

DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIDA POR DENSITOMETRIA DE ENERGÍA DUAL DE RX EN MUJERES CLIMATÉRICAS DE SANTA FE DE BOGOTÁ

Juan Guillermo Villegas*, MD. Radiólogo. Jefe Departamento de Radiología. Clínica Reina Sofía. Santa Fe de Bogotá.

William Onatra**, Profesor Asociado Depto de Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional de Colombia.

Jacinto Sánchez A.***, Profesor Asistente Depto de Obstetricia. Universidad Nacional de Colombia. Instituto Materno Infantil Santa Fe de Bogotá.

Héctor Posso V. &, MD. Msc. Jefe Sección Estudios epidemiológicos. Instituto Nacional de Cancerología.

Israel Días Yúnez &*, MD. Servicio Social Obligatorio. Instituto Nacional de Cancerología. Santa Fe de Bogotá.

RESUMEN

Se realizan 1971 densitometrías por la técnica de doble fotón dual (DPA) en mujeres climatéricas de la ciudad de Santa Fe de Bogotá, que consultaron por diferente sintomatología o simplemente para control, en el Instituto Materno Infantil, Medicina prepagada o medicina particular durante el período de 1993 y 31 de diciembre de 1994. Se excluyeron las pacientes que estaban ingiriendo algún tipo de medicación hormonal.

La edad estuvo comprendida entre los 40 y 75 años. El índice de Masa corporal estuvo dentro de límites normales (IMC=23) pero con diferencias significativas entre los grupos etarios. La densidad mineral ósea medida en gr/cm² mostró que el 70% estaban dentro de los límites normales para el promedio asignado al instrumento (tabla del Brasil), con 1 DS por encima o por debajo (ostopenia) fue del 15% y 2 DS 1%. Estos datos sugieren que la ostopenia es menor de la reportada por otros países y se plantea la necesidad de hacer estudio piloto para Colombia y con una población blanco. Se establecen valores de referencia de la densidad mineral ósea en mujeres pre y postmenopáusicas.

SUMMARY

Realize in 1971 densitometrias for technique of double foton dual (DPA) in women climaterics of the city of Santa Fe de Bogotá, that consulted for diffents symptomatology of simply for control in the Institute Infantile Maternal, medicine prepagade or medicine particular during the period in 1993 on 31 decembre of 1994. Exclude the patient that were inferiored some type medicamet hormonal.

The age was embraced between the 45 and 75 years. The index of corporal mass was in the limits, normal (IMC=23), but with differents means between the grups etarios. The density mineral, consequently the measure in gr/cm² show that the 70% were in the limits normals for the average assigned to the instrument (table to Brazil), with 1 DS for over or for down (ostopenia) was of the 15% and 2 DS 1%. These date say that the osteopenia is less of the reported for others cities and say the necessity to do pilot studio for Colombia and With a White population establishes values of reference of the mineral density consequently in women pre and post menopause

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad metabólica preniel que compromete tanto a hombres como mujeres a partir de la quinta década. Se sabe que el pico de masa ósea se obtiene entre los

30 - 35 años y que depende de factores genéticos, nutricionales, ejercicio y del medioambiente hormonal. La mujer después de los 40 años pierde aproximadamente entre un 0.3% de huso cortical por año y después de la menopausia en promedio la pérdida es del 2% al 3% por año. La pérdida de hueso trabecular medida por densitometría de energía dual es de 1.2% anual¹.

Se han identificado muchos factores de riesgo para la pérdida ósea, incluyendo: la historia reproductiva y la menstrual (menarquía y menopausia)1, el consumo de alcohol y tabaco, ingesta de calcio, el escaso peso corporal, la actividad física e historia familiar de osteoporosis. Algunos estudios recientes han puesto de manifiesto que el análisis de los factores de riesgo puede proporcionar una sensibilidad diagnóstica sólo con una baja especificidad2, 6.

Un análisis multicéntrico hecho por Ribot y cols5 confirmó las primeras conclusiones del trabajo de Kleerekoper y cols6 que mostraban que el análisis de los factores de riesgo no puede sustituir a la densitometría ósea, pese a lo tosca que ésta pueda ser. Los factores de riesgo justificaban menos del 35% de los cambios de la masa ósea entre las mujeres post-menopáusicas5-7. Además es posible que los factores de riesgo hallados en una población no pueden ser aplicada a otra región geográfica distinta o que los factores descubiertos en un determinado grupo de edad no se apliquen en la misma población a otro grupo de diferente edad. Un estudio longitudinal8 de 12 años de duración, identificó varios factores (lactancia, medicación contraceptiva oral e ingesta de calcio superior a 1500 mg/días) que parecían proteger la masa ósea antes de la pérdida ósea habida en la menopausia. Parece que cada estudio proporciona su propio grupo de factores y la importancia de los factores difiere mucho entre ellos. Hasta que haya una concurrencia entre los diversos estudios realizados sobre un conjunto de factores claramente relacionados con una pérdida ósea, los médicos deben ser cautos con la valoración de los factores de riesgo en la práctica clínica.

Un factor de riesgo aceptado es el uso de agentes desmineralizantes (corticoesteroides a dosis altas o tiroxina9-11. También otro factor es la baja cantidad de grasa corporal12-13. En los Estados Unidos y Europa, las mujeres cuyo peso es inferior a 55 kg., tienen un factor de riesgo más alto que las mujeres de peso superior a 65 kg. En Latino América y Francia, donde el peso promedio es unos 5 kg menos, el peso crítico es aproximadamente de 50 kg, mientras que en Asia es de 45 kg. La obesidad puede ofrecer una protección frente a la osteoporosis14 y puede también proporcionar un efecto "cojín" que amortigua los traumas y ayuda a prevenir las fracturas debidas a una caída.

El tabaquismo aparece ser otro factor de riesgo. El hábito de fumar disminuye la densidad mineral ósea15 - 18, aunque esto no es evidencia en todos los estudios19-21. Este desacuerdo puede estar en relación con las diferencias en la duración del hábito y en la cantidad, edad y tiempo desde la menopausia, junto a prescripciones de estrógenos y otros factores que pueden confundir como el alcohol, peso corporal y el café22 - 24. La nicotina y el monóxido de carbono tiene efectos sobre el metabolismo de las hormonas sexuales y las enzimas adrenales25-28 y el hábito de fumar disminuye la eficacia de la terapia sustitutiva de estrógenos29 - 30. La Vecchia y cols31 encontraron una marcada asociación entre la hábito de fumar y la fractura de cadera (riesgo relativo de 2.4 para los fumadores importantes y de 1.7 en los fumadores globalmente). Un estudio reciente en un grupo de población

por 1.873 mujeres en Framingham, Massachussets descubrió que fumando se eliminaba el efecto protector que la terapia estrogénica sustitutiva tenía sobre el riesgo de fracturas de cadera en las mujeres postmenopáusicas32. Fumando también se puede incrementar el riesgo de fractura si se asocia a un bajo peso corporal (reducción de aproximadamente 5 kg)22, 30, 33.

Diferentes métodos se han utilizado para medir la pérdida ósea. Como marcadores de formación: la Fosfatasa alcalina sérica, la osteocalcina, procógeno I, osteonectina y saialoproteína II. Marcadores de resorción: Calcio urinario, Hidroxiprolina urinaria, piridinolinas y deoxipiridinolinas. Dentro de las imágenes diagnósticas están la Radiografía AP y lateral de columna, Densitometría de fotón simple (SPA), de fotón dual (DPA), dual de Rayos X (DEXA) y la tomografía axial computarizada (TAC)34.

La absorpsiometría de fotón dual (DPA) y la energía dual de RX (DXA) son los métodos no invasivos de más precisión y seguridad actual en la cuantificación de la densidad mineral ósea (BMD) de columna lumbar y fémur. Se debe tener en cuenta para su evaluación un valor de referencia, y en esas condiciones se puede calcular en la población de estudio la incidencia de fracturas35.

Fue interés de los autores conocer cuál sería el comportamiento de la densidad mineral ósea en pacientes tanto pre como menopáusicas que consultaban por diferente sintomatología a los programas de climaterio en la ciudad de Santa Fe de Bogotá.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se tomaron 1.971 pacientes de la ciudad de Santa Fe de Bogotá, entre 40 y 74 años que asistieron a control radiológico para medir el contenido de mineral óseo (densitometría de energía dual de RX). Las pacientes fueron remitidas de la Clínica de Climaterio del Instituto Materno Infantil, medicina particular y medicina prepagada, entre el 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 1994.

No se tuvo en cuenta criterios de exclusión excepto 270 pacientes que en el momento del examen estaban ingiriendo algún tipo de medicación hormonal.

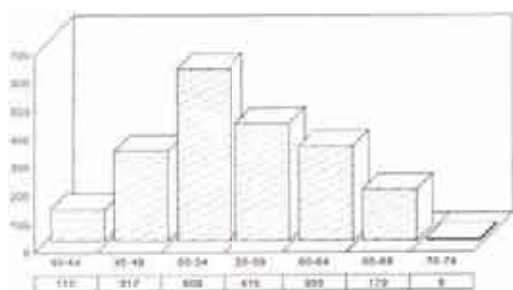
Se tabuló la edad, el peso, la talla, se calculó el índice de la masa corporal ($IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$) y la densidad mineral ósea de la columna lumbar (L2 - L4), fémur proximal (Triángulo de Ward's). Para el IMC se consideró Normales = 20-24, Sobre peso = 25-29, Obesas > 30 y Delgadas < de 20.

Se utilizó como instrumento un Densitómetro Lunar DPX alfa con un rango de 0.9 - 1.0% para columna lumbar y 1.5 - 24% a nivel de cuello femoral. S(Coefic., de variación). De acuerdo con lo anterior las pacientes se clasificaron en: normales cuyos datos estaban dentro del promedio para la edad. Osteopenicas las que se encontraban por debajo de una desviación estándar (1 DE). Mayor densitometría las que se encontraban por encima de 1 DE. Osteoporóticas las que se encontraban por debajo de 2 DE.

Los datos fueron introducidos en DBASE III PLUS y para el análisis se contó con la ayuda de EPIINFO 5.0 y SAS: Los resultados de densitometría ósea se analizaron según grupos quinquenales de edad, edad de la menopausia, sitio de medición de DMO y por último se compraron los resultados con los reportados por un estudio internacional similar. Se clasificaron las mujeres según se alejaban del promedio de la DMO 1 ó 2 Desviación Estándar (DE). Para valorar las diferencias se utilizó análisis de varianza (ANOVA) y chi-cuadrado de Bartlett. Para las Varianzas no homogéneas se utilizó el Test de Kruskal-Wallis y el valor de p con el Student's Test (Nivel de significancia menos de 0.05 $p < 0.05$)³⁶.

RESULTADOS

Se realizaron 1.971 densitometrías en pacientes pre y postmenopáusicas, en edades de 40 a 75 años. Como lo muestra el gráfico 0 el mayor número (609 casos) correspondió al grupo entre los 50-54 años y e menor (6 casos) entre los 70 y 74 años. Gráfico 0 (Distribución por grupo de edad).



Gráfica 0. Densitometría ósea en Santa Fe de Bogotá. Distribución por grupos de edad

Al tener el promedio de peso y talla en los diferentes grupos etarios se obtuvo el índice de masa corporal (IMC), demostrándose que en general el grupo se encontraba dentro de los límites de normalidad apreciándose un promedio entre 22 y 24. Al hacer las pruebas de significancia estadística se encuentra un Chi-2 de 21.15 con 6 grados de libertad y una $p < 0.001$ indicando que existe una diferencia significativa en el IMC en el grupo estudiado. Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=1971)

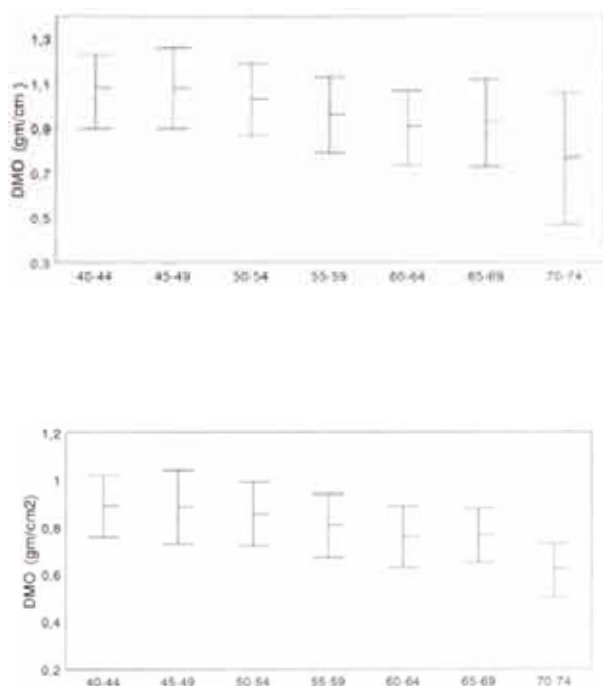
GRUPO DE				
EDAD	(n)	PESO (Kg)	TALLA (cms)	IMC
40-44	110	657.6(8.5)	159.3(6.6)	
45-49	317	60.5(9.4)	159.1(6.7)	
50-54	609	60.7(8.6)	158.6(6.8)	
55-59	415	60.2(8.7)	158.7(6.6)	
60-64	335	59.9(9.1)	158.4(8.9)	
65-69	179	62.2(33.8)	158.5(6.3)	
70-74	6	56.5(11.1)	160.8(9.9)	
ANOVA		P=0.15	P=0.96	

El promedio de la densidad mineral ósea (DMO) en gr/cm² medida el densitómetro de energía dual de RX, tanto en columna lumbar como en cuello femoral, muestra que un 70% de las pacientes se encuentra dentro del promedio normal, que un 15% se encuentra 1 DS tanto por encima (hiperdensimétricas) como por debajo (osteopenicas) y tan sólo un 1% osteoporosis. Gráfico 1 y 2. Estos valores no están de acuerdo con los reportados por otros investigadores donde se encuentran cifras del 20-23% de osteopenia.

Al calcular la pérdida DMO por grupos de edad y teniendo en cuenta que los valores de referencia más altos para este grupo estuvo entre los 45-49 años, se aprecia en columna un valor + 2.4% (40-44 años), después de los 50 una neta disminución de -5.6% (50-54 años), -10.4% (55-59 años), -15.1 (60-64 años), -11.2 (65 - 69 años) y -15.9% (70-74 años) con moderada estabilidad entre los 60 y 70 años. Para cuello femoral la pérdida guarda las mismas proporciones pero más marcada después de los 70 años en relación con columna. Valor + 21% (40-44 años), -4.8% (50-54 años), -10.6% (55-59 años), -14.5% (60-64 años), -15.4% (65 - 69 años) y -29.8% (70-74 años).

Al calcular el coeficiente de correlación de pérdida de densidad ósea por promedio de edad y grupo quinquenal muestra que es $r = -0.2$ Tabla 2. El promedio por edad es de 54.8 años, con un coeficiente de correlación en columna de $r = 0.33$. Por grupo quinquenal el promedio de edad fue de 52.8 años, con un coeficiente en columna de $r = -0.33$ y fémur $r: 0.32$.

	X Edad	X Grupo quinquenal
Edad	54.8	52.8
Columna	$r = 0.34$	$r = 0.33$
Femur	$r = 0.33$	$r = 0.32$



Al comparar el grupo de edad por debajo de 40 años (Premenopáusicas) con las mayores de 50 años, tanto el (DMO) en columna como en fémur, se aprecia que la densidad mineral ósea es mayor tanto en columna (1.081 gr/cm²) en la premenopausia frente a la disminución en columna (0.970 gr/cm²) y cuello femoral (0.808) con diferencias estadísticamente significativa ($p < 0.001$), Tabla 3.

	pre-menopausicas (n= 1450)	post-menopausica (n=519)	valor de p
columnas	1.081 (0.173)	0.970(0.175)	0.0001
T.Wards	0.887(0.145)	0.808(0.136)	0.0007

DISCUSIÓN

Diferentes técnicas se han utilizado para medir la pérdida ósea. En el pasado la Rx simple Ap y Lateral fueron útiles en la medida en que informaban cuando la lesión ósea era mayor del 30%. Actualmente se dispone de la absorpsiometría de fotón simple o dual de RX y de la tomografía computarizada. La ventaja de fotón simple es que mide la cortical del

radio e indirectamente con la masa cortical del esqueleto. La absorpsiometría de fotón dual precisa en un 50% la masa trabecular de columna y fémur. La energía dual de RX provee igual información pero con menos radiación. El RAC permite evaluar la parte trabecular a nivel vertebral³⁷. El valor de estas mediciones está centrada en poder calcular el riesgo de fractura y evaluar la respuesta al tratamiento.

Aprovechando esta tecnología de la densitometría de energía dual de RX (DEXA) fue utilizada para medir la densidad ósea mineral (DMO) en un grupo de mujeres climatéricas de la ciudad de Santa Fe de Bogotá, que fueron remitidas para esta evaluación de diferentes instituciones como el Instituto Materno Infantil, medicina prepagada y medicina particular. El grupo por lo tanto no presenta una muestra representativa aleatorizada como era nuestro deseo, por lo tanto los datos antes mencionados simplemente son una aproximación del estado óseo en una población que consulta por diferentes causas durante la menopausia. Al haberse obtenido estos datos por un mismo examinador y un mismo equipo con un estándar predeterminado, da confiabilidad a los hallazgos obtenidos.

De los factores de riesgo descritos inicialmente, sólo se tuvo en cuenta en esta primera descripción, el índice de Masa Corporal, excluyéndose aquel grupo que ingería alguna medicación hormonal (terapia hormonal de sustitución, corticoides) en el momento del examen. El grupo en estudio muestra que se encuentra dentro de los límites de normalidad, (IMC=23) contradiciendo en parte de lo descrito por otros autores que describen un aumento de peso después de la menopausia¹⁴⁻¹⁵.

La densidad mineral ósea encontrada para este grupo poblacional fue sorprendente, primero porque no teníamos datos en Colombia (promedio de normalidad del 70%, osteopenia del 15%) y segundo los informes extranjeros muestran tasas de osteoporosis entre el 20-23% en mujeres postmenopáusicas³⁸. Es posible que condiciones ambientales como la zona tórrida, el tener la posibilidad de sol durante todo el año, la ingesta de lácteos en una zona como la sabana de Bogotá pudieran ser factores para que ese grupo mantenga una buena concentración de calcio en esta época de su vida (70%). Sólo estudios orientados a buscar estos factores epidemiológicos y en grupo al azar pueden dar o no la razón a estas apreciaciones.

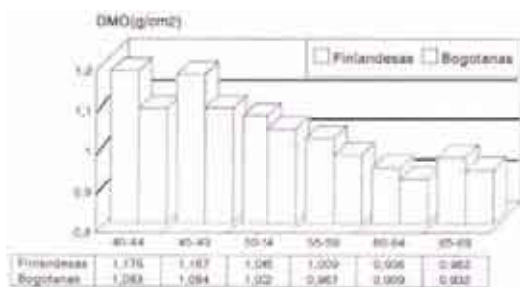
Llama la atención que la pérdida mineral ósea por año y por grupo de edad después de los 50-74 años fue de (5.6% a -15.9%) superior a la reportada en un estudio europeo³⁹, en mujeres finlandesas de 50-70 años que fue de -1.8% a -20.4% por año. A nivel femoral fue lo contrario, para las bogotanas de (-2.6% a -29.8%) y las finlandesas 19% a -32% por año. Esta información preliminar plantea factores genéticos, ambientales, ocupacionales que se deben investigar en cada una de las zonas del país, porque deben existir diferencias dado el clima y las costumbres nacionales.

En este estudio multicéntrico en 717 mujeres sanas en Finlandia donde la DMO también fue medido por energía dual de rayos X (DEXA), y al comparar los resultados a nivel de columna y cuello femoral entre el grupo de mujeres

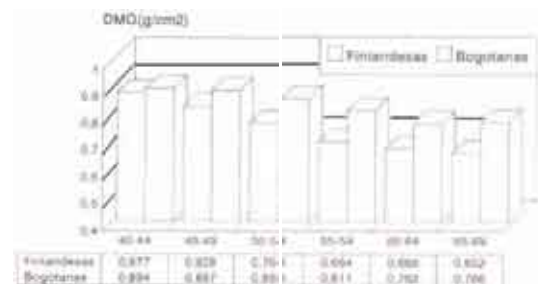
	premenopausicas	(n)	posmenopausicas	(n)	valor de p
COLUMNA					
Bogotanas	1.081(0.173)	519	0.970(0.175)	1452	0.0001
Finlandesas	1.065(0.119) p>0.0001	456	1.075(0.147) p>0.0001	261	0.0001
T:DE WARDS					
Bogotanas	0.8887(0.145)		0.808(0.136)	1450	0.0001
finlandesas	0.843(0.141) p>0.0001		0.783(0.145) p=0.06		0.0001

pre y postmenopáusicas se encontró que las mediciones en Columna de las premenopáusicas y postmenopáusicas bogotanas (1.081 gr/cm²) están por debajo de las finlandesas (1.165 gr/cm² -1.075 gr/cm²) con diferencias significativas, que por alguna razón el grupo de mujeres bogotanas llegan con menor densidad ósea a la menopausia. Curiosamente en Cuello femoral la concentración en gm/ cm² es mayor en las bogotanas tanto pre como postmenopáusicas (0.887 gr/cm² - 0.808 gr/cm²) frente a las Finlandesas (0.843 gr/cm² - 0.783 gr/cm²) con diferencias estadísticamente significativas Tabla 4 No tenemos explicación para este fenómeno y sólo se puede proponer un programa de profilaxis durante la adolescencia con una buena ingesta de calcio con el fin de que nuestras mujeres puedan llegar con una buena masa ósea y un programa de ejercicio regular desde la infancia orientadora fortalecer la columna vertebral.

Por otra parte comparamos los promedios DMO por grupos de edad tanto en columna como en fémur con idénticos resultados y diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos. Tabla 4.



Grafica 3 grafico comparativo DMO columna finlandesa (*) bogotanas



Grafica 4 grafico comparativo DMO femur(**) finlandesa (*) y bogotanas

BIBLIOGRAFÍA

1. Vico L, Prallet B, Chappard D, Pallot-Prades B, Pupier R, Alexandre C. Contributions to chronological age, age at menarche and menopause and anthropometric parameters to axial and peripheral bone densities. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 153-158.
2. Cooper C, Shah S, Hand DJ, Adams J, Compston J, Davies M, Woolf A. Screening and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int* 1991; 2: 48-53.
3. Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, Khoe E, Van Ginkel FC, Hulshof KFAM, van der Stelt PF. Perimenopausal bone mass and risk factors. *Bone and Mineral* 1989; 7: 289-299.
4. Van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Birkenhager JC, Valkenburg HA. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. *Am J epidemiol*. 1988; 131(1): 123-135.
5. Ribot C, Pouilles JM, Bonneau M, Tremolieres F. Assessment of risk of post-menopausal osteoporosis using clinical factors. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 225-228.
6. Kleerekoper M, Peterson E, Nelson D, Tilley B, Phillips E, Shork MA, Kuder J (1989) Identification of women at risk for developing post-menopausal osteoporosis with vertebral fractures: role of history and single photon absorptiometry. *Bone and Mineral* 1989; 7: 171-186.

7. Slemende CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston, CC Jr. Predictors of bone mass in peromnopaual women: a prospective study of clinical data using phom absorptiometry. *Ann Intern Med* 1990; 112: 96 - 101
8. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis: examined over 12 year period. *Osteoporosis Int* 1991; 1: 95-102.
9. Lukert BP, Raisz LG (1990) Glucorticoid - induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364.
10. Baran DT, Berman LE (1991) Thyroid hormones and bone mass (Editorial). *J. Clin Endocrinol Metab* 1991; 72 (6): 1182-1183.
11. Silvermann SL. Management of corticosteroid-induced osteoporosis: a clinicians perspective (Editorial). *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 101-103.
12. Rico H, Revilla M, Hernández ER, Villa LF, Burego MA, Alonso AL. Age and Weight-related changes in total body bone mineral in men. *Electrolyte Metab* 1991; 17: 321-323.
13. Mazess RB, Barden HS, Ettinger M. Radial and Spinal bone mineral density in a patient population. *Arthritis Rheum* 1988; 31 (7): 891-897.
14. Shiraki M, Iyo H, Fujimaki H, Higuchi T. Relation Between body size and bone mineral density with special reference sex hormone and calcium regulating hormones in elderly females. *Endocrinol Japan*. 1991; 38 (4): 343-349.
15. Krall EA, Dawson Hughes B (1991). Smoking and bone loss among post-menopausal women. *J Bone Miner Res* 1991; 6(4): 331-337.
16. Mazess RB, Barden HS (1991) Bone Density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr* 53: 132-142.
17. Pocock Na, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN, Yeates MG (1989) Effects of tobacco use on axial and perpendicular bone mineral density. *Bone* 329-331.
18. Rundgren A, Mellstrom D (1984) The effect of tobacco smoking on the bone mineral content of ageing skeleton. *Mech Ageing Dev* 28: 272-277.
19. Cheng S, Souminen H, Rantaen T, Parkatti T, Heikkinen E (1991) Bone mineral density and physical activity in 50-60 year-old women. *Bone and Mineral* 12: 123-132.
20. Daniel M, Martin AD, DrinWater DT (1992) Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int* 50: 300-302.
21. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Johnston CC JR (1989) Cigarette smoking, obesity and bone mass. *J Bone Miner Res* 4(5): 737-741.
22. Daniel HW, (1976) Osteoporosis of the slender smoker. *Arch Intern Med* 136: 298-304.
23. Cassidentin DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA (1990) Short-term effects on smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in post-menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1953-1960.
24. Hasling C, Soendergaard K, Charles P, Mosekilde Le (1992) Calcium Metabolism in post-menopausal osteoporotic women is determined by dietary calcium and coffee intake. *J Nutr* 122: 1119-1129.
25. Baron JA, LaVecchia C, Levi (1990) The anti estrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 162: 503-504.
26. Cassidentin DL, Pike MC, Vijod AG, Stanczyk FZ, Lobo RA (1992) A Reevaluation of estrogen status in post-menopausal women who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1444-1448.
27. Khaw K, Tazuke S, Barret-Connor E (1988) Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in post-menopausal women. *N Engl J Med* 318: 1705-1709.
28. Schlemmer A, Jensen J, Riis BJ, Christiansen C (1990) Smoking induces increased androgen levels in early post-menopausal women. *Maturitas* 12: 99-104.
29. Jensen J, Cristinasen C (1988) Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during post-menopausal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 159: 820-825.
30. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P (1985) Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med*. 13: 973-975.
31. LaVecchia C, Negri E, Levi F, Baron JA (1991) Cigarette smoking, body mass and other riskfactors for fractures of the hip in women. *Int J Epidemiol* 20(3): 671-677.
32. Kiel DP, Baron JA, Anderson JJ, Hannan MT, Felson DT (1992) Smoking eliminates the protective effects of oral estrogen on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med* 116: 716-721.
33. Jensen GF (1986) Osteoporosis of the slender smoker revisited by epidemiological approach. *Europ J Clin Invest* 16: 239-242.
34. Compston JE (1992) Risk factor for osteoporosis. *Clin Endocrinol* 36: 223-224.
35. Strause L, Braker M et al. A comparison of quantitative dual-energy radiographic absorptiometry and dual photon absorptiometry of the lumbar spine in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 288-291.
36. Kirkwood BR. *Essentials of Medical Statistics*. Blackwell Scien. Publi. Oxford 1988; 46-55.
37. Cann CE, Genant HK et al. Quantitative computed tomography for prediction of vertebral fracture risk. *Bone* 1985; 6: 1-7.
38. Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1376-1386.
39. Kroger H, Heikkinen J et al. Dual-energy X-ray Absorptiometry in normal women: A cross-sectional study of 717 Finnish volunteers. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 135-140.