

Osteoporosis del varón. ¿Cómo diagnosticarla y tratarla?

Pilar Peris Bernal

Servicio de Reumatología. Hospital Clínico de Barcelona.

Se considera que la osteoporosis es una enfermedad propia de las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, los estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que un tercio de las fracturas de fémur ocurren en varones y que la incidencia de fracturas vertebrales puede ascender a la mitad de la descrita en las mujeres¹⁻⁵. Estudios recientes incluso han señalado que la prevalencia de la fracturas vertebrales es similar en ambos sexos, del orden del 12% en individuos con edad superior a los 50 años⁶. Estos resultados varían en función de los criterios utilizados en la definición de este tipo de fractura y de la edad. Así, según los criterios de Eastell la prevalencia de esta fractura sería del 20%, tanto en varones como en mujeres de más de 50 años, y del 29% en varones mayores de 75 años. En la población española se han descrito unos resultados similares, con una prevalencia de la fractura vertebral en el varón a partir de los 50 años del 22% cuando se utiliza este criterio⁷. Sin embargo, merece la pena comentar que antes de los 65 años la prevalencia de esta fractura es más alta en el varón, mientras que posteriormente ocurre lo contrario, se observa una prevalencia más alta en la mujer. Todo ello sugiere que en el varón joven la fractura vertebral en ocasiones puede ser de origen traumático, mientras que en la mujer normalmente se halla ligada a la presencia de una osteoporosis. Aunque el cuadro clínico es similar en ambos sexos, existen algunas características diferenciales en la osteoporosis del varón, como son la mayor frecuencia de osteoporosis «secundaria», la ausencia de unos criterios diagnósticos densitométricos validados, el frecuente antecedente traumático en el origen de las fracturas, y la ausencia de estudios controlados que analicen el efecto del tratamiento en la prevención de las fracturas en estos pacientes. Además, en el varón existe una menor propensión para las caídas y la esperanza de vida es más corta. Todo ello condiciona que la actitud terapéutica en estos pacientes pueda ser distinta a la de la mujer.

Correspondencia: Dr. P. Peris Bernal.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínico.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 135-142

Causas de osteoporosis en el varón

La mayoría de los varones con osteoporosis tienen una causa que justifica la pérdida de masa ósea. Así, se ha descrito que en un 25-78% de los casos existen factores relacionados con el desarrollo de osteoporosis⁸⁻¹². Las causas más frecuentes de osteoporosis en estos pacientes suelen ser el hipogonadismo, el consumo crónico y elevado de alcohol y el tratamiento prolongado con glucocorticoides⁸⁻¹⁰. Además, existen otros procesos que también han sido implicados en su desarrollo, entre los que destacan: la malabsorción intestinal, la gastrectomía parcial (especialmente asociada a Billroth II), algunas enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, síndrome de Cushing, acromegalia, enfermedad de Addison) y neurológicas (enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y otros procesos asociados a pérdida de movilidad), la mastocitosis sistémica, la arteriopatía periférica, la hepatopatía crónica, enfermedades neoplásicas, y ciertos fármacos (anticomiciales, heparina y anticoagulantes orales)⁸⁻¹¹. Recientemente, el trasplante de órgano es una causa creciente de osteoporosis en estos pacientes¹¹. Así, un 30% de los pacientes trasplantados, con unas cifras que oscilan entre un 8 y un 65% desarrollan fracturas, generalmente vertebrales, en el primer año después del trasplante¹³⁻¹⁵. En estos pacientes intervienen diversos factores en el desarrollo de fracturas, entre los que destacan una masa ósea baja previa al trasplante, la inmovilización, la hipovitaminosis D y el tratamiento inmunosupresor¹⁶.

En la mayoría de estudios, el hipogonadismo es una de las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria en el varón. Así, en una serie de varones con osteoporosis, un 30% de ellos tenían valores bajos de testosterona¹⁷. Es interesante resaltar que el hipogonadismo puede ser asintomático, sin cambios en la función sexual del varón.

El hipogonadismo puede deberse a diversas causas, entre las que destacan el síndrome de Klinefelter, la hiperprolactinemia, la hemocromatosis y el tratamiento con análogos de las gonadotrofinas en el carcinoma de próstata. Además, se ha observado una disminución de los valores de testosterona en procesos crónicos como la cirrosis hepática, el alcoholismo y el tratamiento con glucocorticoides, entre otros^{18,19}. Tampoco debe olvidarse que entre un 30-40% de los varones mayores de 70 años pueden tener valores bajos de testosterona, que indi-

can una disminución de la función gonadal con la edad, y este descenso puede ser todavía más prevalente si se consideran los valores de testosterona libre^{20,21}. Sin embargo, es un tema controvertido si la disminución de los valores de testosterona se asocia a una reducción de la densidad mineral ósea en los ancianos e, incluso, cuál es la concentración de testosterona por debajo de la cual se produciría la pérdida ósea.

Según hallazgos recientes, se ha sugerido que el efecto de los andrógenos en el tejido óseo del varón podría estar mediado, en parte, por un efecto estrogénico, tras su conversión a estradiol a través de la aromatasa^{22,23}. Así, la mutación del gen del receptor estrogénico y también la del gen de la aromatasa se han asociado a una marcada osteoporosis en el varón^{22,23}. De hecho, se ha observado una relación entre los valores de masa ósea y las concentraciones de estradiol en plasma en individuos sanos^{24,25}. Asimismo, el tratamiento con testosterona en pacientes eugonadales con osteoporosis se ha asociado a un aumento de los valores de estradiol sérico paralelo al incremento de la masa ósea²⁶, y datos preliminares indican un efecto combinado de ambas hormonas en el remodelado óseo²⁷. Del mismo modo, se ha observado que el efecto del tratamiento combinado con estrógenos y antiandrógenos en varones transexuales produce una disminución del remodelado óseo y un aumento de la masa ósea²⁸. Todo ello sugiere que los estrógenos pueden tener un papel relevante en la regulación del metabolismo óseo en el varón.

El tratamiento crónico con glucocorticoides es una de las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria, y también es una causa común de osteoporosis en el varón. La mayoría de estudios que analizan el impacto de los glucocorticoides en el tejido esquelético incluyen pacientes de ambos性es y coinciden en demostrar que todos ellos son susceptibles al efecto de este fármaco sobre la masa ósea. Se discute la dosis a partir de la cual los glucocorticoides afectan el tejido óseo, pero parece que dosis de 7,5 mg/día de prednisona o superiores inducen en la mayoría de individuos una pérdida de masa ósea, más intensa durante los primeros meses de tratamiento²⁹. Debido a que los glucocorticoides pueden inhibir la secreción de gonadotrofinas y de testosterona en el varón, sus efectos sobre las hormonas sexuales se suman a la alteración de la homeostasis del metabolismo del calcio en otros ámbitos: intestinal, renal y óseo^{30,31}.

En el varón, a menudo inciden otros factores como el abuso de alcohol y el consumo de tabaco. La ingesta crónica y elevada de alcohol se asocia a un aumento de fracturas del esqueleto axial y periférico, y es uno de los factores de riesgo en la fractura de fémur del varón^{32,33}. En el desarrollo de las fracturas intervienen dos factores básicos, los traumatismos y la disminución de la masa ósea. Así, se ha

TABLA 1. Factores que se han implicado en la osteoporosis idiopática del varón

Hipercalcioria
Disminución de los valores de 25-hidroxivitamina D y/o 1,25 dihidroxivitamina D
Alteración en la dinámica de la secreción de la hormona paratiroides
Concentraciones bajas de estradiol sérico
Alteración de la expresión del receptor α estrogénico de los osteoblastos
Disminución del IGF-I en plasma
Aumento de la producción de interleucina 1
Alteración de la capacidad proliferativa de los osteoblastos
Factores genéticos

IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

demonstrado que los alcohólicos crónicos tienen traumatismos importantes, que con frecuencia provocan fracturas vertebrales y periféricas, a pesar de tener una masa ósea por encima del umbral de fractura³⁴. Además, la ingestión crónica de alcohol induce una pérdida de masa ósea³⁵, en parte por un efecto tóxico directo del alcohol sobre el tejido óseo^{36,37} y en parte por coincidir en los alcohólicos con mayor o menor frecuencia otros procesos que a su vez pueden alterar la masa ósea como la desnutrición, alteraciones de la función tubular renal, déficit de vitamina D, hipogonadismo y a menudo una hepatopatía crónica^{38,39}. Es interesante resaltar que con la deshabituación alcohólica mejora la masa ósea, de tal forma que a los 2 años de abstinencia de alcohol, aumenta la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en la región proximal del fémur⁴⁰. Esta mejoría de la masa ósea coincide con un aumento de los parámetros de función osteoblástica, lo que apoya la hipótesis de que el alcohol tiene un efecto directo sobre la formación ósea. Aunque se desconoce la dosis mínima de alcohol capaz de alterar el metabolismo óseo, se ha señalado que dosis de 60 g de alcohol al día son suficientes para deprimir la formación ósea³⁸. Curiosamente, el consumo moderado de alcohol se ha asociado con un aumento de la masa ósea⁴¹. Aunque este dato no recomienda la ingesta enólica en la prevención de la osteoporosis, sugiere que la ingesta moderada (un vaso de vino) no tiene efectos tóxicos sobre el esqueleto y es posible que aporte algún beneficio.

Osteoporosis idiopática

Es probable que la osteoporosis idiopática, también llamada osteoporosis primaria, englobe distintos procesos que puedan justificar una disminución de la masa ósea, lo que deberá tenerse en cuenta al valorar a este tipo de patología (tabla 1). Así, algunos estudios indican que un subgrupo de pacientes, del orden del 50%, tienen una hipercalcioria

asociada^{8,42}. Pero en los pacientes con osteoporosis idiopática también se han descrito alteraciones hormonales de forma aislada, como valores bajos de 25-hidroxivitamina D y/o 1,25-dixidroxivitamina D, sin otros factores intercurrentes asociados^{8,17}, alteración en la dinámica de secreción de la hormona paratiroidea⁴³, concentraciones bajas de estradiol sérico⁴⁴, alteración de la expresión del receptor α estrogénico de los osteoblastos⁴⁵ y una disminución de los valores de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-I) en plasma⁴⁶. Otros hallazgos descritos en estos pacientes incluyen el aumento de la producción de interleucina 1⁴⁷, que estimularía la resorción ósea, y una disminución de la formación ósea asociada a una alteración de la capacidad proliferativa de los osteoblastos⁴⁸. Asimismo, también se ha comentado un probable componente genético en algunos de estos pacientes. De hecho, los factores genéticos son importantes determinantes de la masa ósea y constituyen uno de los principales factores de riesgo asociados al desarrollo de osteoporosis y fracturas. En este sentido, Cohen-Solal et al⁴⁹ observaron que los familiares de varones con osteoporosis idiopática presentaban una disminución de la masa ósea, y recientemente se ha descrito una asociación con el polimorfismo del gen de COL1A1 en algunos de estos pacientes⁵⁰.

Los diversos estudios, que analizan el recambio óseo en la osteoporosis idiopática del varón, lo encuentran indistintamente aumentado o disminuyendo^{42,51-53}. A la vista de estos datos, es probable que la osteoporosis idiopática sea un proceso heterogéneo, tanto en sus mecanismos etiopatogénicos como en el grado de recambio óseo. Un subgrupo de pacientes con osteoporosis idiopática podría tener una predisposición genética, mientras que otros pacientes tendrían diversas alteraciones del metabolismo óseo.

Diagnóstico

El diagnóstico de osteoporosis se basa en la detección de una masa ósea baja y, sobre todo, en la presencia de fracturas por fragilidad. En 1994 se establecieron unos criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) válidos para las mujeres de raza blanca⁵⁴. Sin embargo, hasta la actualidad no se han definido los criterios de diagnóstico de osteoporosis en la población masculina. A pesar de ello, se ha sugerido que un valor de densidad mineral ósea inferior a 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto a la media de la población masculina joven (T-score < -2,5, para los valores del varón) también puede ser útil en el varón⁵⁵, o bien, a efectos prácticos, considerar como indicación de tratamiento un valor de Z-score inferior a -1¹¹. De hecho, la disminución de la densidad mineral ósea aumenta el riesgo de sufrir una fractura

de forma similar en el varón que en la mujer⁵⁶. Así, estudios recientes indican que el riesgo relativo de sufrir una fractura de fémur en el varón se triplica con el descenso de una desviación estándar en la masa ósea^{12,57}. Incluso se ha sugerido que los varones pueden presentar un umbral de fractura superior al de las mujeres⁵⁸. Cuando se emplea este criterio densitométrico la prevalencia de osteoporosis en la población masculina a partir de los 50 años es del orden del 1,4% en columna lumbar y del 15,5% en fémur total⁵⁹. En nuestra población la prevalencia de osteoporosis en varones con edad superior a los 20 años es del 4% cuando se considera la columna lumbar y/o el fémur⁶⁰.

Tras el diagnóstico de osteoporosis en un varón, se deberá realizar un estudio minucioso para descartar una osteoporosis «secundaria» que inicialmente incluya: hemograma, sideremia, ionograma, proteíograma, función hepática y renal, y calcio en orina de 24 h. También es aconsejable determinar en todos los casos los valores de testosterona, gonadotrofinas y testosterona libre, ya que el hipogonadismo en muchas ocasiones es asintomático y se trata de una de las afecciones asociadas más frecuentes, así como la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D. Otras determinaciones hormonales, como los valores de parathormona, hormonas tiroideas, prolactina, o cortisol en orina, se realizarán en función del grado de sospecha clínica. El diagnóstico de osteoporosis idiopática se establecerá sólo cuando se hayan excluido otras causas secundarias.

En los pacientes con osteoporosis idiopática e hipercalciuria, se deberán descartar otras enfermedades que induzcan un aumento de la excreción urinaria de calcio, especialmente el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, sarcoidosis y enfermedad de Cushing. Además de la cuantificación de la excreción urinaria de calcio, es aconsejable la determinación del sodio, nitrógeno ureico, potasio, oxalato y citrato, con el fin de evaluar la influencia de la dieta en la hipercalciuria. Según estudios recientes, puede estar indicada la cuantificación del estradiol y/o del IGF-I séricos en el estudio de estos pacientes.

La determinación de marcadores bioquímicos del remodelado puede aportar información adicional para valorar la respuesta al tratamiento. En este sentido, algunos estudios indican que el aumento de los marcadores de remodelado óseo en el varón se asocia con una disminución de la masa ósea^{61,62}, mientras que el tratamiento antirreabsortivo produce una disminución de los marcadores⁶³.

En ocasiones, la biopsia ósea tras marcado con tetraciclinas permite identificar trastornos de mineralización, u otros procesos como la presencia de una mastocitosis sistémica, no evidentes con otras exploraciones complementarias. Esta técnica está especialmente indicada en pacientes con el diagnóstico de osteoporosis idiopática.

Tratamiento

Debido a que los factores de riesgo en el desarrollo de osteoporosis y fracturas son los mismos en el varón que en la mujer^{12,64}, son aconsejables una serie de normas básicas en todos los pacientes, que deben incluir un estilo de vida que comporte ejercicio físico y una ingesta adecuada de calcio, además de evitar el consumo de tabaco y el abuso de alcohol.

El tratamiento farmacológico dependerá de la etiología de la osteoporosis. Así, puede estar indicado el tratamiento hormonal sustitutivo en los varones con valores bajos de testosterona, si no existen contraindicaciones. Los preparados más utilizados son el cipionato de testosterona y el enantato de testosterona, a dosis de 200-300 mg intramusculares cada 2-4 semanas. El tratamiento hormonal por vía oral o transdérmica también es efectivo⁶⁵⁻⁶⁸. Con la vía transdérmica se obtienen unas concentraciones de testosterona en plasma más estables que con la vía intramuscular, por lo que sería más fisiológica; sin embargo, con relativa frecuencia produce irritación local que obliga en ocasiones a la retirada del tratamiento⁶⁹. En pacientes con hipogonadismo de diversas causas el tratamiento hormonal se asocia a un aumento de la densidad mineral ósea, especialmente durante el primer año de tratamiento, mientras que posteriormente se observa una estabilización⁶⁶. De hecho, en pacientes con síndrome de Klinefelter y osteoporosis, el tratamiento con testosterona no consigue normalizar los valores de masa ósea⁷⁰, y en individuos de más de 65 años el tratamiento con testosterona produce un incremento de masa ósea sólo si la concentración basal de testosterona es baja⁷¹. Además, la administración de testosterona se asocia a un aumento del peso corporal y del tamaño y de la fuerza muscular, junto a una disminución de la grasa corporal^{67,68}.

Los efectos adversos del tratamiento sustitutivo con testosterona han sido escasamente analizados y la mayoría de estudios incluyen a pocos pacientes con un seguimiento corto. Probablemente, los aspectos de mayor interés sobre los efectos secundarios del tratamiento androgénico, son los que puedan derivarse de la patología cardiovascular y prostática en varones de edad avanzada. Otros puntos de interés serían su efecto sobre la retención hidrosalina, la hepatotoxicidad, la exacerbación de la apnea del sueño y el desarrollo de poliglobulía o ginecomastia, todos ellos descritos en relación con el tratamiento androgénico^{66,67}. El desarrollo de poliglobulía no es infrecuente, y se ha descrito en una cuarta parte de los pacientes tratados con testosterona, aunque desaparece al retirar el tratamiento^{72,73}. La hepatotoxicidad, sin embargo, es extremadamente rara cuando se administran dosis sustitutivas por vía parenteral o transdérmica, mientras que los preparados androgénicos 17-α-al-

quilados se han implicado en el desarrollo de enfermedad hepática^{66,67}.

Es importante recordar que la prevalencia del cáncer prostático aumenta con la edad y que más del 80% de los varones desarrollarán una hiperplasia prostática benigna si alcanzan los 70 años⁷⁴. Si bien el papel de los andrógenos en el inicio de la neoplasia es desconocido, ciertos estudios experimentales sugieren que podrían promoverlo, y su efecto a largo plazo en el sistema cardiovascular, la próstata y otros órganos no está aclarado^{74,75}. Un estudio retrospectivo realizado en pacientes hipogonadales de edad avanzada no observó cambios significativos en los valores del antígeno prostático-específico (PSA) tras 2 años de tratamiento con testosterona⁷², mientras que un estudio reciente prospectivo controlado con placebo indicó un aumento de este antígeno, ya evidente a los 6 meses de tratamiento⁷¹. Por todo ello, la utilización de los andrógenos, tanto en varones de edad avanzada como en jóvenes osteoporóticos eugonadales necesita ser evaluada con cautela hasta que existan estudios controlados a largo plazo. En la actualidad, en varones con edad superior a los 50 años, se recomienda una exploración digital de la próstata y la determinación del PSA previo al inicio del tratamiento con testosterona, incluso se ha sugerido que en los pacientes hipogonadales podría estar indicada una biopsia prostática previa al inicio del tratamiento⁷⁶. En líneas generales, es aconsejable un control prostático tras la instauración del tratamiento que incluya examen y determinaciones seriadas del PSA basal y a los 6 y 12 meses, y anualmente⁷⁷. Así mismo, es recomendable un control del hemograma para valorar el posible desarrollo de una poliglobulía. Además, en estos pacientes suele estar indicado tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D.

En los pacientes con hipogonadismo en los que esté contraindicado o no deseán seguir un tratamiento hormonal, puede utilizarse un tratamiento antirreabsortivo. Así, el tratamiento con alendronato en pacientes con valores bajos de testosterona se asocia a un aumento de la masa ósea⁶³, y el tratamiento con calcitonina nasal en pacientes sometidos a castración produce una disminución de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo⁷⁸.

En pacientes con osteoporosis idiopática asociada a hipercalciuria se recomendará una restricción del sodio y de las proteínas de origen animal de la dieta⁷⁹. La reducción de la ingesta de calcio debe ser moderada, para evitar un balance negativo de calcio⁸⁰. De hecho, se ha descrito que la ingesta baja de calcio (< 500 mg/día) puede aumentar el riesgo de presentar litiasis renal, en varones sin historia previa de litiasis⁸¹. Los diuréticos tiacídicos, la clortali-dona, la indapamida y el amilorida son anticalciúricos. Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio alrededor de un 50%, aumentando

la reabsorción tubular de calcio⁸², aunque en la hipercalciuria absortiva su efecto disminuye con el tiempo⁸³. Su utilización prolongada se ha asociado con un aumento de la densidad mineral ósea y con una reducción del riesgo de fractura de fémur⁸⁴⁻⁸⁷, y estudios recientes prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo en población sana confirman una disminución de la pérdida ósea^{88,89}. Sin embargo, debe recordarse que estos estudios se han realizado en población sana y/o hipertensa y no en pacientes con osteoporosis asociada a hipercalciuria. Así, cuando se ha valorado el efecto de las tiazidas en varones con osteoporosis asociada a hipercalciuria se ha observado un marcado aumento de la masa ósea, del 7% en columna lumbar, al año de tratamiento^{90,91}.

En los últimos años, se han realizado algunos estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis idiopática del varón. Así, el tratamiento con alendronato en un estudio controlado de 2 años de seguimiento se asocia a un aumento de la masa ósea, en columna lumbar y fémur, y a una disminución en la incidencia de fracturas vertebrales⁶³. Otros tratamientos como el etidronato cíclico en estudios no controlados se ha asociado a un aumento de la masa ósea^{92,93}, mientras que la utilización de dosis bajas de monofluorofosfato, 114 mg/día, de forma intermitente (3 meses de tratamiento seguido de un mes sin éste) asociada a 1 g de calcio, induce un aumento de la masa ósea y una disminución del riesgo de fracturas vertebrales en un estudio controlado con un seguimiento de 3 años⁹⁴. Anderson et al también demuestran un aumento de la masa ósea tras 6 meses de tratamiento con testosterona en pacientes eugonadales con osteoporosis idiopática⁹⁵. Otros autores como Kelepouris et al⁹⁶, en un estudio no controlado, han demostrado una estabilización de la masa ósea únicamente con tratamiento de mantenimiento, es decir, con dieta y actividad física. También se ha propuesto el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) o IGF-I⁹⁷, aunque con resultados controvertidos, ya que, mientras algunos autores demuestran un aumento de masa ósea^{98,99}, otros no confirman estos resultados¹⁰⁰⁻¹⁰³. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con la duración y las dosis utilizadas. Por último, recientemente la utilización de PTH intermitente ha demostrado buenos resultados. La administración de 400 U/día de PTH 1-34 durante 2 años se asocia a un incremento de la densidad mineral ósea del 13,5% en la columna lumbar y del 2,9% en el fémur, junto a un marcado aumento de los marcadores del remodelado óseo, superior al 200%¹⁰⁴. El tratamiento de la osteoporosis secundaria a otras enfermedades y/o fármacos debe abordarse dependiendo de la causa asociada. Existen varias opciones en el tratamiento de la osteoporosis corticoide. Diversos estudios que incluyen varones han demostrado una prevención de la pérdida ósea indis-

tintamente con calcitonina¹⁰⁵ y difosfonatos como el etidronato^{106,107}, el pamidronato¹⁰⁸, y recientemente el alendronato¹⁰⁹ y el residronato¹¹⁰. Además, tratamientos con fluoruro sódico¹¹¹ y calcitriol¹¹² también han demostrado ser efectivos.

En los individuos de edad avanzada, la suplementación con calcio y vitamina D puede ser necesaria^{113,114}, ya que corrige la hipovitaminosis D, disminuye la hiperfunción paratiroidea y el remodelado óseo¹¹⁵. Así, aunque Orwoll et al¹¹⁶ en un estudio controlado con placebo no objetivó una prevención de la pérdida ósea en varones sanos, con una edad media de 60 años, tratados con calcio y vitamina D, un estudio posterior de Dawson-Hughes et al¹¹⁷ indicó que la administración de calcio y vitamina D a dosis de 700 U/día reduce la pérdida ósea y la incidencia de fracturas periféricas en individuos sanos de más de 65 años de ambos sexos¹¹⁷. Por último, en este grupo de pacientes, especialmente si existe alteración de la marcha y/o caídas frecuentes, también debe recordarse que la utilización de protectores de cadera se ha mostrado útil en la prevención de las fracturas de cadera, tanto en varones como en mujeres¹¹⁸, con cifras de reducción en este tipo de fractura de hasta el 80% cuando se lleva el protector. El mayor problema de esta medida suele ser la aceptación por parte del paciente¹¹⁹.

Bibliografía

1. Cooper C, Campion G, Melton III LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-9.
2. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 221-7.
3. Melton LJ III. Epidemiology of fractures. En: Riggs BL, Melton LJ III, editores. *Osteoporosis. Etiology, diagnosis and management* (2.^a ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1995; 225-47.
4. Bengner V, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during 30 years. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 293-6.
5. Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS study. *Osteoporos Int* 1994; 4: 253-63.
6. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: The European vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-8.
7. Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C, Fernández Martín JL, Rodríguez Rebollar A, Cannata Andía JB. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 3326-31.
8. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Suris X, Álvarez L, Martínez de Osaba MJ et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 936-41.
9. Baillie SP, Davison CE, Johnson FJ, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; 21: 139-41.

10. Francis RM, Peacock M, Marshall DH, Horsman A, Aaron JE. Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner* 1989; 5: 347-57.
11. Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM et al. Management of male osteoporosis; report of the UK Consensus Group. *Q J Med* 1998; 91: 71-92.
12. Kaufman JM, Johnell O, Abadie E, Adami S, Ancham M, Arovac B et al. Background for studies on the treatment of male osteoporosis: state of the art. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 765-72.
13. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104: 459-69.
14. Navasa M, Monegal A, Guañabens N, Peris P, Rimola A, Muñoz-Gómez et al. Bone fractures in liver transplant patients. *Br J Rheum* 1994; 33: 52-5.
15. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Sibel MJ, Kuiper J et al. Fractures after cardiac transplantation: A prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1740-6.
16. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 255-61.
17. Jackson JA, Kleerekoper M, Parfitt AM, Rao DS, Villanueva AR, Frame B. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 5: 53-8.
18. Wang YJ, Wu JC, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: A matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatol Gastroenterol* 1991; 38: 531-4.
19. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86: 282-8.
20. Stearns EL, MacDonnel JA, Kaufman BJ, Padua R, Lucman TS, Winter JSD et al. Declining testicular function with age. *Am J Med* 1974; 57: 761-6.
21. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-31.
22. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056-61.
23. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339: 599-603.
24. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham Study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 951-63.
25. Khosla S, Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: A key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2266-74.
26. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six month's treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 472-8.
27. Selby PL, Braidman IP, Mawer EB, Freemont AJ. Hormonal influences in male osteoporosis (Abstract). *Osteoporosis Int* 1996; 6 (Supl 1): 279.
28. Van Kesteren P, Lips P, Deville W, Popp-Sinijders C, Asscheman H, Megens J et al. The effect of one-year cross-sex hormonal treatment on bone metabolism and serum insulin-like growth factor-1 in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2227-32.
29. Lukert BP. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (3.^a ed). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1986; 278-82.
30. Morrison D, Capewell S, Reynolds P, Thomas A, Ali NJ, Read GF et al. Testosterone levels during systemic and inhaled corticosteroid therapy. *Respir Med* 1994; 88: 659-63.
31. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648-51.
32. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB. Alcohol consumption and hip fractures. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1102-10.
33. Grisso JA, Chiu GY, Maislin G, Steinmann WC, Portale J. Risk factors for hip fractures in men: a preliminary study. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 865-8.
34. Peris P, Guañabens N, Parés A, Pons F, Del Rio L, Monegal et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 111-4.
35. Peris P, Parés A, Guañabens N, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Caballería J et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcoholism* 1992; 27: 619-25.
36. Fareley JR, Fitzsimmons R, Taylor AK, Jorch UM, Lau KHW. Direct effects of ethanol on bone resorption and formation in vitro. *Arch Biochem Biophys* 1985; 238: 305-14.
37. González-Calvín JL, García-Sánchez A, Bellot V, Muñoz-Torres M, Raya-Álvarez E, Salvatierra-Ríos D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 1993; 28: 571-9.
38. Laitinen K, Valimaki M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 (Supl): S70-S73.
39. De Marchi S, Cecchin E, Basila A, Bertotti A, Nardini R, Bartoli E. Renal tubular dysfunction in chronic alcoholic abuse. Effects of abstinence. *N Engl J Med* 1993; 329: 1927-34.
40. Peris P, Parés A, Guañabens N, Del Rio L, Pons F, Martínez de Osaba MJ et al. Bone mass improves in alcoholics after 2 years of abstinence. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1607-12.
41. Holbrook T, Barret-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *Br Med J* 1993; 306: 1506-9.
42. Zerwekh JE, Sakhaei K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CYC. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalcemia. *Osteoporos Int* 1992; 2: 128-34.
43. Prank K, Nowlan SJ, Harms HM, Kloppstech M, Brabant G, Hesch R-D et al. Time series prediction of plasma hormone concentration. Evidence for differences in predictability of parathyroid hormone secretion between osteoporotic patients and normal controls. *J Clin Invest* 1995; 95: 2910-19.
44. Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 697-701.
45. Baidman I, Baris C, Wood L, Selby J, Adams A, Freemont A et al. Preliminary evidence for impaired estrogen receptor- α protein expression in osteoblast and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 2000; 26: 423-7.
46. IJungell S, Johansson AG, Burman P, Kämpe O, Lindh E, Karlsson FA. Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med* 1992; 232: 59-64.
47. Pacifici R, Rivas L, Teitelbaum S, Slatopolsky E, McCracken R, Bergfeld M et al. Spontaneous release of interleukin 1 from human blood monocytes reflects bone formation in idiopathic osteoporosis. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 4616-20.
48. Marie PJ, de Verneuil NC, Connes D, Hott M. Decreased DNA synthesis by cultured osteoblastic cells in eugonadal osteoporotic men with defective bone formation. *J Clin Invest* 1991; 88: 1167-72.
49. Cohen-Solal ME, Baudoin C, Omouri M, Kuntz D, De Verneuil MC. Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: familial effect. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1909-14.
50. Peris P, Álvarez L, Oriola J, Guañabens N, Monegal A, Martínez de Osaba MJ et al. Collagen type I α 1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men. *Rheumatology* 2000; 39: 1222-25.
51. Perry HM III, Fallon MD, Bergfeld M, Teitelbaum SL, Avioli LV. Osteoporosis in young men: a syndrome of hypercal-

- ciuria and accelerated bone turnover. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1295-8.
52. Francis RM, Peacock M, Marshall DH, Horsman A, Aaron JE. Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner* 1989; 5: 347-57.
53. Delichatsios HK, Lane JM, Rivlin RS. Bone histomorphometry in men with spinal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1995; 6: 359-63.
54. World Health Organization Study Group. Osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, WHO Technical report series 843. Ginebra: WHO, 1994; 2-25.
55. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1915-23.
56. Selby PL, Adams JE. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int* 2000; 11: 153-7.
57. De Laet C, Van Hout BA, Burger H, Weel AEAM, Hofman A, Pols HAP. Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1587-93.
58. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1867-70.
59. Melton LJ III, Khosla S, Achenbach SJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. *Osteoporos Int* 2000; 11: 977-83.
60. Díaz Curiel M. Prevalencia de la osteoporosis densitométrica en la población española. En: Díaz Curiel M, Díez Pérez A, Gómez Alonso C, editores. Nuevas fronteras en el estudio de la densidad ósea en la población española. Madrid: EDIMSA, 1996; 95-118.
61. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, Gundberg CM, Roy TA, Plato C. Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1123-30.
62. Kenny AM, Gallagher JC, Prestwood KM, Gruman CA, Raisz LG. Bone density, bone turnover, and hormone levels in men over age 75. *J Gerontol* 1998; 53A: M419-M425.
63. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kandler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
64. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity and body mass index. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 322-31.
65. Gooren LJJG. A ten-year safety study of the oral androgen testosterone undecanoate. *J Androl* 1994; 15: 212-5.
66. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2386-90.
67. Bhasin S, Bremner WJ. Emerging issues in androgen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3-8.
68. Tenover JL. Testosterone and the aging male. *J Androl* 1997; 18: 103-6.
69. 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 ingestions of testosterone enanthate for treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3469-78.
70. Wong FHW, Pun KK, Wang C. Loss of bone mass in patients with Klinefelter's syndrome despite sufficient testosterone replacement. *Osteoporos Int* 1993; 3: 3-7.
71. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1966-72.
72. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3793-6.
73. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1661-7.
74. Bardin CW, Swerdloff RS, Santen RJ. Androgens: risks and benefits. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 4-7.
75. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1092-8.
76. Morgentaler A, Bruning CO, De Wolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996; 276: 1904-6.
77. Jackson JA, Waxman J, Spiekerman AM. Prostatic complications of testosterone replacement therapy. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2365-6.
78. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baylink D. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 523-7.
79. Hess B, Ackermann D, Essig M, Takkinen R, Jaeger P. Renal Mass and serum calcitriol in male idiopathic calcium renal stone formers: role of protein intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1916-21.
80. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, Strauss AL, Parks JH, Porat A et al. Effects of low-calcium diet on urine calcium excretion, parathyroid function and serum 1,25 OH₂ D₃ levels in patients with idiopathic hypercalciuria and in normal subjects. *Am J Med* 1982; 72: 25-32.
81. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 328: 833-8.
82. Lemman J. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. En: Coe FL, Favus MJ, editores. Disorders of bone and mineral metabolism. Nueva York: Raven Press, 1992; 685-706.
83. Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urol* 1987; 137: 1104-1109.
84. Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, Heilbrun L, Vogel JM. Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Engl J Med* 1983; 309: 344-7.
85. Wasnich RD, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *BMJ* 1990; 301: 1303-5.
86. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, Wallance RB, Scherr PA, George LK et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286-90.
87. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1107-15.
88. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, Clearwater JM, Horne AM, Evans MC et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 2000; 109: 362-70.
89. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000; 133: 516-26.
90. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999; 130: 658-60.
91. Peris P, Guanabens N, Monegal A, Alvarez L, Ros I, Muñoz-Gómez J. Evolución de la masa ósea en pacientes con osteoporosis idiopática del varón asociada a hipercalciuria tratados con tiazidas o etidronato. REEMO 2000; 9 (Supl A): 9.
92. Geusens P, Vanhoof J, Raus J, Dequeker J, Nijs J, Joly J. Treatment with etidronate for men with idiopathic osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 280.
93. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing* 1997; 26: 359-65.
94. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by three year therapy with calcium and low-

- dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 47-52.
95. Anderson FH, Francis RM, Faulkner K. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis-effects of 6 months of treatment on bone mineral density and cardiovascular risk factors. *Bone* 1996; 18: 171-7.
 96. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, Kaplan FS, Haddad JG. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123: 452-60.
 97. Johansson AG, Lindh E, Blum WF, Kollerup G, Sorensen OH, Ijunghall S. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I in men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 44-8.
 98. Degerblad M, Elgindy N, Hall K, Sjöberg HE, Thorén M. Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. *Acta Endocrinol* 1992; 126: 387-93.
 99. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Latiha PY, Goldberg A et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1-5.
 100. Bengtsson BA, Edén S, Lönn L, Kvist H, Stokland A, Lindstedt G et al. Treatment of adults with growth hormone (GH) deficiency with recombinant human GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 309-17.
 101. Amato G, Carella C, Fazio S, La Montagna G, Cittadini A, Sabatini D et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1671-6.
 102. Marcus R, Butterfield G, Holloway L, Gilliland L, Baylink DK, Hintz RL et al. Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 519-27.
 103. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S et al. The Australian multicenter trial of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 107-16.
 104. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3069-76.
 105. Luengo M, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994; 49: 1099-102.
 106. Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995; 99: 235-242.
 107. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman A, Josse R et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7.
 108. Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (APD). *Lancet* 1988; 1: 143-6.
 109. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
 110. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
 111. Greenwald M, Brandli D, Spector S, Silverman S, Golde G. Corticosteroid-induced osteoporosis: effects of treatment with slow-release sodium fluoride. *Osteoporos Int* 1992; 2: 303-4.
 112. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempler S, Nguyen T, Stat M et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-52.
 113. Khaw KT, Scragg R, Murphy S. Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1040-4.
 114. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard D. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 1046-9.
 115. Lips P, Wiersinga A, Van Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos JC, Hackeng WHL et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 644-50.
 116. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton G. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990; 112: 29-34.
 117. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
 118. Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 11-3.
 119. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Järvinen M et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343: 1506-13.