Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en una población latinoamericana

ROSA OFELIA ÁLVAREZ*, FRANCISCO L. OCHOA J.*, FABIO SÁNCHEZ*, JAVIER MOLINA*, JOSÉ FERNANDO MOLINA*, ANÍBAL CASTAÑEDA*, CARLOS NARANJO*.

RESUMEN

La osteoporosis (OP) es una alteración sistémica del esqueleto, la cual afecta principalmente a mujeres de mayor edad. La presente investigación fue diseñada para el estudio de algunos factores de riesgo para OP, en una población específica.

En un estudio de casos y controles se incluyeron 367 mujeres con edades entre 30 y 80 años, mientras acudían para tamizaje de OP mediante DEXA-DMO. De ellas, 193 tenían diagnóstico de OP y 174 tenían DEXA normal. Para calcular la probabilidad de tener OP, se diseñó un modelo estadístico, el cual incluía edad, años en menopausia e Índice de Masa Corporal (IMC). Se encontró que las mujeres con OP tenían mayor edad, más años en menopausia y menor IMC. Los antecedentes familiares para OP, el hábito de fumar, el ejercicio, la ingesta de calcio y el uso de TRH, no fueron significantes. Se concluye que existen factores de riesgo con mayor impacto sobre el desarrollo de la OP. Se necesitan mayores estudios de población para definir la validez de estos hallazgos.

Palabras clave: osteoporosis, factores de riesgo, DEXA, menopausia.

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a systemic skeletal disorder, specially affecting older women. The purpose of this study is to evaluate different risk factors in a specific population. In a case-control study, 367 women aged 30-80 years were included, while attending for routine DEXA densitometry evaluation.

Of them, 193 were cases (with diagnosis of OP) and 174 were controls (without OP). In order to calculate the probability of having OP, a statistic model which included age, years of menopause and BMI, was designed. Results showed that cases women were older, with more years of postmenopause, they had lower Bone Mass Index and higher fracture incidence. Other factors such as family history for OP, cigarrette smoking, calcium intake, exercise, and use of HRT were non-significant.

Our results showed that some OP risk factors have a greater impact on the development of the disease. Further population studies will be needed in order to establish the value of such findings.

Key words: osteoporosis, risk factors, DEXA, menopause.

Introducción

La Osteoporosis (OP) es una alteración sistémica que compromete el aparato esquelético y se manifiesta por reducción en la masa ósea y alteración en la micro arquitectura, lo cual conduce al aumento en la fragilidad ósea y consecuentemente a un mayor riesgo de fracturas 1. Son muchos los factores que influyen en la mayor o menor densidad de la masa ósea (DMO) entre ellos se encuentran: aspectos genéticos, raza, edad, género femenino, índice de masa corporal, ingesta de calcio, estilo de vida, ejercicio, trastornos hormonales, síndrome de mala absorción de calcio, intolerancia a la lactosa, menopausia prematura, enfermedades crónicas y el empleo de ciertos medicamentos1-5.

Colombia es un país en plena transición demográfica, con una población que envejece y la presencia de muchos de estos factores de riesgo6,7 para el desarrollo de la enfermedad. Con el fin de conocer la asociación de tales factores con la osteoporosis en una población específica, que sirvan para desarrollar programas preventivos y para hacer una distribución racional de los recursos de salud, se propuso realizar la presente investigación.

Metodología

Basados en un estudio de casos y controles se seleccionaron aleatoriamente 367 mujeres entre 30 y 80 años, escogidas de la base de datos de la Unidad de Osteoporosis y Climaterio de la Clínica del Prado en Medellín. La muestra se distribuyó en 193 casos (con osteoporosis) y 174 controles (sanas) según el resultado de la densitometría ósea (DEXA) y acorde con los criterios establecidos por la OMS, bien fuera en columna lumbar (L1-L4) o en cuello femoral: un T Score menor o igual a -2.5 desviaciones estándar (DE) para los casos y mayor o igual a -1.0 DE para los controles. La DEXA se realizó con un equipo Hologic QDR 4500W®, estandarizado de acuerdo con los parámetros del NHANES III y operado por uno de los investigadores. Simultáneamente al examen, a cada una de las mujeres se les realizó una encuesta escrita sobre los factores con el riesgo y protección de la enfermedad.

Criterios de inclusión: Mujer mayor de 30 y menor de 80 años, con datos de la encuesta y DEXA efectuada en la institución.

Criterios de exclusión: Tener osteopenia, historia de enfermedad articular degenerativa severa y haber tenido cirugías ortopédicas en los sitios anatómicos de diagnóstico (columna y fémur).

Se utilizó el programa Epi-info 6.04 para el procesamiento de los datos, la caracterización de las variables y la búsqueda de posibles asociaciones. Se realizó el cruce de variables luego de ajustar la población estudiada por edad (60 años). Para el análisis de probabilidad de enfermar se utilizó la regresión logística del programa SPSS. Para todos los resultados se utilizó un nivel de confianza del 95%, con valor de p significativo en una cola.

Resultados

En las variables relacionadas con la masa ósea se encontraron diferencias en ambos grupos ($p<0.05$), en la región lumbar la DMO en el grupo de mujeres sanas fue de 1.034±0.06 g/cm² (promedio y desviación estándar) y de 0.683 g/cm² en las osteoporóticas; mientras que en el cuello femoral, en el grupo control fue de 0.841±0.06 g/cm² y en las pacientes con osteoporosis de 0.563±0.093 g/cm². Igualmente se encontraron diferencias en la edad, el Índice de Masa Corporal (IMC) y los años de menopausia, y no hubo diferencias en edad de la menopausia, consumo de hormonas tiroideas y esteroides y el número de cigarrillos fumados.

En cuanto a los factores protectores de la masa ósea: uso de terapia hormonal de sustitución, horas semanales de actividad física y consumo de lácteos y calcio, no se encontraron diferencias significativas entre la población normal y con osteoporosis, excepto en lo relativo a años de actividad física, que fue mayor en las personas con OP con un valor de p de 0.043. Otras características se presentan en la Tabla 1.

Con el fin de conocer la asociación que tenía cada uno de los factores de riesgo con respecto a la osteoporosis, se obtuvo una Razón de Disparidad ajustada (RDa) o el Odds Ratio ajustado (ORa). Para ello se dividió la población con respecto a la edad (en mayores o menores de 60 años), ya que esta variable tenía mucha influencia con respecto a las otras que presentaron diferencia. De lo anterior, únicamente los años en menopausia, el IMC y los dolores óseos, fueron significativos al valor de $p<0.05$. (ver Tabla 2).

Con la información anterior, y teniendo en cuenta únicamente las variables significativas se construyó un modelo de regresión logística para predecir la osteoporosis, el cual tiene una sensibilidad del 85%. Esta fórmula tiene en cuenta la edad (en años), el índice de masa corporal y los años desde la menopausia (0, 1, 2...n), como se ve a continuación. La variable dolor óseo que presentó significancía estadística en el análisis ajustado, fue rechazada cuando se incorporó al modelo.

Discusión

De acuerdo con los criterios establecidos por la O.M.S. entre el 13 y el 18% de las mujeres mayores de 50 años presentan osteoporosis y entre el 35 y el 50% osteopenia1,8,9. Según estos datos y haciendo extrapolación para Colombia,

Tabla 1. Características generales de la muestra

Variables	Todas $\chi \pm \delta$	Osteoporosis $\chi \pm \delta$	Sanas $\chi \pm \delta$	p
	n= 367	n= 193	n= 174	
DMO lumbar(g/cm²)	0.850 ± 0.19	0.683 ± 0.108	1.034 ± 0.06	<0.001
T lumbar	-1.75 ± 1.75	-3.23 ± 0.956	-0.116 ± 0.58	<0.001
DMO cuello femoral (g/cm²)	0.695 ± 0.16	0.563 ± 0.093	0.841 ± 0.06	<0.001
T cuello femoral	-1.51 ± 1.361	-2.62 ± 0,797	-0.27 ± 0.54	<0.001
Edad (años)	56.9 ± 11.2	63.8 ± 9.7	49.4 ± 7.1	<0.001
Edad de la Menopausia	48.2 ± 4.0	48.4 ± 4.1	47.9 ± 3.8	0.443
Años de menopausia	14.3 ± 9.9	17.9 ± 9.5	7.5 ± 6.5	<0.001
Número de hijos	4.3 ± 3.0	5.4 ± 3.4	3.3 ± 2.3	<0.001
Peso (Kg.)	62.0 ± 11.5	57.0 ± 9.5	67.9 ± 11.1	<0.001
Estatura (cm)	155.5 ± 6.2	153.5 ± 6.0	157.6 ± 5.9	<0.001
IMC	25.5 ± 4.4	24.0 ± 3.7	27.2 ± 4.7	0.003
% fumar	18.8	18.7	19.1	0.938
Años de fumar	26.9 ± 11.8	29.8 ± 13.5	23.19 ± 8.0	0.006
# cigarrillos/ día	12.2 ± 9.6	12.6 ± 11.3	11.8±6.9	0.703
% sedentarismo	55.9	51.3	60.9	0.063
% AP diabetes	4.4	3.6	5.2	0.461
% Histerectomía	28.9	30.6	27.0	0.452
% uso esteroides	1.9	2.6	1.14	0.530
% hormonas tiroideas	10.6	10.9	10.3	0.867
% AP de fracturas	11.2	16.6	5.2	<0.001
% Historia familiar de osteoporosis	32.2	32.1	32.4	0.959

Tabla 2. Análisis bivariado ajustado por edad

Factor	R.D.	I.C 95%	Valor p	Punto de Corte
Años de menopausia	4.34	2.22 - 8.33	<0.001	No aplica
Número de hijos	1.46	0.73 - 2.87	0.326	SI / NO
IMC	8.2	2.52 – 22.3	<0.001	20 o menos
Fumar	1.25	0.61 - 2.49	0.632	SI / NO
Años de fumar	1.53	0.81 - 2.85	0.214	4 años o menos
Ejercicio	0.76	0.43 - 1.32	0.364	SI / NO
Años ejercicio	0.82	0.46 - 1.47	0.575	SI / NO
A.P. de fracturas	2.69	0.98 - 7.55	0.058	SI / NO
A. F. de OP	1.49	0.83 - 2.69	0.196	SI / NO
Uso de la THS	1.2	0.67 - 2.18	0.587	SI / NO
Años de THS	0.96	0.44 - 2.11	0.954	3 años o menos
Calcio total	1.19	0.66 - 2.11	0.648	800 mg o menos
Años de calcio	0.50	0.18 - 1.08	0.072	4 años o menos
Uso de esteroides	4.25	0.53 - 35.24	0.245	SI / NO
HTA	0.82	0.36 - 1.77	0.690	SI / NO
Diabetes	0.13	0.04 - 1.04	0.057	SI / NO
Enfermedad Tiroidea	0.96	0.41 - 2.26	0.936	SI / NO
Dolor óseo	2.27	1.34 - 7.0	0.006	SI / NO
Artritis	1.48	0.61 - 3.4	0.473	SI / NO

P(OP)=----------

Tabla 3. Resultados de la aplicación de la formula para calcular la probabilidad de tener osteoporosis y su comparación con los valores de DEXA

Paciente	Edad	Años de menopausia	IMC	% de Probabilidad de tener Osteoporosis	Resultado Obtenido	
					T Lumbar (DXA)	T Fémur (DXA)
1	58	5	21.8	76	-2.31	-3.21
2	47	3	20.7	42	-0.29	-1.48
3	55	7	21.2	77	-1.84	-3.02
4	58	9	27.2	48	-3.0	-2.03
5	65	17	22.3	97	-2.65	-3.35

Para el primer ejemplo, el resultado se interpreta como: una mujer de 58 años, 5 años en menopausia e IMC de 21.8, tiene un 76% de probabilidad de tener osteoporosis, lo cual se corrobora en los valores por DEXA obtenidos y que aparecen al final de la tabla.

con una población calculada para el año 2003 de 3´465.281 mujeres mayores de 50 años, existirían actualmente unas 500.000 mujeres con OP y 1´500.000 con Osteopenia 6,7.

En la presente investigación, el grupo de mujeres sanas presentó un promedio de DMO en la región lumbar y en cuello femoral muy similares la población de referencia. Con relación al T Score tampoco hay diferencia entre ambas poblaciones. Por lo que se puede concluir que este grupo de controles tiene mucha similitud con los valores de referencia internacional.

La masa ósea es uno de los elementos más estudiados y relacionados con el riesgo de fractura 8-11, pero además se han descrito factores de riesgo y protectores de la masa ósea que es necesario conocer y saber cómo inciden en el desarrollo de la osteoporosis. Así por ejemplo la edad de la menopausia en las mujeres estudias en la presente investigación fue de 48.2 años, muy similar a otros resultados de investigaciones en otras latitudes 12,13.

A través de varios estudios epidemiológicos se ha evidenciado cómo la edad es un factor de riesgo importante para la osteoporosis, pues allí se manifiestan muchos de los factores de riesgo que se han acumulado en la persona a través de los años, además de los cambios hormonales propios de la edad y de la disminución en la masa y calidad ósea, produciéndose entonces un aumento en el riesgo de fracturas14-16. Sin embargo, es notorio apreciar cómo la osteoporosis también compromete a personas jóvenes, lo que indica que además de la edad existen otras enfermedades y factores de riesgo que hacen perder masa ósea, entre las que se pueden citar: tabaquismo, alcohol, sedentarismo y otras enfermedades concomitantes3,5,14.

La complicación mas común de la enfermedad, como es la fractura vertebral, pudo evidenciarse en el grupo con osteoporosis al observar una reducción en la estatura de 4cm en promedio con relación al grupo control y que sumado a la disminución en el peso, que alcanzó a ser de 10.5 kg, ocasiona cambios en el IMC. La literatura especializada menciona cómo el IMC elevado puede ser un factor de protección para la osteoporosis14,17, sin embargo en el estudio se encontró un porcentaje importante de personas con osteoporosis e IMC elevado, aunque en menor proporción que en el grupo de personas sanas.

Las mujeres osteoporóticas tuvieron más hijos que las que estaban sin enfermedad, ello debido a que posiblemente se trate de dos grupos poblacionales diferentes en el tiempo, siendo más probable que en su época las pacientes con osteoporosis, mas añosas, no tuvieran acceso a los métodos de planificación, en tanto que aquellas en el grupo control, mas jóvenes, tuvieron mayor posibilidad de obtenerlos.

Igualmente puede pensarse en el déficit crónico de calcio a que estuvieron sometidas las primeras, a consecuencia de las mayores necesidades durante la época del embarazo y la lactancia18-20, requisitos que no fueron o no son suplidos por muchas de ellas.

En el análisis de la variable antecedentes personales de fracturas se pudo apreciar como hay mayor riesgo de fracturas en las personas con osteoporosis, con una relación de 3 a 1 y una RD de 2.69, muy similar a las referencias en el ámbito mundial (RD=3). Cifras que, en nuestro medio, bien pudieran ser más altas, dado el subregistro que se tiene de las mismas y al desconocimiento que tienen muchas pacientes sobre la existencia de las fracturas vertebrales 21-28.

Muchos estudios describen cómo el cigarrillo contribuye a la mayor pérdida de masa ósea, pues afecta el metabolismo

hepático de los esteroides sexuales, la absorción intestinal del calcio y la vitamina D, disminuye el aporte de oxígeno e incrementa la síntesis de sustancias que alteran la microcirculación ósea. Finalmente, las personas fumadoras presentan una contextura corporal más delgada y sus hábitos alimenticios y de actividad física tienden a ser más deficientes29-33. En el presente estudio, no se encontraron diferencias significativas en hábito de fumar y número de cigarrillos al día, pero sí en los años que llevan fumando, obviamente por la mayor edad de las osteoporóticas.

Es necesario resaltar el elevado porcentaje de personas que tienen vida sedentaria y que no practican ninguna actividad física, el cual fue cercano al 56%, situación que debe alertar a las entidades estatales que velan por el bienestar de las personas y al personal de salud, sobre la escasa información que se tiene sobre el beneficio que ejerce la actividad física, no sólo a nivel óseo sino cardiovascular, calidad de vida, entre otras 34-38.

Al igual que con el cigarrillo, se ha descrito el efecto nocivo del alcohol sobre la masa ósea, como consecuencia de la menor ingesta alimenticia, pobre absorción del calcio y otros nutrientes, alteración de la función hepática de los esteroides, afectando la función osteoblástica.

Otros estudios, sugieren por el contrario, que pequeñas cantidades de alcohol pudieran tener un efecto benéfico; no fue posible analizar esta variable por las diferentes respuestas obtenidas y a veces por su carencia de veracidad 39-42.

El hipertiroidismo se ha descrito como factor de riesgo para la osteoporosis por su capacidad de alterar la absorción y metabolismo de calcio y la acción de la vitamina D. En el mismo sentido debe tenerse en cuenta el hipertiroidismo iatrogénico, por el abuso en la dosificación de hormonas tiroideas, las cuales ejercen el mismo efecto nocivo. En el presente estudio no se encontró tal asociación por la similitud en la frecuencia de esta enfermedad en ambas poblaciones 43,44.

La asociación con la diabetes no fue significativa y no se pudo clarificar si las personas eran o no insulino-dependientes y poder así conocer, de manera indirecta, el efecto deletéreo que ejerce la insulina y la enfermedad sobre la masa ósea. No hay acuerdo sobre la fisiopatología de esta entidad y osteoporosis45,46.

Muchas investigaciones han descrito el efecto catabólico de los glucocorticoides cuando se administra en dosis mayores de 7.5 mg/día, actuando especialmente sobre los osteoclastos y la hormona paratiroidea por inhibición de la absorción de calcio, así como cambios en la composición corporal, en la relación de masa grasa a masa muscular 9,14,16,47. En el presente estudio debido al porcentaje tan bajo de pacientes con este tratamiento, no fue posible detectar asociación entre los esteroides y osteoporosis.

En cuanto a los factores protectores se ha demostrado en múltiples investigaciones la importancia del ejercicio para prevenir la OP, debido a que incrementa no sólo la masa ósea, sino también la masa muscular, la capacidad de respuesta y el equilibrio, por el contrario personas inmovilizadas o en estado de ingravidez tiene mayor riesgo de perder masa ósea48-53.

El 68.1% de las mujeres de la presente investigación estaban en menopausia, de las cuales el 33% utilizaban la terapia hormonal de sustitución (THS). Esta terapia tiene un papel muy importante en la prevención y tratamiento de la OP, por la disminución en la resorción ósea por medio de la inhibición paracrina de citoquinas y por la mayor síntesis de colágeno tipo I. Igualmente, se ha demostrado su efecto osteogénico a nivel del hueso cortical y trabecular y una disminución en el riesgo de fracturas54-55.

El 60% de todas las pacientes ingieren menos de 600 mg/día en total de calcio. Su consumo promedio coincide con los requerimientos del Consenso NIH de 1994 para las mujeres premenopáusicas, pero está muy por debajo de los requerimientos para mujeres con osteoporosis, lo que pudiera agravar la enfermedad. Esta situación de bajo consumo puede ser el reflejo del escaso conocimiento que tiene la población sobre la enfermedad y su prevención. Por su parte, debe recordarse que la absorción de calcio disminuye con la edad, bien sea por la menor síntesis de vitamina D3, por déficit renal de la 1 alfa hidroxilasa o por trastornos en la mucosa gastrointestinal, en donde posiblemente el déficit de estrógenos juegue un papel importante, agravando aún más este cuadro por una ingesta insuficiente56.

En conclusión, se encontraron similitudes en la presente investigación con respecto a lo descrito en la literatura mundial en lo que se refiere a factores de riesgo para la osteoporosis, sin embargo otros factores descritos en la literatura no tuvieron igual comportamiento.

Es por ello que se hace necesario efectuar una investigación en donde cada una de las personas con osteoporosis y seleccionadas, sea pareadas en edad con el fin de ver sus verdaderas diferencias. La creciente importancia que desde el punto de vista epidemiológico y de la salud pública cobra cada día la enfermedad, obliga a realizar estudios poblacionales y con grupos localizados de alto riesgo, con el fin de atenuar la magnitud y la gravedad del problema.

Referencias

1. World Health Organization. Study group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical Report. Series 843. Geneva. Switzerland, 1994.

2. Kusher P. Osteoporosis: Desenmascarando la epidemia silenciosa. Hospital Practice 1998; 34:25-35.
3. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis. Am. J. Med. 1993; 94: 646-49.
4. Kleerekoper M. Detectando la Osteoporosis: Más allá de la historia y el examen físico. Medicina de Posgrado, P.L.A. Editores, Bogotá,1998; 5:23-32.
5. Niño A J. Factoresde riesgo en Menopausia y Osteoporosis. W. Aguirre, R. Jervis Editorial V y O Gráficas 1999 pág. 371.
6. Chiappe de Villa M. L. Demografía actual: proyecciones sobre la menopausia y el climaterio en Colombia. Rev. Col. Menop. 1994; 1:51-56.
7. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Colombia: proyecciones anuales de población por sexo y edad, 1985-2015. Bogota: DANE; 1998. 52 p. Disponible en: http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm Consultado el 29 de Septiembre de 2003.
8. Sowers M. Clinical epidemiology and osteoporosis. Measures and their interpretation. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1997; 26(1): 219-231.
9. Kanis JA. Osteoporosis. Evaluación de la masa ósea y la osteoporosis. Kanis JA. Pág. 130 Ed. Blackwell Science, Reino Unido, 1996. 289 pág.
10. Delmas PD, Fraser H. Strong bones in later life: luxury or necessity? Bulletin of The World Health Organization, 1999; 77: 416-22.
11. Heaney R P. Bone mass, bone loss and osteoporosis prophylaxis, Editorial. Ann Intern Med. 1998; 128(4): 313-314.
12. Barón G. Cambios mamograficos secundarios a la terapia de sustitución hormonal a largo plazo. Rev Col Menop. 2000;6.
13. Monterrosa A, Barrios J, Bello AM. Conocimientos y creencias sobre menopausia en mujeres mayores de 40 años de edad, naturales del palenque de San Basilio. Bolívar-Colombia. Rev. Col. Menop. 1999;5.14. Kanis JA. Osteoporosis. Ed. Blackwell Science, Reino Unido, 1996. pág 289.
15. Perry lll H.M. The endocrinology of aging. Clinical Chem. 1999; 45:1369-76.
16. Avioli L.V. Hormonal alterations and osteoporotic syndromes. J Bone Miner Res. 1993; 8:S511-S513.
17. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.(Adult Treatment Panel III) JAMA 2001; 285:2486-2497.
18. Fairweather-Tait SA, Prentice KG, Heumann LM, Jarjou DM, Stirling SG, Wharf and Turnlund JR. Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes. Am J Clin Nutr 1995; 62: 1188-1192.
19. Komar L, Nieves J, Cossman F, et al. Calcium homeostasis of an elderly population. Upon to admission to a nursing home. J Am Geriatric Soc. 1993; 41: 1051-1064.
20. Abrams S.A. Editorial: Bone turnover during lactation-Can calcium suplementation make a difference. J. Clinic Endocrinol. Metab.1998; 83:1056-1058.
21. Ross PD. Prediction on fracture risk II: other risk factors. Am J Medic Sci. 1996; 312: 260-269.
22. Kanis JA. Patogénesis de la osteoporosis y fracturas pg 26-64 En: Osteoporosis. JA Kanis,. Blackwell Science. Londres. 1996; 289 pág.
23. Torgerson David J, Bell-Syer. SEM: Hormone Replacement Therapy and Prevention of nonvertebral fractures A metaanalysis of randomized trials JAMA. 2001; 285: 2891-2897.
24. Gregg E, Cauley J, Seeley D, Ensrud K, Bauer D. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Ann Intern Medic. 1998; 129 (2): 81-82.
25. Cummings S R, Nevitt M C, Browner W S, Stone K MA, Fox K M, Ensrud KE. Risk Factors for hip fracture in white women. N Engl. J Med. 1995; 332: 767-73.
26. Klotzbuecher C, Ross P, Landsman P, Abbott TA III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res. 2000; 15: 721-739.
27. Genant HK, Li J, Sheperd JA. Vertebral fractures in osteoporosis. Clinic. Densitometry 2000; 3:281-90.
28. Ullom-Minnich P. Prevention of Osteoporosis and Fractures. Am J Epidemiol. 1998; 147(9): 871-879.
29. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. J Clin Epidemiol. 1989;

42:1021-1039.

30. Aloia JF, Vaswani AN, Yeh JK, Ellis K, Cohn SH. Determinants of bone mass in postmenopausal women. Arch Intern Med. 1983; 143:1700-1704.
31. Krall E,Dawson-Hughes B. Smoking and bone loss among postmenopausal women. J Bone Miner Res. 1991; 6:331-338.
32. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. N Engl. Med. 1994; 330:387-392.
33. Cassidenti DL, Pike MC, Vijod AG, Stanczyk FZ, Lobo RA. A re-evaluation of estrogen status in postmenopausal women who smoke. Am J Obstet. Gynecol. 1992;166:1444-1448.
34. Karlsson MK,Magnusson H,Karlsson C, Seeman E. The duration of exercise as a regulator of bone mass. Bone 2001; 28:128-132.
35. Vuori I. Peak bone mass and physical activity: a short review. Nutrition Reviews 1996; 54: S 11- S 14.
36. Turner CH. Exercise as a therapy for osteoporosis: the drunk and the street lamp, revisited. Bone. 1998; 23(2): 83-85
37. Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE, Bauer DC. Phisical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Ann Intern Med. 1998; 129: 81-88.
38. Wallace B.A. Cumming R.G. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre and post menopausal women. Calcif. Tissue Int. 2000; 67:10-18.
39. Ganry O, Baudoin C, Fardellone P, for the EPIDOS Group. Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women: the EPIDOS Study. Am J Epidemiol. 2000; 151:773-780.
40. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis examined over a 12 year period. Osteoporosis Int. 1991; 1:95-102.
41. Holbroook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. BMJ. 1993:306; 1506-1509.
42. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP. Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. The Framingham Study. Am J Epidemiol. 1995; 142:485-492.
43. Greespan SL, Greespan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. Ann Int Medic 1999; 130:750-758.
44. Afinito P, Sorentino C,Farance MJ,Di Carlo C, Moccia G, et al. Effects of thyroxin therapy on bone metabolism in postmenopausal women with hypothyroidism. Act Obstet Gynecol Scand 1996; 75:843-848.
45. Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. Bone. 1993;14:29-33.
46. Akin O, Göl K, Aktürk M, Erkaya S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements Gynecological Endocrinology 2003;17:19-29.
47. Canalis E. Osteoporosis inducida por glucocorticoides. En: Osteoporosis en Iberoamérica. pág. 99. E Ardila, Mautalen C.A. Editorial Vesalius. Bogotá 2000.
48. Dook JE, James C, Henderson NK, Price RI. Exercise and bone mineral density in mature female athletes. Med-Sci-Sports-Exerc. 1997; 29: 291-296.
49. WHI Risks and benefits of estrogens plus progestin and healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-333.
50. Eastell R. Treatment of postmenopausal Osteoporosis. N. Engl. J. Medic. 1998; 338: 736-746.
51. Felson DT, Zhang Y, Hannan TM, The effect of postmenopausal oestrogen therapy on bone density in elderly women. N. Engl. J. Medic. 1993; 329(16): 1141-1146.
52. Johnston JR CC. Osteoporosis. In The Menopause Comprehensive Management. p103-115 Edit Bernard A Eskin. McGraw-Hill New York third Edit 1994 pág. 382.
53. Dalsky GP, et al. “Weight-Bearing Exercise Training and Lumbar Bone Mineral Content in Postmenopausal Women.” Ann Intern Med 108, no. 6 (June 1988): 824-828.
54. Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density. JAMA. 1996; 276: 1389-396.
55. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of oestrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-333.
56. Honkaken R, Kroger H. Lactose intolerance associated with factors of weight-bearing bones in finish women aged 38-57 years. Bone. 1997; 21(6):473-477.