

AVANCES EN OSTEOPOROSIS (XIII)

E. SEEMAN

HEALTH COUNCIL ON OSTEOPOROSIS

¿Dónde hemos estado durante el último siglo de investigación sobre osteoporosis?, ¿hacia dónde vamos?, ¿se ha producido un progreso? Sabemos que las fracturas constituyen un problema y que la osteoporosis no es la sífilis. No hay un solo gen, una sola causa de la fragilidad ósea; es el resultado de elegir a la madre y al padre erróneos, de una juventud mal empleada, poca de la cual puede recordarse, de una vida pecaminosa, de las adversidades de la vida y de la calamidad de una larga existencia. La parálisis general del demente es una aflicción de los investigadores que siguen pensando en la osteoporosis como una enfermedad única.

Sería impensable dejar la hipertensión o la hipercolesterolemia sin tratar, en especial si ya se ha producido un evento cardiovascular. Sabemos que las fracturas son un problema en las mujeres y que la presencia de una fractura es un predictor independiente de nuevas fracturas; sin embargo, los médicos investigan y tratan solamente a un pequeño porcentaje de pacientes con una fractura. ¿Por qué ocurre esto?

Está en nuestra historia. La osteoporosis era una enfermedad monolineal hace 30 años; nunca sucedía nada, el calcio y el fosfato eran normales, la PTH era normal –increíblemente aburrido. Comparémosla con la osteomalacia; las cosas iban hacia arriba y hacia abajo. Los médicos han ido envejeciendo sabiendo sobre el colesterol bueno y mal, sobre la mala hierba, y sobre la muerte por chocolate, de modo que tratar una cardiopatía o pensar sobre una cardiopatía es algo que se hace automáticamente.

La osteoporosis en las mujeres no ha alcanzado dicho nivel de conciencia, y en los varones es una enfermedad aún por descubrir. Para un médico pensar en una pérdida de altura (un buen signo clínico de fractura) en las mujeres o en los hombres, medir la altura en la clínica, pensar en hipogonadismo, mucho menos preguntar por ello a los hombres, son impensables –los varones rara vez se ofrecen como vo-

luntarios sobre la impotencia. De modo que han fracasado las campañas para concienciar a los médicos paralizados existencialmente por las complejidades de la osteoporosis o por las complejidades de leer un informe de densitometría ósea.

Disponemos de medios útiles para identificar a los individuos con riesgo de fractura ósea. La densitometría ha situado la osteoporosis sobre el mapa, pero el abuso de la densitometría y sus limitaciones son problemas que es preciso saber reconocer. No somos muy buenos en identificar a las personas que sufrirán y a las que no sufrirán una fractura, pero quizás una mejor comprensión de la base estructural de la fragilidad ósea nos moverá lejos de la densidad mineral ósea (DMO) hacia una exploración de la base estructural de la “fragilidad”. Estamos lejos de comprender por qué los varones sufren menos fracturas que las mujeres o las personas de raza negra menos que las de raza blanca.

La mayoría de las fracturas se producen en personas de más de 60 años de edad y la mayoría de las fracturas se dan, no en los individuos con mayor riesgo, con una DMO de $-2,5$ DE (no hay tantos), sino en los que tienen unos déficit más modestos en la DMO, en la misma medida en que la mayoría de los accidentes cerebrovasculares e infartos se dan en individuos con anomalías más modestas en la tensión arterial o en la cifra de lípidos –ésta es la paradoja del cribado.

La mayoría de los estudios sobre la osteoporosis se han realizado en individuos con DMO con una reducción más acusada que las $2,5$ DE. Sabemos poco, si es que es algo, sobre la eficacia antifractura de fármacos en el grupo con menor riesgo pero que contribuyen con una mayor proporción a la carga de fracturas de la población. ¿Podemos utilizar fármacos en todos estos individuos? Es poco probable. ¿Podemos emplear medios no farmacológicos para reducir el riesgo de fractura? Si tratásemos a todos los individuos en situación de máximo riesgo no se eliminaría la carga de frac-

turas en la población. A medida que va aumentando la población de edad avanzada y la tecnología de “apriete usted un botón” se evade nuestra comprensión de la fragilidad ósea. La meta para los próximos años –la erradicación de las fracturas– será como el horizonte en una secuencia soñada pintada por Salvador Dalí, que se retira más y más a medida que corremos hacia ella, de modo que es mejor que despertemos.

LA GENÉTICA, REBELDE SIN CAUSA

Demostrar que algo es «genético» no es una respuesta, es simplemente otra cuestión. Las asociaciones entre DMO y los polimorfismos en los genes siguen siendo contradictorios, con poca reproducción de los resultados por una investigación independiente. Gómez et al describen menores DMO en la columna vertebral lumbar y en el cuello femoral en las mujeres (no en los hombres) con genotipo *BB* o *Bb* en comparación con el *bb*¹. Ensrud et al señalan que los genotipos *TaqI* y *Apal* *VDR* no se asocian con riesgo de fractura en mujeres de mayor edad². Papiha et al señalan una asociación de la proteína ligadora de la vitamina D en plasma y el polimorfismo (TAA)n-Alu en *DBP* con DMO en 26 hombres con fracturas vertebrales³.

Duncan et al describen un nexo entre el receptor paratiroideo tipo 1 con la osteoporosis en un estudio de 115 probandos con osteoporosis o baja DMO y en 499 familiares de primer o segundo grado⁴. Nakajima et al señalan que el alelo 2046T en el sitio de reconocimiento para el factor de transcripción *Sp1* no predispone a la osteoporosis en las mujeres japonesas⁵.

Marc et al sugieren que la respuesta al bifosfonato más calcio se ve modificada por el polimorfismo *BsmI* del receptor *VDR*⁶. La DMO lumbar aumentó aproximadamente en un 7% en los grupos *BB* y *Bb*, en comparación con aproximadamente un 2%

en *bb*. No se llegarán a identificar las muchas razones para las diferentes respuestas en un grupo en comparación con otro, a menos que en primer lugar los individuos sean estratificados por genotipos, y después, distribuidos de modo aleatorio para recibir placebo o tratamiento. No se ha realizado un solo estudio con atención apropiada al diseño.

Chen et al describen diferencias de raza entre la DMO y el metabolismo del calcio entre ratones C3H/HeJ y C57BL/6J. Los ratones C3H tenían una mayor DMO volumétrica femoral, contenido de calcio en cenizas y en densidad de calcio, mayor absorción intestinal de calcio, y menor superficie medular que los ratones C57. Sheng et al señalan que la velocidad de formación ósea y de aposición mineral ósea son mayores en los ratones C3H y C57 durante el crecimiento⁷. La mayor superficie ósea en los ratones C3H que en los C57 se debe en parte a un mayor grado de formación ósea perióstica y endóstica durante el crecimiento.

Weel et al señalan que las mujeres con el genotipo *PP* en el gen *ER* tienen un comienzo más temprano de la menopausia que las mujeres con el genotipo *pp*⁸. El mayor riesgo de menopausia quirúrgica se dio en las mujeres con el genotipo *PP*. Nordström et al señalan que la herencia explica el 34% de variación en el contenido mineral óseo total de los hijos y el 43% de la DMO del cuello femoral, 38% de la DMO lumbar y 50% de la DMO volumétrica lumbar⁹.

LOS PEQUEÑOS TAMAÑOS DE LAS MUESTRAS PUEDEN ASEGURAR UN RESULTADO NEGATIVO

Natrajan et al señalan que no se reduce la supervivencia en las mujeres tratadas con estrógenos y cáncer de mama previo¹⁰. Es un pequeño estudio ($n = 76$), de modo que no se excluye el no detectar una mayor mortalidad. Aunque en previos estudios se ha hecho esta observación, no se puede excluir la posibilidad de un sesgo de muestreo hasta que se lleven a cabo estudios con distribución aleatoria para tratar este aspecto por medio del diseño en vez de estadísticas. Lundström et al describen di-

ferencias en el grado de una mayor densidad de la mama de acuerdo con el tratamiento¹¹.

MARCADORES EN EL CRECIMIENTO

Mora et al señalan que las concentraciones de los marcadores de formación ósea se correlacionan con la DMO en la corteza femoral, mientras que los marcadores de resorción ósea se correlacionan con la superficie de sección femoral, superficie ósea en el fémur y DMO esponjosa en la columna vertebral, lo que sugiere que los marcadores de formación ósea se relacionan con la densidad material del hueso, mientras que los marcadores de resorción ósea se relacionan con el volumen del hueso¹².

Libanati et al señalan una disminución de la longitud y anchura metacarpiana y de la anchura medular, con marcadores de resorción que se correlacionan negativamente con el grosor cortical y positivamente con la anchura medular¹³. Sugieren que los estrógenos reducen el recambio óseo y aumentan el grosor cortical a través de la disminución de la anchura medular, y un aumento inducido por los estrógenos en el eje GH-IGF conduce a un aumento en el crecimiento longitudinal y a la expansión perióstica. Wang et al señalan que la IGF-I promueve el crecimiento longitudinal del hueso por acciones insulinoideas que aumentan la hipertrofia de los condrocitos¹⁴.

¿SIGUE LA CAUSA AL EFECTO?

Leppälä et al señalan una menor DMO en adultos jóvenes años después de producirse una fractura¹⁵. Esta pérdida estaba presente en el sitio con y sin fractura en los hombres, pero sólo en el sitio de fractura en las mujeres. De modo similar, Ingle et al señalan que la pérdida ósea se produce después de la fractura y que puede haber una recuperación incompleta del hueso perdido en algunos tipos de fractura pero no en otros^{16,17}. También pueden encontrarse anomalías en los marcadores bioquímicos doce meses después de la fractura. Es éste un aspecto interesante, ya que podemos ra-

zonablemente confiar en que una proporción del déficit de la DMO en los enfermos con fracturas óseas es consecuencia de la fractura más que su causa. También podemos confiar en que el estado de remodelado óseo es en parte consecuencia más que causa de la fragilidad ósea.

Duan et al describen que el fracaso de la densitometría para explicar el tamaño óseo da lugar a una valoración excesiva del déficit de masa ósea en mujeres con fracturas vertebrales en comparación con los controles; el 40% del déficit en el CMO y el 16% en el déficit de la DMO superficial quedaban explicados por el menor volumen óseo¹⁸. Aproximadamente la mitad del déficit en el CMO en las mujeres con fracturas se debe al menor tamaño óseo. El resto se debe a una disminución de la acumulación de materia ósea, a un aumento de la pérdida ósea o a ambos fenómenos. De modo que si el déficit en la DMO en estudios transversales se debe en parte a pérdida ósea después de la fractura y en parte debido a diferencias en el tamaño óseo, y el recambio óseo se debe en parte a la fractura, entonces, ¿dónde está la verdad? Rödström et al señalan que una proporción de los beneficios que se atribuyen al tratamiento de sustitución hormonal pueden explicarse por un artefacto de selección¹⁹. De modo que una vida más sana y menores riesgos cardiovasculares pueden haber llevado al empleo de los estrógenos y no a la inversa. Se ha comentado en numerosas ocasiones el sesgo del usuario sano y mil estudios con casos y controles no puede borrar su efecto.

Cappuccio et al señalan que la presión arterial sistólica alta en las mujeres de edad avanzada se acompaña de un aumento de la pérdida ósea en el cuello femoral²⁰. Yaffe et al señalan que la puntuación cognoscitiva fue mayor en las mujeres del quintil más alto de la DMO en comparación con las mujeres del quintil más bajo²¹. La DMO contribuyó con el 1% al 2% de la varianza en la función cognoscitiva. Las mujeres con las reducciones más altas en la DMO tuvieron las mayores reducciones en las puntuaciones cognoscitivas, ajustadas por edad y normalizadas en todas las pruebas. Son difíciles de interpretar estas interesantes asociaciones. El trabajo parece reflejar el declinar general en la salud que acompaña al paso del tiempo. Probable-

mente no se deberían emplear antihiper-tensivos para enlentecer la pérdida ósea y no se deberían emplear antirresortivos para aumentar el grado de conocimiento.

TESTOSTERONA –NO PUEDE MEDIR LA MATERIA

Vermeulen et al tratan un importante problema al evaluar métodos sencillos para el cálculo de la testosterona libre en el suero²². Se valoraron la testosterona libre aparente, la testosterona libre, el inmunoensayo directo de testosterona libre, el índice de andrógeno libre y la testosterona no SHBG. Rapado et al señalan una ausencia de correlación entre la DMO y las concentraciones de andrógeno en 140 hombres de edad avanzada²³. Son difíciles de detectar las asociaciones entre la testosterona y cualquier componente estructural del hueso, si es que existen, y ello puede deberse en parte a que no podemos medir la materia.

Dobs et al muestran los resultados de la eficacia y seguridad de un sistema transdérmico que facilita la penetración de testosterona en comparación con inyecciones quincenales de enantato de testosterona para el tratamiento de varones con hipogonadismo²⁴. Se observaron mayores niveles fisiológicos y mejores perfiles de las hormonas sexuales.

Barrett-Connor et al sugieren que la función cognoscitiva es menor con niveles más altos de estradiol total y biodisponible y mayor con más altos valores de testosterona biodisponible²⁵. Dennison et al señalan que el perfil de cortisol endógeno en los hombres de edad avanzada es un determinante de la DMO y de la velocidad de pérdida ósea²⁶. Snyder et al describen que el tratamiento con testosterona en hombres normales con edad superior a 65 años para producir concentraciones en la gama normal media de los hombres jóvenes disminuye la masa grasa y aumenta la masa magra, sin cambios en la fuerza²⁷.

ESPEJISMO

Gibson et al señalan los resultados de un estudio piloto del tratamiento hormonal en la disminución de la DMO por amenorrea atlética. La observancia fue escasa.

El asunto es excelente y con frecuencia se pasa por alto cuando se realizan los análisis de rentabilidad: un estudio diseñado para demostrar beneficio de los estrógenos sobre la DMO lumbar, con un poder del 80% y una significación del 5%, requeriría 1.150 atletas con amenorrea u oligomenorrea²⁸.

EL ARTE IMITA A LA VIDA

Johnsson et al describen el empleo de un modelo de Markov para derivar la rentabilidad de una intervención de cinco años que reduzca la tasa de fracturas de cadera en un 50%²⁹. Puede preferirse la intervención en las personas de edad avanzada en vez de en la menopausia. El tiempo perdido es un componente crítico de la rentabilidad, sobre todo en las mujeres más jóvenes.

LAS FRACTURAS PREDICEN MÁS FRACTURAS, LOS FACTORES DE RIESGO NO

Nevitt et al describen que las mujeres con al menos una fractura vertebral prevalente tenían una probabilidad tres veces mayor de sufrir una nueva fractura vertebral³⁰. El riesgo de una nueva fractura aumentó con el número de fracturas prevalentes, alcanzando 16 veces cuando había cinco fracturas en el momento inicial. Igualmente, Melton et al describen 619 mujeres y 201 hombres que padecieron una fractura vertebral; en el seguimiento, el 74% de las mujeres y el 59% de los hombres tuvieron nuevas fracturas a los diez años³¹. La incidencia acumulativa global de la fractura de cadera a los diez años era del 22%. Goemaere et al señalan la utilidad clínica limitada de los factores del estilo de vida en la predicción de la DMO³². La especificidad y la sensibilidad se hallaban en aproximadamente el 60%.

OSTEOPOROSIS POR CORTICOSTEROIDES –MUERTE, ¡MORIRÁS!

Plotkin et al señalan que los bifosfonatos y la calcitonina previenen la apoptosis os-

teocitaria y osteoblástica³³. Éste es otro modo de acción posible de los fármacos –inhibición de la resorción por realce de la apoptosis osteoclástica y aumento de la formación ósea por medio de una reducción de la apoptosis de los osteoblastos y osteocitos. Esto es maravilloso y se observó con el etidronato, alendronato, pamidronato u olpadronato. También se observó en ratones macho *in vivo* a los que se administró alendronato antes de la administración de corticosteroides. Gohel et al señalan que los estrógenos previenen la apoptosis inducida por los glucocorticoides en los osteoblastos *in vivo* e *in vitro*³⁴. Cohen et al señalan que el risedronato previene la pérdida ósea inducida por los corticosteroides³⁵. Se produjeron fracturas no vertebrales en el 5,2% de los participantes en el grupo placebo, en el 4,0% del grupo que recibió 2,5 mg de risedronato y en el 3,9% en el grupo que recibió 5 mg de risedronato. Se produjeron fracturas vertebrales en el 17,3%, 11,1% y 5,7%, respectivamente.

Ringe et al describen los resultados de un tratamiento de tres años de duración en pacientes con osteoporosis inducida por los glucocorticoides con alfacalcidol/calcio frente a vitamina D/calcio³⁶. Los autores concluyen que el alfacalcidol es superior a la vitamina D₃ en la reducción del dolor de espalda y en lograr un aumento de la DMO.

Amin et al describen los resultados de un metaanálisis de 21 estudios en relación con el papel de la vitamina D en la osteoporosis inducida por corticosteroides³⁷. Concluyen que la vitamina D más calcio es superior a no tratar o al calcio solo en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticosteroides, pero es menos efectivo que los bifosfonatos.

TRATAMIENTO

Gonnelli et al señalan que los pacientes con mayor remodelado óseo tratados con alendronato tuvieron una mayor respuesta en la DMO en la columna vertebral (aproximadamente 9%) que los que tuvieron un bajo remodelado óseo tratados con alendronato (aproximadamente 3%)³⁸. Beardsworth et al describen la prevención de la pérdida ósea postmenopáusica en la

columna lumbar y en el fémur superior con tibolona³⁹. Morris et al señalan los efectos a largo plazo de la tibolona en el tracto genital en mujeres postmenopáusicas⁴⁰. Bai et al describen un sustituto óseo de fosfato cálcico inyectable y biodegradable para lograr un aumento de la DMO en las vértebras osteoporóticas⁴¹. Tohmeh et al describen la eficacia biomecánica de la vertebroplastia⁴².

Lindsay et al señalan que al añadir alendronato al tratamiento estrogénico se logra una mayor respuesta en la DMO y en los marcadores óseos que lo observado en mujeres que continuaron tomando estrógeno comenzado diez años antes⁴³. Es una contribución útil ver que añadir alendronato al estrógeno da lugar a nuevos aumentos en la DMO y a una nueva reducción en el remodelado óseo. Sin embargo, no se sabe si estos cambios dan lugar a un menor número de fracturas. No es de sorprender que el cambio anual en la DMO en mujeres que ya llevan tomando estrógenos durante diez años fuera inferior al cambio en la DMO después de añadir alendronato a un subgrupo.

La mayor parte del aumento en la DMO observado con inhibidores de la resorción se produce en los dos primeros años y es el resultado de llenar el espacio de remodelado y de una menor velocidad de remodelado, lo que permite una mineralización secundaria más completa. Ésta se habrá producido cuando se comenzó el tratamiento estrogénico años antes. Cuando se dé a la vez, el estrógeno y los bifosfonatos se producen incrementos similares en la DMO y ambos fármacos producen mayores aumentos que cualquiera de ellos por separado.

Monier-Faugere et al describen los efectos del ibandronato de modo intermitente y continuo sobre perras ovariectomizadas. El ibandronato aumentó el volumen óseo, revirtió la pérdida ósea, aumentó el grosor trabecular, disminuyó el remodelado y redujo la profundidad de la erosión⁴⁴. Ito et al describen estudios ultraestructurales y citoquímicos sobre la muerte celular de los osteoclastos inducida por el tratamiento con bifosfonatos⁴⁵. Shiraki et al señalan los resultados de un estudio de 210 sujetos con osteoporosis asignados al alendronato (5 mg/día) o al alfacalcidol (1 µg/día) durante 48 semanas⁴⁶. Shiraishi et

al también describen la ventaja del alfacalcidol sobre la vitamina D en relación con la DMO y la fuerza ósea en ratas⁴⁷.

Lark et al señalan que el SB 265123, un antagonista no péptido $\alpha_v\beta_3$ mimético Arg-Gly-Asp, biodisponible oralmente, inhibe la resorción *in vitro* y la pérdida ósea inducida por la ovariectomía⁴⁸.

Amman et al describen que el nuevo modulador selectivo del receptor de estrógenos, MDL 103, 323, aumenta la DMO y la fuerza ósea en ratas adultas ovariectomizadas⁴⁹. Meunier et al señalan que el raloxifeno a dosis de 60 o 150 mg/día aumenta la DMO en la columna lumbar y en el fémur proximal⁵⁰. Sin embargo, la DMO aumentó en menos del 2% en la columna en el 47% de las mujeres y en menos del 2% en la cadera del 65% de las mujeres que recibían 60 mg de raloxifeno.

Wronski et al señalan que la anchura de la pared esponjosa de las vértebras disminuye con la edad, que el estrógeno no tiene un efecto importante sobre la anchura de la pared y que la PTH aumenta la anchura de la pared tanto en las ratas maduras como en las de edad avanzada ovariectomizadas⁵¹.

Thomsen et al señalan que el SDZ ORS 893, análogo de la PTH, previene la reducción de la superficie ósea de la diáfisis femoral asociada con la ovariectomía al inducir la formación ósea tanto en la superficie endóstica como perióstica⁵².

Alexandersen et al señalan que el monofluorofosfato combinado con el tratamiento estrogénico induce un efecto sinérgico sobre la masa ósea al disociar la formación y la resorción óseas en las mujeres postmenopáusicas: estudio con distribución aleatoria⁵³. Es un bello estudio pero se debe demostrar la eficacia antifractura antes de que se pueda sacar el fluoruro del fondo del mar. Kurtzio et al señalan que no hay asociación entre las fracturas de cadera y las concentraciones calculadas de fluoruro en el agua de los terrenos locales⁵⁴. En relación con las mujeres de edades comprendidas entre 50 y 64 años, el RR ajustado por edad y superficie fue de 1,44. En comparación con las mujeres más jóvenes con menor exposición al fluoruro, las que tuvieron la mayor exposición (> 1,5 mg/l), tuvieron un mayor riesgo relativo (RR) de fractura de cadera (2,09; intervalo de confianza; -IC- de 1,16 a

3,76). Los autores concluyen que el fluoruro aumenta el riesgo de fractura de cadera en las mujeres.

Garnero et al señalan que la E₂ intranasal normaliza el recambio óseo⁵⁵. Puede relacionarse el retraso en la disminución de los marcadores de formación ósea con la E₂ intranasal comparada con la E₂ oral con la ausencia de efecto sobre el EGF-1.

Ravn et al describen los casos de mujeres tratadas con alendronato y manifiestan que el cambio en el porcentaje a los seis meses en NTX y osteocalcina se correlacionaron con el porcentaje de cambio a los 24 meses en la DMO; pueden emplearse las determinaciones a corto plazo de la NTX y osteocalcina para monitorizar los cambios a largo plazo de la DMO⁵⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez C, Naves ML, Barrios Y, Díaz JB, Fernández JL, Salido E., et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mass, bone loss and prevalence of vertebral fracture: differences in postmenopausal women and men. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 175-182.
2. Ensrud KE, Stone K, Cauley JA, White C, Zmuda JM, Nguyen TV, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.637-1.645.
3. Papiha SS, Allcroft LC, Kanan RM, Francis RM, Datta HK. Vitamin D binding protein gene in male osteoporosis: association of plasma DBP and bone mineral density with (TAAA)-Alu polymorphism in DBP. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 262-266.
4. Duncan EL, Brown MA, Sinsheimer J, Bell J, Carr AJ, Wordsworth BP. Suggestive linkage of the parathyroid receptor type 1 to osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.993-1.999.
5. Nakajima T, Ota N, Shirai Y, Hata A, Yoshida H, Suzuki T, et al. Ethnic difference in contribution of Sp1 site variation of COL1A1 gene in genetic predisposition to osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 352-353.
6. Marc J, Preželj J, Komel R, Kocijančič A. VDR genotype and response to etidronate therapy in late post-menopausal women. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 303-306.
7. Sheng MH-C, Baylink DJ, Beamer WG, Donahue LR, Rosen CJ, Lau K-HW, et al. Histomorphometric studies show that bone formation and bone mineral apposition rates are greater in C3H/HeJ (high-density) than C57BL/6J (low-density) mice during growth. *Bone* 1999; 25: 421-429.
8. Weel AEAM, Uitterlinden AG, Westendorp ICD, Burger H, Schuit SCE, Hofman A, et al. Estrogen receptor polymorphism predicts the on-

- set of natural and surgical menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.146-3.150.
9. Nordström P, Lorentzon R. Influence of heredity and environment on bone density in adolescent boys: a parent-offspring study. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 271-277.
10. Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 288-295.
11. Lundström E, Wilczek B, von Palffy Z, Söderqvist G, von Schoultz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: differences according to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 348-352.
12. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR, Nelson JC, Gilsanz V. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.664-1.671.
13. Libanati C, Baylink DJ, Lois-Wenzel E, Srinivasan N, Mohan S. Studies on the potential mediators of skeletal changes occurring during puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2.807-2.814.
14. Wang J, Zhou J, Bondy CA. Igf1 promotes longitudinal bone growth by insulin-like actions augmenting chondrocyte hypertrophy. *FASEB J* 1999; 13: 1985-1990.
15. Leppälä J, Kannus P, Niemi S, Sievänen H, Vuori I, Järvinen M. An early-life femoral shaft fracture and bone mineral density at adulthood. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 337-342.
16. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 399-407.
17. Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 408-415.
18. Duan Y, Parfitt AM, Seeman E. Vertebral bone mass, size, and volumetric density in women with spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.796-1.802.
19. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Björkelund C. Pre-existing risk factor profiles in users and non-users of hormone replacement therapy: prospective cohort study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1999; 319: 890-893.
20. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 971-975.
21. Yaffe K, Browner W, Cauley J, Launer L, Harris T. Association between bone mineral density and cognitive decline in older women. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1.176-1.182.
22. Vermeulen A, Verdonik L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.666-3.672.
23. Rapado A, Hawkins F, Sobrinho L, Díaz-Curiel M, Galvão-Telles A, Arver S, et al. Bone mineral density and androgen levels in elderly males. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 417-421.
24. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.469-3.478.
25. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.681-3.685.
26. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillip D, et al. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.058-3.063.
27. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2.647-2.653.
28. Gibson JH, Mitchell A, Reeve J, Harries MG. Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 284-289.
29. Johnsson B, Kanis J, Dawson A, Oden A, Johnell O. Effect and offset of effect of treatments for hip fracture on health outcomes. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 193-199.
30. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of prevalent vertebral fractures, bone density, and alendronate treatment with incident vertebral fractures: effect of number and spinal location of fractures. *Bone* 1999; 25: 613-619.
31. Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Osteoporosis Int 1999; 10: 214-221.
32. Goemaere S, Zegels B, Toye K, Cremer S, Demuynck R, Daems M, et al. Limited clinical utility of a self-evaluating risk assessment scale for postmenopausal osteoporosis: lack of predictive value of lifestyle-related factors. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 354-358.
33. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson RK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104: 1.363-1.374.
34. Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G. Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology* 1999; 140: 5.339-5.347.
35. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. A twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2.309-2.318.
36. Ringe JD, Cöster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 337-340.
37. Amin S, La Valley MP, Simms RW, Felson DT. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic approach. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1.740-1.751.
38. Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, Martini S, Montagnani A, Monaco R, Gennari C. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 359-364.
39. Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 678-683.
40. Morris EP, Wilson POG, Robinson J, Rymer JM. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 954-959.
41. Bai B, Jazrawi LM, Kummer FJ, Spivak JM. The use of an injectable, biodegradable calcium phosphate bone substitute for the prophylactic augmentation of osteoporotic vertebrae and the management of vertebral compression fractures. *Spine* 1999; 24: 1.521-1.526.
42. Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC, Levine AM, Belkoff SM. Biomechanical efficacy of unipedicular *versus* bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compressions fractures. *Spine* 1999; 24: 1.772-1.776.
43. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, Walsh BW, Harris ST, Reagan JE, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.076-3.081.
44. Monier-Faugere MC, Geng Z, Paschalis EP, Qi Q, Arnala I, Bauss F, et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1.768-1.778.
45. Ito M, Amizuka N, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. *Bone* 1999; 25: 447-452.
46. Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 183-192.
47. Shiraiishi A, Higashi S, Ohkawa H, Kubodera N, Hirasawa T, Ezawa I, et al. The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 311-316.
48. Lark MW, Stroup GB, Hwang SM, James IE, Rieman DJ, Drake FH, et al. Design and characterization of orally active Arg-Gly-Asp peptidomimetic vitronectin receptor antagonist SB 265123 for prevention of bone loss in osteoporosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 291: 612-617.
49. Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Brunner F, Meyer JM, Rizzoli R. The new selective estrogen receptor modulator MDL 103,323 increases bone mineral density and bone strength

- in adult ovariectomized rats. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 369-376.
50. Meunier PJ, Vignor E, Garnero P, Confavreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 330-336.
 51. Wronski TJ, Puns, Liang H. Effects of age, estrogen depletion, and parathyroid hormone treatment on vertebral cancellous wall width in female rats. *Bone* 1999; 25: 465-468.
 52. Thomsen JS, Mosekilde Li, Gasser JA. Long-term therapy of ovariectomy-induced osteopenia with parathyroid hormone analog SDZ PTS 893 and bone maintenance in retired breeder rats. *Bone* 1999; 25: 561-569.
 53. Alexandersen P, Riis BJ, Christiansen C. Monofluorophosphate combined with hormone replacement therapy induces a synergistic effect on bone mass by dissociating bone formation and resorption in postmenopausal women: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3.013-3.020.
 54. Kurtio P, Gustavsson N, Vartiainen T, Pekkanen J. Exposure to natural fluoride in well water and hip fracture: a cohort analysis in Finland. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 817-824.
 55. Garnero P, Tsouderos Y, Marton I, Pelissier C, Varin C, Delmas PD. Effects of intranasal 17β -estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2.390-2.397.
 56. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2.363-2.368.

NOTICIAS

VIII CURSO DE ACTUALIZACIÓN PARA PERSONAL DE ENFERMERÍA: «LA ENFERMERÍA ANTE LA OSTEOPOROSIS»

DECLARADO DE INTERÉS SANITARIO POR EL MINISTERIO
DE SANIDAD Y CONSUMO
ORGANIZADO POR:
LA FUNDACIÓN HISPANA DE OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDADES
METABÓLICAS ÓSEAS (FHOEMO), EL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
Y LA DIRECCIÓN DE ENFERMERÍA
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
(COORDINADORES: SANTOS CASTAÑEDA Y J.A. GARCÍA VADILLO)

15 y 16 DE NOVIEMBRE DE 2000
AULA MAGNA
Hospital Universitario de la Princesa
Diego de León, 62. MADRID.
Información: FHOEMO
Gil de Santivañes, 6 2.º Isq.
28001 Madrid
Tel/Fax.: 91 578 35 10
e.mail: fhoemo@mail.todoesp.es