1987; 8: 327-331.

RICO LENZA H. Morbi'idad e importancia socio-económica de la osteoporosis como síndromne. En: CIBA-GEIGY, ed. Osteoporosis como síndrome, 1988; 39-41.

RICO LENZA H, CHARRO A, DEPABLOS I, BARDIOS E, HERNANDEZ ER, ESPINOS D. Lack of hormonal changes in postmenopausal women of equal weight and without osteoporosis including relation to time of menopause. Clin Rheumatol, 1984; 3: 337-343.

RIGGS BL, GALLAGHER JC, De LUCA HF, EDIS AJ, LAMBERT PW, ARNAUD CD. A syndrome of osteoporosis increased serum inmunoreactive

parathyroid hormone and inapropiately low serum 1,25 dihydroxyvitamin D. Mayo Clin Proc, 1978; 53: 701-706.

RIGGS BL, MELTON LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. Am J Med, 1983; 75: 889-901.

RIGGS BL, MELTON LJ III. Involutional osteoporosis. N Eng J Med, 1986; 314: 1676-1684.

RIGGS BL, WAHNER HW, DUNN WL, MAZES RB, OFFORD KP, MELTON LJ III. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal ostecporosi. J Clin Invest, 1981; 67: 328-335.

RIGGS BL, WAHNER HW, SEEMAN E. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndrome. J Clin Invest, 1982: 70: 716-723.

ROBEY PG. The biochemestry of bone . Endocrinol and Metabol Clin of North America, 1989; 19 (4): 859-902.

RODAN GA, RODAN SB. Expression of the osteoblastic phenotype. En: Peck WA, ed. Bone ans Mineral Research, 2. Amsterdam: Elseviere, 1984; 244.

RODIN A, MURBY B, SMITH MA, CALEFFI M, FENTIMAN I, CHAPMAN MG, FOGELMAN I. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: A study of 225 caucasian women. Bone, 1990; 11: 1-5.

RODIN A, MURBY B, SMITH MA, COLEFFI M, FENTIMAN I, CHOPMAN MG, FOGELMAN I. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 25 caucasian women. Bone, 1990; 11: 1-5.

ROOS RJ, HANSOON TH. Bone mineral measurement with a continous roentgen ray spectrum and germanium detector. Acta Radiol Diagn, 1986; 1: 105-109.

ROSENTHAL DI, MAYO-SMITH W, HAYES CW, KHURANA JS, BILLER BMK, NEER RM, KIBBANSKI A. Age and bone mass in premnopausal women. J Bone Mineral Res, 1989; 4: 533-538.

RUEGSEGGER P, DAMBACHER MA, RUEGSEGGER B, FISCHER JA, ANLIKER M. Bone loss in premenopausal and postmenopausal women. J Bone Joint Surg, 1984; 66A: 1015-1023.

RUNDGREN A, MELLSTROM D. The effect of tobacco smoking on the bone mineral content of the aging skeleton. Mechan Aging Develop, 1984; 28: 273-277.

SAMBROOK PN, EISMNA JA, FUCLER SM, POCOCK NA. Computer modeling and analysis of cross-setional bone density studies with respect to age and the menopause. J Bone Min Res, 1987; 2: 109-114.

SARTORIS DJ, RESNICK D. Radiological changes with ageing in relation to bone disease and arthritis. Clin Rheumatol Dis, 1986; 12: 181-226.

SARTORIS DJ, RESNICK D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. AJR, 1989: 152: 241-246.

SAVILLE PD, HEANEY RP, RECKER RR. Radiogrametry at four bone sites in normal middle-aged women. Clin Orthop, 1976; 114: 307.

SCHEVEN BAA, WASSENAAR AM, KA-WILARANY- De HAS EWM. Effects of irradiation on the differentiation pathway of bone resorbing cells. En: Ornoy A, Harel A, Sela J, eds. Current advances in skeletogenesis. Amsterdam: Elseviere, 1985; 51.

SCHLENKER RA, Von SEGGEN WW. The distribution of cortical and trabecular bone mass along the lenghts of the radius and ulna, and the implications for in vivo bone mass measurement. Calcif Tissue Resm, 1976; 20: 41-52.

SCHNEIDER GB, RELFSON M, NICOLAS J. Pluripotent hemopoietic stem cells give rise to osteoclasts. Am J Anat, 1986; 177: 505.

SCHNEIDER P, BÖRNER W, MAZESS RB, BARDEN H. The relationship of peripheral to axail bone density. Bone Mineral, 1988; 4: 279-287.

SCHOTTENFELD D, FRAUMENI JF Jr. Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: WB Saunders, 1982.

SEEMAN E, HOPPER JL, BACH LA, COOPER ME, PARKINSON E, McKAY J, JEUMS GR. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. N Eng J Med, 1989; 320: 554-558.

SEEMAN E, MELTON LJ III, O´FALLON WM, RIGGS BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. Amer J Med, 1983; 75: 977-983.

SHEN V, RIFAS L, KOHLER G, PECK WA. Prostaglandins change cell shape and increase intracellular gap junction in osteoblast cultured from rat fetal calcaria. J Bone Miner Res, 1986; 1: 243-249.

SHENK RK, OLAH AJ, MERZ WA. Bone cell counts. En: Frame B, Parfitt AM y Duncan eds. Clinical aspects of metabolic bone disease. Excerta Medica. Amsterdam, 1973; 103-113.

SHINODA H, ADAMEK G, FELIX R, FLEISCH H, SCHENK R, HAGAN P. Structure-activity relationships of various biphosphonates. Calcif Tissue Int, 1983; 35: 87-89.

SILLENCE DO, RIMOIN DL, DANKS DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta - variable espressivity heterogeneity. Birth Defects, 1979; 15: 113-129.

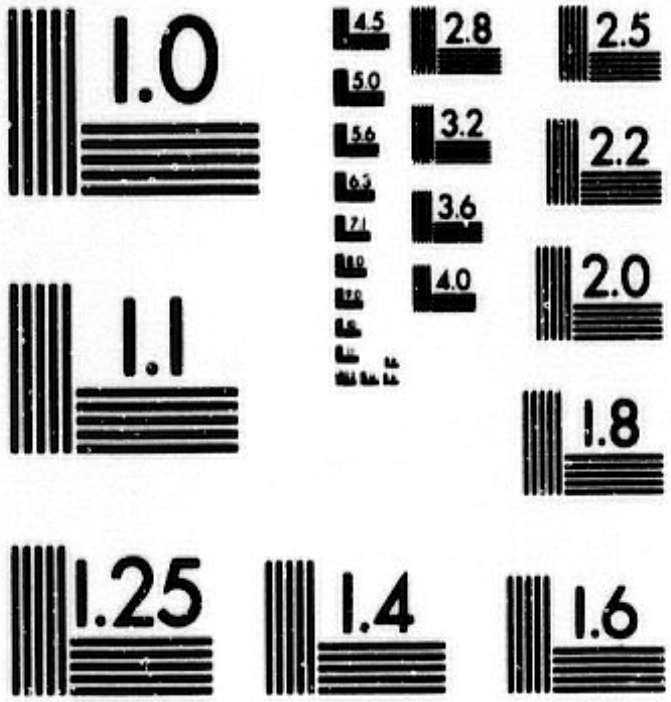
SIMONS LS, KRANE SM, WORTMAN PD, KRANE LM, KOVITZ KL. Serum levels of type I and III procollagen fragments in Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab, 1984: 58: 110-120.

SIMPSON E. Growth factors which affect bone. Trends Biomed Sci, 1984; 9: 527-530.

SLOVIK DM, ROSENTHAL DI, DOPPELT SH, DALY MA, MURRAY JA, NEER RM. Reversal of idiopatic osteoporosis by treatment with hPTH (1-34) and 1,25 $(OH)_2D_3$ (abstr). Clin Res, 1985: 33: 444A.

SMITH EL, SMITH PE, ENSING CJ. Bone involution decrease in exercising middle-aged women. Calcif Tissue Int, 1984; 36: S129-138.

SMITH EL, GILLIGAN C. Mechanical forces and bone. En: Peck WA, ed. Bone ans Mineral Research, 6. Amsterdam: Elseviere, 1989: 139-173.



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

SHINODA H, ADAMEK G, FELIX R, FLEISCH H, SCHENK R, HAGAN P. Structure-activity relationships of various biphosphonates. Calcif Tissue Int, 1983; 35: 87-89.

SILLENCE DO, RIMOIN DL, DANKS DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta - variable espressivity heterogeneity. Birth Defects, 1979; 15: 113-129.

SIMONS LS, KRANE SM, WORTMAN PD, KRANE LM, KOVITZ KL. Serum levels of type I and III procollagen fragments in Paget's disease of bone. J Clin Endocrinol Metab, 1984: 58: 110-120.

SIMPSON E. Growth factors which affect bone. Trends Biomed Sci, 1984; 9: 527-530.

SLOVIK DM, ROSENTHAL DI, DOPPELT SH, DALY MA, MURRAY JA, NEER RM. Reversal of idiopatic osteoporosis by treatment with hPTH (1-34) and 1,25 $(OH)_2D_3$ (abstr). Clin Res, 1985: 33: 444A.

SMITH EL, SMITH PE, ENSING CJ. Bone involution decrease in exercising middle-aged women. Calcif Tissue Int, 1984; 36: S129-138.

SMITH EL, GILLIGAN C. Mechanical forces and bone. En: Peck WA, ed. Bone ans Mineral Research, 6. Amsterdam: Elseviere, 1989: 139-173.

SMITH DM, NANCE WE, KANG KW, CHRISTIAN JC, JOHNSON CC Jr. Genetic factors in determining bone mass. J Clin Invest, 1973; 52: 2800-2808.

SMITH R. Osteoporosis after 60. Advice needs to be individual. Br Med J, 1990: 301: 452-453.

SOMMER RM. Nonspecification of tobacco smokers. JAMA, 1972; 222: 487.

SORIGUER ESCOFET FJC, ESTEVA DE ANTONIO I. El síndrome androide: una revisión del tejido adiposo desde la endocrinología (I). Endocrinología, 1991; 38: 88-95.

SOWERS MFR, SHAPIRO B, GILBRAITHMA, JENNAUSCH M. Health and hormonal characteristics of premenopausal women with lower bone mass. Calcif Tissue Int, 1990; 47: 130-135.

SPARROW D, ROSNER B, GARVEY A, SILBERT J. The influence of cigarette and age on bone loss in women. Arch Envirom Health, 1982; 37: 246-249.

SPECTOR TD, THOMSON PW, PERRY LA, Mc GARRIGLE, EDWARDS AC. The relationship between sex steroids and bone mineral content in women soon after the menopause. Clin Endocrinol, 1991; 34:37-41

STANFORD HL, HARTGE P, BRINTON LA. Factors influencing the age at natural menopause. J Chronic Dis, 1987; 40: 995-1002.

STEEN-HANSEN E, HOVE B, ANDRESEN J. Bone mass inpatients with rheumathoid arthritis. Skeetal Radiol, 1987; 16: 556-559.

STEINBERG KK, FRENI TUTULAER LW, De FUEY EG, MILLER DT, SGOUTAS DS, CORALLI CH, PHILLIPS DL, ROGERS TN, CLARK RV. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 1989; 69: 533-539.

STEPAN JJ, LACHMAN M, ZVERINA J, PACOVSKY V, BAYLINK DJ. Castrated men exhibit bone loss: Effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. J Clin Endocrinol Metab, 1989; 69: 523-527.

STEPAN JJ, POSPICHAL J, PRESL J, PACOVSKY V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. Bone, 1987; 8: 279-284.

STEPAN JJ, SLINKOVA-MALKOVA E, HAURENEK J, STRAKOVA M, BROVLIK P, PACOVSKY V. Relationship of plasma tartrate resistant acid phosphate to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. Clin Chem Acta, 1983; 133: 189-200.

STEVENSON JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. Obstet Gynecol, 1990; 75 suppl (4): 365-415.

STEVENSON JC, ABEYASEKERA G, HILLYARD CJ. Calcitonin and calcium regulating hormones in postmenopausal women: Effects of estrogens. Lancet, 1981, I: 693-695.

STEVENSON JC, LEES B, DEVENPORT M, CUST MP, GANGER KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis?. Br Med J, 1989; 298: 924-928.

STOCK JL, CODERREJA, MALLETE LE. Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab, 1985; 61: 595-600.

STUDENT. Biometrika, 1908; 6: I.

SUGARMAN BJ, AGGARWAL BB, HASS PE, FIGARS IS, PALLADINO MA Jr, SHEPARD HM. Recombinant human tumor necrosis factor α; Effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. Science, 1985; 230: 943-945.

TANNER JM, WHITEHOUSE RH. Height and weight chart from birth to five years allowing for length of gestation for use in infant welfare clinics. Arch Dis Child, 1973; 48: 786-789.

TAUBMAN MB, KAMMERMAN S, GOLDBERG B. Radioimmunoassay of procollagen in serumof patients with Paget's disease of bone. Proc Soc Exp Biol Med, 1976; 152: 284-290.

TORRES R, DE LA PIEDRA C, RAPADO A. Clinical usefulness of serum tartrate-resistant acid phosphatase in Paget's disease of bone: correlation with other biochemical markers of bone remodelling. Calcif Tissue Int, 1991; 49: 14-16.

TOVEY KC, OLDHAM KH, WHELAN JAM. A simple direct assay for cyclic AMP in plasma and other biological samples using and improved competitive protein binding technique. Clin Chem Acta, 1974; 56: 221-234.

TRICHOPOULOUS D, BROWN J, Mc MAHON B. Urine estrogens and breast cancer risk factors among postmenopausal women. Int J Cancer, 1987; 40: 721-725.

TSAI KS, HEATH H III, KUMAR R, RIGGS BL. Impaired vitamin D metabolism with aging in women: Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. J Clin Invest, 1984; 73; 1668-1672.

TURNER RT, GREENE VS, BELL NH. Demostration that ethanol inhibits bone matrix synthesis and mineralization. J Bone Mineral Res, 1987; 2: 61-66.

VAISHNAU R, GALLAGHER JA, BERESFORD JN, POSER J, RUSSELL RGG. Direct effects of stanozolol and estrogens on human bone cell culture. En: Christiansen C, Arnaud CD, Parfitt AM, Peck

TENENBAUM HC, HEERSCHE JNM. Differentiation of osteoblast and formation of mineralized bone in vitro. Calcif Tissue Int, 1982; 34: 76-79.

TERMINE JD, KLEINMANN HK, WHTSONSW, CONN KM, Mc GARVEY ML, MARTIN GR. Osteonectin, a bone specific protein linking mineral to collagen. Cell, 1981; 26: 99-105.

TESTA NG, ALLEN TD, LASTHA LG, ONIM D, JARRET O. Generation of osteoclasts in vitro. J Cell Sci, 1981; 47: 127-137.

TESTELBAUM SL, KAHN AJ. Mononuclear phagocytes, osteoclasts and bone resorption. Mineral Electrolyte Metab, 1980; 3: 2.

TESTELBAUM SL, STEWART CC, KAHN AJ. Rodent peritoneal macrophages as bone resorbing cells. Calcif Tissue Int, 1978; 27: 255.

THOMPSON DD, POSER AS, LAUGHLIN WS, BLUMENTHAL NC. Comparison of the apatite in osteoporotic and normal eskimos. Calcif Tissue Int, 1983; 35: 392-393.

TOCCAFONDI R, BRANDS ML, MAVILLA C, ZONFRATI R. Biological effects of salmon calcitonin in osteoblastic-like cells. En: Pecile A, ed. Calcitonin. Milano: Ricera Sci Educ Permante, 1984; 27.

WA, Riggs BL, eds. Osteoporosis I. Copenhagen: Aalborg Stiftsbogtrykkers, 1984; 485-487.

Van der PLAS A, FEYEN JHM, NIJWEIDE PJ. Direct effect of parathyroid hormone on the proliferation of cAMP. Biochem Biophys Res Commun, 1985; 129: 918-925.

Van HEMERT AM, BICKENHÄGER JC, De JONG FH, VANDENBROUCKE JP, VALKENBURG HA. Sex hormone binding globulin in postmenopausal women: a predictor of osteoporosis superior to endogenous oestrogens. Clin Endocrinol, 1989; 31: 499-509.

VERNEY M. Traite des malidies des os. Paris, 1751.

VIDAL-PUIG A, MUÑOZ-TORRES M, ESCOBAR-JIMENEZ F, RUIZ REQUENA ME, GARCIA CALVENTE C, TORRES-VELA E, Possible role of DHEA-s and other factors modulating sex hormone-binding globulin levels in the hirsute patient. Journal of Steroid Biochemestry (en prensa).

VIRTAMA P, HELELA T. Radiographic measurements of cortical bone. Acta Orthop Scand, 1969; suppl: 293.

VIRTAMA P, MAHONEN H. Thichness of the cortical layer as an estimate of mineral content of human finger bones. Br J Radiol, 1960; 33: 60-62.

Von DOMARUS. Manual Práctico de Medicina Interna. Barcelona, 1930.

Von SCHOULTZ, CARLSTRöM K. On the regulation of sex-hormone-binding globulin: a challenge of an old dogma and outlines of an alternative mechanism. Journal of Steroid Biochemestry, 1989; 32: 327-334.

WAHNER HW. Assesment of metabolic bone disease. Review of nuclear medicine procedures. Mayo Clin Proc, 1985; 60: 827-835.

WAHNER HW. Measurement of bone mass and bone density. Endocrinol and Metabol Clin N Am, 1989; 18: 995-1012.

WAHNER HW, DUNN WL, BROWN MI.. Comparison of dual-energy-X-ray absorptiometry and dual photon absorptiometry for bone mineral measurements of the lumbar spine. Mayo Clin Proc, 1988; 63: 1075.

WALTON RJ, BIJVOET OLM. Normogram from derivation of renal treshold phophate concentration. Lancet, 1975; 2: 309-310.

WALLACH S, Bone turnover in osteoporosis. En: Gennari C, Segre G, eds. Prima conferenza sulla osteoporosis. Social and clinical aspects. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 186-192.

WASNICH RD, BENFANTE RJ, YANO K, HERLBRUM L, VOGEL JM. Thiazide effecto on the mineral content of bone. N Eng J Med, 1983; 309: 344-347.

WEISCSELBAUM CT. An accurate and rapid method for the determination of protein in small amounts of blood serum and plasma. Am J Clin Path, 1946; 16: 40-43.

WHEDON GD. Disuse osteoporosis: physiological aspects. Calcif Tissue Int, 1984; 36: 146-150.

WHITE MP, BERGFELD MA, MURPHY WA, AVIOLI LV, TETELBAUM SL. Postmenopausal osteoporosis. A heterogeneus analysis of iliac crest bone from untreated patients. Am J Med, 1982; 72: 193-202

WILCOSON F. Biometrics Bulletin, 1945; I: 80.

WISKE PS, EPSTEIN S, BELL N, QUEENER S, EDMONDSON J, JOHNSTON C. Increases parathyroid hormone with age. N Eng J Med, 1979; 300: 1419-1421.

WILLIAMS AR, WEISS NS, URE CL, BALLARD J, DALING J. Effect of weight, smoking and estrogen use on the risk of hipe and forearm fractures in postmenopausal women. Obstet Gynecol, 1982; 60: 695

WONG GL. Skeletal effects of parathyroid hormone. En: Peck WA, ed. Bone and Mineral Research, 4. Amsterdam: Elseviere, 1987; 103-130.

YANO K, WASNICH RD, VOGEL JM. Bone mineral measurements among middle-aged and elderly Japanese residents in Hawaii. Am J Epidemiol, 1984; 119: 751-764.

YOUNG G, MARCUS R, MINKOFF JR, KIM LL, SEGRE GV. Age-related rise in parathyroid hormone in man: The use of intact and midmolecule antiesera to distinguish hormone secretion from retention. J Bone Mineral Res, 1987; 2: 367-374.

YOSHIOKA T, SATO B, MATSUMOTO K, OND K. Steroid receptors in osteoblast. Clin Orthop, 1980; 148: 297-303.

YUEN BH. Plasma prolactin, HCG, estradiol, testosterone and progesterone in the ovarian hyperstimulation syndrome. Am J Obstet Gynecol, 1979; 133: 316.

ZAMBORIN ZALLONE A, TETI A. Autoradiographic demonstration of in vitro fusion of blood monocytes with osteoclasts. Basic Appl Histochem, 1985; 29: 45-48.

ZARRABEITIA MT, RIANCHO JA, GONZALEZ MACIAS J. La vitamina D como factor inmunomodulador. Rev Clin Esp, 1990; 186: 53-55.

ZETTERBERG G, ANDERSON GBJ. Fracture of the proximal end of the femur in Goteburg Sweden 1940-1979. Acta Orthop Scand, 1982; 53: 419-426.

ZETTERBERG G, MELLSTAM D, RUNDGREN A. Hip fractures in elderly people: Epidemiology. Lakartidningen, 1989; 80: 2040-2043.

ZILVERSMIT DB, DAVIS K. J Lab Clin Med, 1950; 35: 155-159.