

Osteoporosis en la mujer premenopáusica

P. Peris

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Introducción

Se considera que la osteoporosis es una enfermedad propia de las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, en ocasiones este proceso puede presentarse en mujeres jóvenes. Aunque el cuadro clínico es similar, existen unas características peculiares que diferencian la osteoporosis de la mujer joven. En este sentido, las mujeres premenopáusicas tienen con mayor frecuencia una osteoporosis «secundaria» o asociada a otros procesos, entre los que destacan el tratamiento con glucocorticoides, el síndrome de Cushing, la osteogénesis imperfecta y la osteoporosis del embarazo, entre otros; mientras que alrededor del 50% de las pacientes presenta una osteoporosis idiopática, en estos casos la existencia de hipercalcemia y los antecedentes familiares de osteoporosis son frecuentes. Adicionalmente, la edad de las pacientes y la posibilidad de futuros embarazos completan el cuadro diferencial. Todo ello condiciona que el abordaje y la actitud terapéutica en estas pacientes sea distinto de los de la mujer posmenopáusica.

Incidencia

Los estudios que analizan la incidencia de osteoporosis en la población joven, y concretamente en la mujer premenopáusica, son escasos. Sin embargo, si asumimos una distribución de Gauss de la densidad mineral ósea (DMO) en la población general, alrededor de un 0,5% de los adultos jóvenes pueden tener una osteoporosis según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Así, se ha indicado que la prevalencia de osteoporosis densitométrica en la columna lumbar en mujeres jóvenes en nuestra población es del 0,34%; este dato se refiere a mujeres con edades comprendidas entre los 20 y 44 años. La prevalencia en el cuello

del fémur en el mismo grupo de población es del 0,17%; la prevalencia aumenta al 4,3% cuando se incluye a mujeres con edad superior a los 45 años². En otros grupos de población, como en la norteamericana, la prevalencia de osteoporosis en mujeres jóvenes es más baja³, con una incidencia estimada de 4,1 por 100.000 personas/año en individuos jóvenes⁴. Es interesante resaltar que si bien en adultos el desarrollo de osteoporosis es más frecuente en la mujer, en la población joven la incidencia de este proceso es similar en ambos sexos, con una relación mujer:varón de 1,2:1⁴. Además, en este grupo de población el desarrollo de osteoporosis suele asociarse a causas secundarias, y el tratamiento con glucocorticoides es una de las causas más frecuentes⁴.

Aunque los estudios que analizan la incidencia de fracturas en este grupo de población son escasos, la incidencia estimada de fracturas vertebrales en individuos jóvenes (< 35 años) es de 3 × 100.000 personas/año, que asciende a 21 × 100.000 personas/año en la población de 35 a 44 años⁵. En estos individuos, especialmente en los más jóvenes, las fracturas vertebrales con frecuencia son de origen traumático⁵. A pesar de ello, es importante resaltar que la presencia de fracturas en este grupo de población, especialmente las de radio distal, se asocia a una disminución de la masa ósea^{6,7} y que, además, constituye un factor de riesgo para presentar futuras fracturas en la posmenopausia⁸.

Factores determinantes de la masa ósea

Existen varios factores que influyen en la adquisición del «pico» de masa ósea y en su evolución a lo largo de la vida. Así, factores genéticos junto a ambientales, como el ejercicio y la dieta, y factores hormonales son los principales determinantes en la adquisición del pico de masa ósea. Habitualmente, el valor máximo de DMO en la columna lumbar se alcanza entre los 25 y 35 años de edad, y es muy similar en ambos sexos hasta los 40 años^{9,10}. A partir de esta edad, la evolución es diferente ya que el déficit estrogénico influye de forma importante en la pérdida ósea en las mujeres; este déficit se produce de forma gradual, de modo que unos años

Correspondencia: Dra. P. Peris.
Servicio de Reumatología. Hospital Clínic.
Villarroel 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: 224848ppb@comb.es

TABLA 1. Causas de osteoporosis en mujeres premenopáusicas

Etiología	Número de pacientes (%)
Osteoporosis secundaria	23 (44)
Síndrome de Cushing	5
Osteoporosis del embarazo	5
Osteogénesis imperfecta	3
Malabsorción intestinal	2
Osteodistrofia renal + trasplante + glucocorticoides	2
Anorexia nerviosa	1
Hiperparatiroidismo	1
Síndrome de Sheehan	1
Disgenesia gonadal	1
Displasia epifisaria	1
Alcohol + glucocorticoides	1
Osteoporosis idiopática	29 (56)

Adaptada de Peris et al¹⁷.

antes de la menopausia (alrededor de 3 años) en la mujer suele iniciarse un aumento de la pérdida de masa ósea que con frecuencia se asocia a un incremento de los valores de gonadotrofinas séricas, (FSH) y a una disminución del estradiol¹¹⁻¹³.

Varios factores se han relacionado con una disminución de la masa ósea en la mujer premenopáusica adulta. Así, un índice de masa corporal bajo durante la menarquia se ha asociado a una disminución de la masa ósea en mujeres adultas de 40-45 años¹⁴, mientras que el bajo peso, una edad de menarquia superior a los 15 años y la inactividad física durante la adolescencia son factores que se han asociado a una disminución de la masa ósea en mujeres jóvenes de menos de 35 años¹⁵. Debe recordarse que la adolescencia es un período crítico en el crecimiento y la adquisición de la masa ósea, ya que aproximadamente el 86% del pico de masa ósea se alcanza antes de los 14 años o bien a los 2 años de la menarquia¹⁶. Por ello, la exposición a factores deletéreos o la presencia de enfermedades que puedan afectar al metabolismo óseo durante este período podrán influir en gran medida en la masa ósea en la edad adulta.

Causas de osteoporosis en la mujer premenopáusica

Osteoporosis secundaria

En la mujer joven, la presencia de uno o más factores asociados al desarrollo de osteoporosis es frecuente. Así, se ha descrito que alrededor del 50% de las pacientes presentan enfermedades o fármacos relacionados con el desarrollo de esta patología ósea^{17,18}. Entre las causas más frecuentes de osteoporosis en individuos jóvenes destaca el tratamiento prolongado con glucocorticoides⁴. Un estudio reciente que analiza las causas más frecuentes de osteoporosis en mujeres premenopáusicas señala

que el síndrome de Cushing, la osteoporosis asociada al embarazo y la osteogénesis imperfecta son algunas de las causas de osteoporosis secundaria más frecuentes en este grupo de población; además, indican que la osteoporosis idiopática es muy frecuente en este grupo de pacientes, en donde el antecedente de osteoporosis familiar o bien la presencia de hipercalcemia son hallazgos habituales (tabla 1)¹⁷. Existen otros procesos que también han sido implicados en el desarrollo de osteoporosis en estas pacientes, entre los que destacan: la malabsorción intestinal, enfermedades endocrinas (hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipopituitarismo), la anorexia nerviosa, las enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoidea, la mastocitosis sistémica, y ciertos fármacos (anticonvulsivos, heparina)¹⁷⁻²¹. En los últimos años también se ha incluido en este grupo la osteoporosis de los pacientes sometidos a un trasplante de órgano²². Asimismo, en la perimenopausia la presencia de osteoporosis también suele asociarse a una causa secundaria en el 50% de los casos; el déficit estrogénico, el tratamiento con glucocorticoides, el hipertiroidismo y el tratamiento anticonvulsivo son algunas de las causas más frecuentes de osteoporosis en este grupo de población¹⁸.

Como se ha comentado previamente, el tratamiento crónico con glucocorticoides es una de las causas más frecuentes de osteoporosis secundaria. La mayoría de los estudios que analizan el impacto de los glucocorticoides en el tejido óseo coinciden en demostrar que todos los pacientes, jóvenes y ancianos, varones y mujeres, son susceptibles al efecto de los glucocorticoides sobre la masa ósea^{23,24}. Así, aunque las mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo para presentar fracturas, los individuos jóvenes también pueden perder masa ósea de forma acelerada. De hecho, entre un 18-22% de mujeres jóvenes premenopáusicas que siguen tratamiento prolongado con dosis altas de prednisona desarrollan una osteoporosis^{25,26}. Se desconoce claramente la dosis a partir de la cual los glucocorticoides afectan al tejido óseo, pero parece que dosis de 5 mg/día de prednisona o superiores ya inducen, en la mayoría de los individuos, una pérdida de masa ósea, más intensa durante los primeros meses de tratamiento²⁴. Los corticoides inhalados también han mostrado un efecto deletéreo sobre la masa ósea; aunque su efecto en la mujer premenopáusica es controvertido. Así, mientras Israel et al²⁷ observaron una pérdida de masa ósea en mujeres premenopáusicas que seguían dicho tratamiento, Fujita et al²⁸ no confirmaron estos resultados.

Osteoporosis idiopática

Existen pocos estudios que analicen la osteoporosis idiopática en la mujer. En líneas generales, se considera que esta enfermedad tiene una incidencia si-

milar en ambos sexos⁴. Aunque se desconoce la causa exacta de esta entidad, es probable que se trate de un proceso heterogéneo en cuanto a sus mecanismos etiopatogénicos. Así, algunos pacientes presentan antecedentes familiares de osteoporosis¹⁷, mientras que en otros se ha descrito la existencia de una hipercalciuria asociada; esta última oscila alrededor del 40-50% de los casos, y con relativa frecuencia se asocia a litiasis renal^{17,29}. De hecho, tanto la litiasis renal recidivante como la hipercalciuria idiopática se han asociado con una pérdida de la masa ósea³⁰⁻³³, y aunque la causa de esta pérdida no está totalmente aclarada, se supone que el balance negativo de calcio, y posiblemente el aumento de los valores de 1-25-dihidroxivitamina D, que se han observado en algunos pacientes, podrían favorecer la pérdida ósea mediante un incremento de la resorción ósea³⁴⁻³⁶.

La elevada frecuencia de antecedentes familiares de osteoporosis que se observa en estos pacientes confirma la relevancia que los factores genéticos tienen en la adquisición del pico de masa ósea. De hecho, la historia familiar de fracturas por insuficiencia es un conocido factor de riesgo relacionado con la presencia de osteoporosis^{1,37,38}. En este sentido, un estudio previo evidenció que alrededor del 50% de las hijas de mujeres adultas con osteoporosis tenían una osteopenia³⁹. Estos hallazgos coinciden con los aportados por Cohen-Solal et al⁴⁰ en varones con osteoporosis idiopática, en los que observan una disminución de la masa ósea en los familiares de primer grado, y con la reciente asociación del polimorfismo del gen del COL1A1 en algunos de estos pacientes^{41,42}, aunque este último hallazgo no se ha confirmado en otras poblaciones⁴³.

Si bien no existen unas características específicas que identifiquen a las pacientes con osteoporosis idiopática, estas mujeres suelen tener un menor índice de masa corporal y una mayor escala Z en el cuello del fémur que las mujeres con osteoporosis secundaria¹⁷. Algunos autores atribuyen este hallazgo a una afectación predominante del hueso trabecular en la osteoporosis idiopática⁴⁴. Por otro lado, el índice de masa corporal es un conocido factor de riesgo en relación con el desarrollo de osteoporosis y fracturas. De hecho, este parámetro se asocia a los valores de masa ósea en las mujeres premenopáusicas, y valores inferiores a 19 kg/m² en el índice de masa corporal se consideran un factor de riesgo de osteoporosis³⁷.

Diagnóstico

La definición de osteoporosis indica que se trata de un desorden esquelético que cursa con una disminución de la resistencia ósea (reflejo de la calidad y de la DMO) que predispone a presentar fracturas¹⁸, y su diagnóstico se basa principalmente en

la detección de una masa ósea baja asociada o no al desarrollo de fracturas. Es por todos conocido que en 1994 se establecieron unos criterios de diagnóstico, los criterios de la OMS válidos para las mujeres caucásicas posmenopáusicas⁴⁵. Sin embargo, la utilización de estos criterios en la población joven no está aclarada. A pesar de ello, la mayoría de los estudios incluyen este valor como criterio diagnóstico de osteoporosis en este grupo de población. Se ha sugerido que, dada la edad de los pacientes, un valor de escala Z < -1 asociado a la presencia de fracturas por fragilidad podría considerarse indicativo de una osteoporosis¹⁷. Sean o no válidas estas sugerencias, no hay normas establecidas, y es probable que el criterio actual (escala T < -2,5) sea adecuado.

Una vez realizado el diagnóstico de osteoporosis se deberá realizar un estudio minucioso para descartar una osteoporosis secundaria que inicialmente incluya: hemograma, sideremia, ionograma, proteínas, función hepática y renal, y calcio en orina de 24 h. También es aconsejable determinar en todos los casos los valores de estradiol y gonadotrofinas y la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D. Se valorarán otras determinaciones hormonales, como hormona paratiroidea, hormonas tiroideas, prolactina, IGF-I o cortisol en orina, así como la determinación de los anticuerpos antigliadina y antiendomiso (si se sospecha una enfermedad celíaca). El diagnóstico de osteoporosis idiopática se establecerá sólo cuando se hayan excluido otras causas secundarias.

En las pacientes con osteoporosis idiopática e hipercalciuria, se deberán descartar otras enfermedades que induzcan un aumento de la excreción urinaria de calcio, especialmente la enfermedad de Cushing, el hipertiroidismo y el hiperparatiroidismo. Además de la cuantificación de la excreción urinaria de calcio, es aconsejable la determinación de sodio, potasio, oxalato y citrato, con el fin de evaluar la influencia de la dieta en la hipercalciuria. La determinación de marcadores bioquímicos del remodelado óseo puede aportar información adicional sobre el recambio óseo en estas pacientes y sobre la respuesta al tratamiento.

Tratamiento

Es aconsejable una serie de normas básicas en todas las pacientes, que deben incluir un estilo de vida que comporte ejercicio físico y una ingesta adecuada de calcio⁴⁶, además de evitar el consumo de tabaco y alcohol.

Existen muy pocos estudios sobre el tratamiento farmacológico en este grupo de población, que dependerá de la etiología de la osteoporosis. Así, se valorará el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) o anovulatorios en las pacientes que presentan alteraciones menstruales, siempre que no

esté contraindicado. Este hecho es especialmente frecuente en la anorexia nerviosa en donde, además del tratamiento estrogénico^{20,47,48}, también se han ensayado otros tratamientos, como la dihidroepiandrosterona que se han mostrado igualmente efectivos en la prevención de la pérdida de masa ósea⁴⁹. Sin embargo, en esta entidad la recuperación del peso corporal es uno de los factores más importantes en relación con el incremento de la DMO²⁰.

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el raloxifeno, no deben utilizarse en la mujer premenopáusica para el tratamiento de la osteoporosis; sólo pueden indicarse en mujeres jóvenes menopáusicas. Un estudio realizado en mujeres jóvenes con amenorrea secundaria a tratamiento con análogos de las gonadotrofinas evidenció que el tratamiento con raloxifeno prevenía la pérdida ósea en estas mujeres⁵⁰.

En pacientes con osteoporosis idiopática asociada a hipercalcemia se recomendará una restricción del sodio de la dieta con el fin de disminuir la excreción de calcio en la orina⁵¹. En estas pacientes se debe evitar la reducción de la ingesta de calcio en la dieta, para evitar un balance negativo de calcio³⁶. De hecho, se ha descrito que la ingesta baja de calcio (< 500 mg/día) puede aumentar el riesgo de presentar litiasis renal, en individuos sin historia previa de litiasis⁵², y estudios recientes indican que la ingesta de 1.200 mg de calcio al día mediante la dieta, junto a una restricción del sodio y de las proteínas de origen animal, disminuye la calciuria y previene nuevos episodios de litiasis en pacientes con litiasis hipercalcémica⁵³. Los diuréticos tiazídicos, la clortalidona, la indapamida y el amiloride son anticalciúricos. De hecho, las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio alrededor de un 50% y aumentan la reabsorción tubular de calcio⁵⁴, aunque en la hipercalcemia absorptiva su efecto disminuye con el tiempo⁵⁵. Su utilización en pacientes con osteoporosis asociada a hipercalcemia se ha relacionado con un aumento de la DMO y una disminución de la calciuria^{55,56}. Además, el uso prolongado de este fármaco se ha asociado con un aumento de la DMO y con una reducción del riesgo de fractura de fémur en población de edad avanzada⁵⁸⁻⁶¹.

También se ha propuesto el tratamiento con somatotropina (GH) o IGF-I, aunque con resultados controvertidos, ya que mientras algunos autores demuestran un aumento de masa ósea⁶², otros no confirman estos resultados^{63,64}, y un estudio multicéntrico en adultos con deficiencia de GH no evidencia variaciones en la masa ósea tras un año de tratamiento⁶⁵. Estas discrepancias podrían estar relacionadas con la duración y las dosis utilizadas. Aunque también se ha indicado que la respuesta al tratamiento con GH puede depender de la edad y del sexo del paciente, los pacientes más jóvenes y

los varones son los que obtienen la mejor respuesta con esta terapia⁶⁶.

El tratamiento de la osteoporosis secundaria a otras enfermedades y/o fármacos debe abordarse dependiendo de la causa asociada. Así, el tratamiento de la propia enfermedad puede asociarse a un marcado aumento de la masa ósea en algunos pacientes. Este hecho es especialmente frecuente en los pacientes con síndrome de Cushing, en los que se ha descrito un aumento de la masa ósea superior al 15% al año de la intervención⁶⁷, y también en pacientes con hiperparatiroidismo primario e hipertiroidismo^{68,69}. Del mismo modo, las mujeres con osteoporosis asociada al embarazo presentan un aumento espontáneo y progresivo de la masa ósea tras el embarazo⁷⁰. Sin embargo, a pesar de este aumento, los valores de masa ósea no alcanzan los valores normales, por lo que algunos autores sugieren que estas pacientes probablemente tienen una masa ósea baja antes del embarazo⁷¹. Aunque se desconoce el tratamiento de este proceso, es aconsejable una ingesta correcta de calcio y vitamina D durante el embarazo y se desaconseja la lactancia (debido a la pérdida ósea que se produce durante este período); no se contraindican nuevos embarazos⁷².

Existen varias opciones en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea. Así, el tratamiento con bisfosfonatos, como etidronato⁷³, alendronato⁷⁴ y risedronato⁷⁵, se ha mostrado efectivo en la prevención de la pérdida de masa ósea y en la disminución de fracturas vertebrales en estas pacientes. Sin embargo, debe recordarse que el número de mujeres premenopáusicas que se incluye en estos estudios es muy pequeño, por lo que la información sobre el tratamiento y la prevención de la osteoporosis con glucocorticoides y bisfosfonatos en este grupo concreto de pacientes es escasa. A pesar de ello, se recomienda iniciar tratamiento antirresortivo en pacientes de riesgo, con dosis de 5 mg/día de alendronato o bien de 5 mg/día de risedronato⁷⁶. La calcitonina se considera un agente de segunda línea en estas enfermedades, y puede utilizarse en las pacientes que presenten contraindicaciones o que no toleren los bisfosfonatos^{76,77}.

En otros procesos, como en la osteogénesis imperfecta, especialmente en las formas graves asociadas a múltiples fracturas, el tratamiento con bisfosfonatos, concretamente con pamidronato EV, se ha asociado a un aumento de la masa ósea y a una disminución de las fracturas, con resultados similares en pacientes con osteoporosis juvenil^{78,79}. Sin embargo, el efecto a largo plazo de los bisfosfonatos en el tejido óseo no está totalmente aclarado. Así, recientemente se ha indicado el desarrollo de un caso de osteopetrosis en un niño tratado con dosis altas de pamidronato⁸⁰, y resultados preliminares apuntan hacia un retardo en la consolidación de las fracturas en niños con osteogénesis imperfecta

que siguen tratamiento con este fármaco⁸¹. Es probable que la dosis acumulada de estos preparados deba controlarse en este grupo de población, así como su efecto sobre el remodelado óseo⁸². En individuos adultos con osteogénesis imperfecta también se ha observado un aumento de la masa ósea y una disminución de las fracturas tras tratamiento con bisfosfonatos, en este caso con neridronato EV⁸³. Los temas principales a tener en cuenta al utilizar este tipo de tratamiento en población joven premenopáusica son su efecto sobre la consolidación de las fracturas y la teratogenicidad. Debido a que se ha observado un retardo de la mineralización ósea en pacientes con osteogénesis imperfecta a los que se les ha realizado osteotomías correctoras, algunos facultativos aconsejan retirar el tratamiento con bisfosfonatos 6 meses antes de la intervención y no introducirlo hasta que se haya formado el calo de fractura⁸². Se desconoce si el depósito de bisfosfonatos en el tejido óseo de mujeres jóvenes puede causar efectos teratogénos tras su movilización ósea. Sin embargo, hasta la fecha no se han descrito anomalías congénitas en los niños de casos aislados de mujeres que han sido tratadas con alendronato⁸².

Por todo ello, la Sociedad Canadiense de Metabolismo Mineral⁸⁴ señala que el tratamiento de la osteoporosis en la mujer premenopáusica debe abordarse con cautela, e indica la utilización de bisfosfonatos en la osteoporosis secundaria, especialmente en la osteoporosis por glucocorticoides, y también en otros casos aislados de osteoporosis (probablemente en aquellos en los que las pacientes presentan una disminución de la masa ósea asociada al desarrollo de fracturas). Además contraindican la utilización de estos preparados durante el embarazo. Asimismo, sugieren que la calcitonina puede ser un fármaco útil en este grupo de población debido a su seguridad, aunque indican la falta de estudios que confirmen la utilidad de este fármaco en este grupo de población⁸⁴. De hecho, el tratamiento con calcitonina por vía nasal a dosis de 100 UI/día se ha mostrado insuficiente en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes⁸⁵. Por último, se debe recordar que el empleo de teriparatida (PTH intermitente) podría ser una opción terapéutica en este grupo de población, aunque son precisos estudios que confirmen esta hipótesis.

Bibliografía

1. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
2. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
3. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
4. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton III LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-5.
5. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinical diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
6. Wigderowitz CA, Cunningham T, Rowley DI, Mole PA, Patterson CR. Peripheral bone mineral density in patients with distal radial fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:423-5.
7. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:143-8.
8. Fiorano-Charlier C, Ostertag A, Aquino JP, De Vernejoul MC, Baudoin C. Reduced bone mineral density in postmenopausal women self-reporting premenopausal wrist fractures. *Bone* 2002;31:102-6.
9. Del Río Barquero L, Romera Bauzes M, Pavía Segura J, et al. Bone mineral density in two different socio-economic population groups. *Bone Miner* 1992;18:159-68.
10. Riggs BL, Wahner HW, Dunn WL, Mazzeo RB, Offord KP, Melton LJ. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging. *J Clin Invest* 1981;67:328-35.
11. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-73.
12. Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Finkelstein JS, Cauley JA, Neer RM, et al. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. *Osteoporos Int* 2003;14:191-7.
13. Chapurlat RD, Garnero P, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Claustat B, Delmas PD. Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women: evidence for bone loss in perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2000;11:493-8.
14. Blum M, Harris SS, Must A, Phillips SM, Rand WM, Dawson-Hughes B. Weight and body mass index at menarche are associated with premenopausal bone mass. *Osteoporos Int* 2001;12:588-94.
15. Hawker GA, Jamal SA, Ridout R, Chase C. A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 2002;13:400-6.
16. Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporos Int* 1996;6:141-8.
17. Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Álvarez L, Pons F, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:64-70.
18. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
19. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu N. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
20. Ginspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med* 2000;133:790-4.
21. Sinigaglia L, Neverti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582-9.
22. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001;12:484-92.

23. Lukert BP. Glucocorticoid and drug-induced osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1986; p. 278-82.
24. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
25. Pons F, Peris P, Gunañabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742-6.
26. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, Zucchi F, Ghiringhella D, Gallazzi M. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280-4.
27. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001;345:941-7.
28. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J, Nagasaka Y, Nakano N, Morimoto Y, et al. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res* 2001;16:782-7.
29. Peris P, Gunañabens 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.
30. Pietschmann F, Breslau NA, Pak CYC. Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 1992;7:1383-8.
31. Zanchetta JR, Rodríguez G, Negri AL, del Valle E, Spivacow FR. Bone mineral density in patients with hypercalciuric nephrolithiasis. *Nephron* 1996;73:557-60.
32. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994;9:1525-32.
33. Freundlich M, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and their asymptomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1396-401.
34. Zerwekh JE, Sakhae K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CYC. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. *Osteoporos Int* 1992;2:128-34.
35. Pak CYC. Pathogenesis of hypercalciuria. En: Peck WA, editor. *Bone and mineral research*. London: Elsevier, 1986; p. 303-29.
36. Coe FL, Favus MJ, Crockett T, 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.
37. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:259-64.
38. Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 1998;8:557-62.
39. Danielson ME, Cauley JA, Baker CE, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, et al. Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *J Bone Miner Res* 1999;14:102-10.
40. Cohen-Solal ME, Baudoin C, Omouri M, Kuntz D, De Vernejoul MC. Bone mass in middle-aged osteoporotic men and their relatives: familial effect. *J Bone Miner Res* 1998;13:1909-14.
41. Peris P, Álvarez L, Oriola J, Gunañabens N, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, et al. Collagen type I α 1 gene polymorphism in idiopathic osteoporosis in men. *Rheumatology* 2000;39:1222-5.
42. Álvarez L, Oriola J, Jo J, Ferró T, Pons F, Peris P, et al. Collagen type I α 1 gene Sp1 polymorphism in premenopausal women with primary osteoporosis: improved detection of Sp1 binding site polymorphism in the collagen type 1 gene. *Clin Chem* 1999;45:904-6.
43. Hustmyer FG, Liu G, Johnston CC, Christian J, Peacock M. Polymorphism at Sp1 binding site of COL1A1 and bone mineral density in premenopausal female twins and elderly fracture patients. *Osteoporos Int* 1999;9:346-50.
44. Evans SF, Davie MW. Vertebral fractures and bone mineral density in idiopathic, secondary and corticosteroid associated osteoporosis in men. *Ann Rheum Dis* 2000;59:269-75.
45. World Health Organization Study Group: Osteoporosis. In *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*, WHO Technical report series 843. Geneva: WHO, 1994; p. 2-25.
46. Uusi-Rasi K, Sievänen H, Pasanen M, Oja P, Vuori I. Association of physical activity and calcium intake with the maintenance of bone mass in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:211-7.
47. Maugars YM, Berthelot JM, Forestier R, Mammari N, Lalande S, Venisse JL, et al. Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 1996;135:591-7.
48. Seeman E, Szmukler GI, Formica C, Tslamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res* 1992;7:1467-74.
49. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Goodman E, Becker KA, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4935-41.
50. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano A, Nappi C, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4476-81.
51. 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.
52. 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.
53. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggione U, et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:84.
54. Lemman J. Pathogenesis of idiopathic hypercalciuria and nephrolithiasis. En: Coe FL, Favus MJ, editors. *Disorders of bone and mineral metabolism*. New York: Raven Press, 1992; p. 685-706.
55. Preminger GM, Pak CYC. Eventual attenuation of hypocalciuric response to hydrochlorothiazide in absorptive hypercalciuria. *J Urology* 1987;137:1104-9.
56. 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.
57. Peris P, Gunañabens N, Monegal A, Álvarez L, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis asociada a hipercalciuria. Efecto del tratamiento con hidroclorotiazidas o etidronato cíclico. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:408-12.
58. 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.
59. 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.
60. LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990;322:286-90.
61. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994;139:1107-15.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Johannsson G, Bjarnason R, Brannert M, Carlsson LMS, Degerblad M, Manhem P, et al. The individual responsiveness to growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults is dependent on the level of GH-binding protein, body mass index, age, and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1575-81.
67. Hermus ADR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep F, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2859-65.
68. Siddiqi A, Burring JM, Noonana K, James I, Wood DF, Price CP, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Grave's disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:753-9.
69. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
70. Phillips AJ, Ostlere, Smith R. Pregnancy-associated osteoporosis: does the skeleton recover? *Osteoporos Int* 2000;11:449-54.
71. Peris P, Gunañabens N, Monegal A, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Ros I, et al. Pregnancy associated osteoporosis: the familial effect. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:697-700.
72. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996;6:345-54.
73. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Jücker, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
74. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey R, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
75. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
76. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
77. 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.
78. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanque G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.
79. Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997;76:266-83.
80. Whyte MP, Wenkert D, Clements JL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
81. Munns CFJ, Rauch F, Zeitlin L, Glorieux FH. Delayed fracture and osteotomy healing in pediatric osteogenesis imperfecta patients receiving pamidronate. *J Bone Miner Res* 2003;18(Suppl 2):S33.
82. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349:423-6.
83. Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, Braga V, Rossini M, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003;18:126-30.
84. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):S1-34.
85. Arnala I, Saastamoinene J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996;18:629-32.