

TEMAS DE REVISION

Etiopatogenia de la Osteoporosis

César Ugarte Escobar*

RESUMEN

La osteoporosis representa un grupo heterogéneo de condiciones en el que variados mecanismos patogénicos están asociados con estados de recambio óseo bajo, normal o incrementado. La remodelación ósea es un proceso complejo que involucra una serie de funciones celulares, orientadas a coordinar la resorción y formación de nuevo hueso. Estas funciones celulares, orientadas a coordinar la resorción y formación (unos dos millones de unidades), donde una serie de factores regulan el metabolismo óseo actuando sobre los osteoclastos responsables de la resorción ósea y los osteoblastos de la formación.

Los reguladores son sistémicos y locales; aumentan la formación los ejercicios, hormona tiroidea durante el crecimiento, insulina, hormona de crecimiento, andrógenos; disminuyen la formación, el exceso de glucocorticoides, la inmovilización, enfermedades inflamatorias crónicas. Aumentando la resorción los glucocorticoides en exceso, la hormona tiroidea en exceso, prostaglandinas (PG), interleukina (IL1), factor de necrosis tumoral; disminuyendo la resorción se encuentran los estrógenos, calcitonina, andrógenos, niveles altos de calcio. La alteración de estos factores hace que se rompa el equilibrio que debe existir entre la resorción y formación.

SUMMARY

The osteoporosis is a disorder of bone metabolism characterized by a reduction in the mass bone and represent a heterogeneous group of conditions in which many pathogenic mechanisms are associated with bone recharge. Is the most common of the metabolic bone diseases. The remodeling of bone is a complex process which depending many cellular functions. This functions depending of the remodeling units, responsible of the activation the osteoclasts (responsible bone resorption) and osteoblasts (responsible bone formation) and osteoblasts (involved in formation). The remodeling of bone is a continuous process, any alteration in the rates of formation and resorption can cause a decrease in bone mass. This article review the facts that accelerated bone loss.

* Profesor Principal Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
Servicio de Reumatología - Hospital Nacional «Eduardo Rebagliati Martínez»

INTRODUCCION

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por tener masa ósea disminuida y deterioro de su microestructura lo cual lleva a un incremento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. (1)

FISIOLOGIA OSEA

El sistema óseo tiene triple rol en la fisiología, 1) Es el mayor órgano en la homeostasis del calcio y es un depósito importante para el fósforo, magnesio, potasio y bicarbonato; 2) sirve de soporte para la locomoción y de protección para los órganos internos; 3) el hueso es el sitio más importante de la hematopoyesis en el adulto. (2)

REMODELACION OSEA

Una vez terminado el modelado óseo, proceso que determina la arquitectura y estructura del hueso, el esqueleto continúa con remodelado o recambio. El proceso de remodelación ósea incluye a la resorción y formación ósea. Estos dos eventos es realizado por células especializadas, los osteoclastos (resorción), osteoblastos (formación) estrechamente relacionados en tiempo y espacio (3,4). Estas funciones se mantienen gracias a las unidades de remodelación que se encuentran en todo el esqueleto (unos 2 millones de unidades) (5); donde se produce la resorción ósea en 7-15 días y la formación en 2-3 meses, estas son influenciados por factores sistémicos y locales.

FACTORES LOCALES Y SISTEMICOS QUE INFLUYEN EN EL METABOLISMO OSEO (6)

1. Factores que aumentan la formación ósea
 - 1.1 Ejercicios soportando peso y usando músculos
 - 1.2 Hormona tiroidea (durante el crecimiento)
 - 1.3 Hormona de crecimiento
 - 1.4 Insulina, IGF-1, FGF factor de crecimiento de fibroblastos, PDGF factor de crecimiento derivado de plaquetas.
 - 1.5 Andrógenos
 - 1.6 Fluoruros
2. Factores que disminuyen la formación ósea
 - 2.1 Exceso de glucocorticoides
 - 2.2 Inmovilización
 - 2.3 Enfermedades inflamatorias crónicas
 - 2.4 Malnutrición
3. Factores que aumentan la resorción ósea
 - 3.1 Hormona paratiroidea

- 3.2 Exceso de glucocorticoides
- 3.3 Exceso de hormona tiroidea
- 3.4 Factores derivados de tumores con actividad osteoclástica
- 3.5 Prostaglandinas
- 3.6 Interleukina 1, Factor de Necrosis tumoral (procesos inflamatorios crónicos), factor estimulante de colonias.

4. Factores que disminuyen la resorción ósea
 - 4.1 Estrógenos
 - 4.2 Andrógenos
 - 4.3 Calcitonina
 - 4.4 Difosfonatos
 - 4.5 Niveles Altos de Ca o P en el fluido extracelular

En la formación podría también existir influencias estacionales, en el invierno aumentaría la pérdida de masa ósea que es modificada por la administración de VIT. D (7).

Figura 1. Regulación hormonal del remodelado óseo
PTH hormona paratiroidea, 1,25 (OH)₂D₃ calcitriol

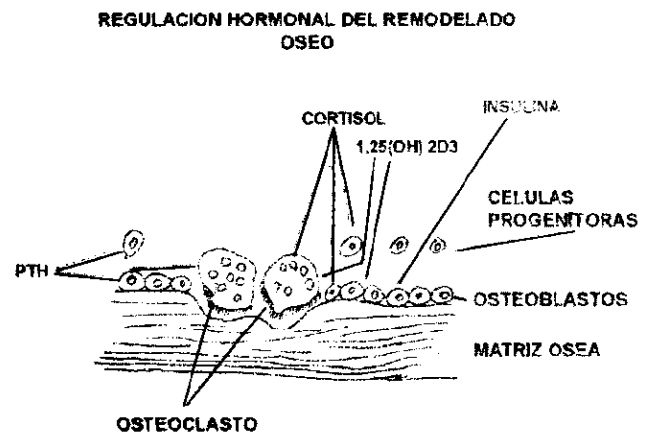
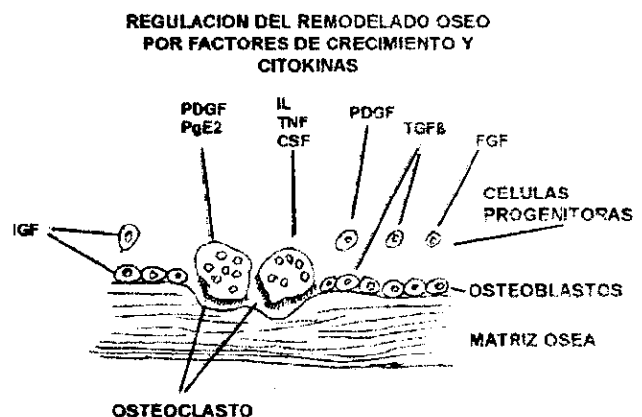


Figura 2. IGF factor de crecimiento semejante a la insulina, PDGF factor de crecimiento derivado de plaquetas, TGFβ factor de crecimiento transformador β, FGF factor de crecimiento de fibroblastos, CSF factor estimulante de colonias, IGF factor de crecimiento semejante a insulina



El tejido óseo contiene células específicas como los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos. La médula ósea en contacto con el endostio contiene otras células que modulan la función de los osteoclastos y osteoblastos, así como los fibroblastos, monocitos y linfocitos (Rodan GA Bone 92).

Osteoblastos, derivan de las células mesenquimales y finalmente se diferencian transformándose en osteocitos, están activamente involucrados en la formación de hueso, son las responsables de la síntesis de proteínas, cuando están maduras tienen una forma cuboidal, un núcleo excéntrico y un retículo endoplasmático y aparato de Golgi bien desarrollado, son los responsables de la síntesis de las proteínas de la matriz ósea, así como el colágeno tipo I, la proteína Gla (osteocalcín), osteonectina, proteína fosforilada y trombospondin (8,9,10,11). Aunque la función exacta de las proteínas no se conocen, su síntesis está regulada por la PTH y la 1,25 (OH)₂D, Lian y col. (1985) sugieren que probablemente intervengan en la quimiotaxis y adherencia celular; en su membrana se encuentra fosfatasa alcalina que probablemente juega un rol muy importante en la mineralización del hueso, el proceso de precipitación mineral aún permanece sin aclarar. También son responsables de la producción de factores de crecimiento así como el factor de crecimiento transformador β 1,2 y 3 (TFG- β), proteínas morfogénicas del hueso, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factores de crecimiento parecidos a la insulina (12), factores de crecimiento de fibroblastos ácido y básico. Los osteoblastos pueden ser necesarios para que la resorción ósea pueda ocurrir por contacto con las células precursoras de los osteoclastos o por producción de mediadores solubles. La regulación hormonal de la resorción ósea es por mecanismos mediados por los osteoblastos. (13)

La función de los osteoblastos está regulado por la PTH y la 1,25 (OH)₂D₃, la PTH muestra un transporte por iones y aminoácidos, estimula al AMPc, regula la síntesis de colágeno I, y se une a un receptor específico (14), la 1,24 (OH)₂D₃ estimula la síntesis de fosfatasa alcalina, la producción de proteínas óseas específicas, las respuestas biológicas pueden ser mediados por más de un camino, a) por medio de un receptor de membrana (vía no genómica), luego activa los canales dependientes de la Ca²⁺ que lleva a un incremento de Ca²⁺ intracelular (15) y finalmente la respuesta biológica, b) por medio un receptor nuclear (vía genómica) y activa al gen para la síntesis de proteínas dependientes de 1,25 (OH)₂D₃, a nivel de gen también puede actuar deprimiéndolo. (16)

Osteoclastos, provienen de precursores hematopoyéticos, de estos precursores se pueden formar los monocitos o granulocitos frente a factores de crecimiento específicos; estos precursores pluripotenciales forman células multinucleadas de 10 a 20 núcleos, que se encuentran en los sistemas de Havers y en el endostio de los huesos trabeculares. La zona entre el osteoclasto y la parte mineralizada del hueso forma la zona de sello la cual es rica en proteínas contráctiles así como la actina. En esta zona sellada, los osteoclastos atacarán a los componentes de la matriz ósea así como la osepontina por medio de una α v β integrin este receptor no solamente sella sino está involucrado en la transferencia de los signos intracelulares (17). Estas células multinucleadas se polarizan, los iones de hidrógeno son generados en las células por la anhidrasa carbónica tipo II; el borde en contacto con el hueso es rugoso, en este borde rugoso se liberan iones hidrógeno por medio de una ATPasa que actúa como una bomba de protones y acidifica el hueso, las proteínas ácidas degradan los componentes de la matriz ósea (18). La resorción ósea se produce en la laguna de Howship la que está localizada entre el osteoclasto y el hueso. Los macrófagos pueden intervenir directamente en la resorción ósea fagocitando los detritus y en forma indirecta por la producción de citocinas (IL-1, IL-6, IL-11) que modulan la diferenciación y función de los osteoclastos (19,20,21,22). Los osteoclastos requieren la intervención de los osteocitos para cumplir con su función de resorción (25), localmente esta función está controlada por medio de la IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento transformador β (TFG- β) y las hormonas estrógenos, PTH, 1-25 dihidroxicalciferol estas dos últimas actuarían en presencia de osteoblastos, en cultivo puro de osteoclastos la PTH y 1-25 dihidroxicalciferol no estimulan la resorción ósea, para hacerlo requieren la presencia de osteoblastos (24). La actividad osteoclástica aumentada se encuentra en enfermedades tales como la osteoporosis, enf. de Paget, enfermedad maligna en hueso. Para inhibir la actividad osteoclástica en estas enfermedades se usan bisfosfonatos, calcitonina, nitrato de galio, estrógenos y plicamicina. (25)

Después del cierre del cartílago de crecimiento que ocurre más o menos a los 20a, la ganancia de masa ósea continúa en el adulto joven hasta los 30-40 a, conocida como masa ósea pico, cuya magnitud está determinada genéticamente y puede ser modificada por los ejercicios, ingesta de calcio; el uso de los anticonceptivos a probado un beneficio posterior independiente, aunque la

diferencia que podría existir entre las que usan y no usan los anticonceptivos orales serían mediadas por otros factores (26,27), en las dosis bajas que se están usando en los anticonceptivos no tendrían efectos beneficiosos en la menopausia.

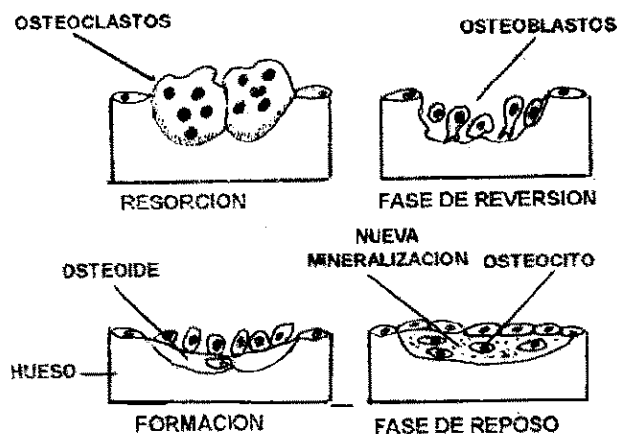
Después de la 4ª década de la vida hay una pérdida de masa ósea, mayor en las mujeres, durante la menopausia ésta pérdida es mayor. Cuando la pérdida de masa ósea se incrementa más allá de lo esperado para su edad más de dos desviaciones estándar se habla de osteoporosis.

Existen dos tipos de tejido óseo, cortical (compacto) representa el 80% de la masa ósea, se encuentra en el cráneo y los huesos largos y su función mecánica es de resistencia y trabecular que representa el 20% de la masa esquelética, se encuentra en las vértebras, costillas, pelvis, extremos de huesos largos, su función es de soporte (Riggs 1991).

El recambio óseo es ocho veces más en el hueso trabecular que en el hueso cortical, por lo que las vértebras son los puntos principales de pérdida ósea (Rodan, Bone 1992). La resorción puede durar hasta tres semanas, mientras que la fase de formación 3 a 4 meses, en esta etapa se forma la matriz ósea que en más del 90% está compuesto por colágeno tipo I.

La disminución de la masa ósea es el resultado de una de las combinaciones entre resorción y formación: (1) la resorción es normal pero la formación está disminuida, (2) la formación es normal pero la resorción está aumentada, (3) ambas, resorción y formación están aumentadas pero el incremento de la resorción es mayor, (4) ambas, resorción y formación, están disminuidas pero la formación es la más afectada, (5) la resorción está aumentada y la formación disminuida. Este último produce una rápida pérdida de masa ósea.

Figura 3. Remodelación ósea



CLASIFICACION DE LA OSTEOPOROSIS

1. Osteoporosis primaria
 - 1.1 Osteoporosis Juvenil
 - 1.2 Osteoporosis involutiva
 - 1.2.1 Osteoporosis tipo I (postmenopáusica)
 - 1.2.2 Osteoporosis tipo II (senil)
1. Osteoporosis secundaria
 - 1.1 Desórdenes endocrinos
 - 1.2 Reemplazo de médula, tumores y enfermedades por depósito
 - 1.3 Drogas
 - 1.4 Enfermedad crónica
 - 1.5 Estados de deficiencia
 - 1.6 Errores metabólicos congénitos

OSTEOPOROSIS TIPO I.

Se presenta sobre todo entre los 55 y 70 años, a predominio de las mujeres en una relación de 6/1, predomina la pérdida de hueso trabecular, constituyendo las fracturas vertebrales y la de Colles su característica principal (28). Durante la menopausia la disminución de estrógenos (29,30) y de la absorción de calcio favorecen el aumento de la paratohormona y se incrementa la resorción por activación de los osteoclastos, aunque este hecho es aún controversial, no se ha demostrado en forma convincente la elevación de PTH (31,32). Los dos primeros años de la menopausia se produce un déficit del calcio de aproximadamente 120 mg/d, y esta pérdida disminuye a 40-50 mg/día durante 7 años después de la menopausia. (33)

Los estrógenos actuarían sobre el hueso por intermedio de mediadores así como la calcitonina, el efecto directo de los estrógenos en hueso aún no ha sido demostrado, *in vitro* se ha observado secreción de calcitonina estimulado por 17-beta estradiol de manera rápida, directa y específica dependiendo de la dosis. (34)

La importancia fisiológica de la calcitonina aún no es bien conocida, existen reportes que sugieren que la osteoporosis es el resultado de una deficiencia absoluta de calcitonina (35,36) o por reservas de hormonas bajas (37) o por falla en la reserva en las fases tempranas de la menopausia. (38,39)

En la osteoporosis postmenopáusica existe controversia sobre los niveles de 1,25 (OH)₂D₃ y su rol en la patogenia mientras Riggs y colaboradores opinan que existe una disminución otros como Falch o Christiansen no encuentran diferencias entre las osteoporóticas y sus controles de la misma edad (40,41,42).

Otro efecto de la deficiencia de estrógenos es la desregulación de las citokinas que afectan el metabolismo óseo. Existe evidencias que indican que los monocitos de sangre periférica de mujeres postmenopáusicas no tratadas con o sin osteoporosis secretan niveles altos de IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa TNF α , factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos GM-CSF, la IL-1 es un potente inductor de la resorción ósea, la IL-6 y la GM-CSF incrementan la diferenciación de los precursores de los osteoclastos (43). La administración de anticuerpos contra la IL-6 en ratonas coorrectomizadas disminuye la resorción ósea. (44)

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER

Edad: ancianas > jóvenes

Raza: asiática > caucásica > hispánica > polinésica > negra

Hábito corporal: bajo peso, estatura pequeña

Menopausia prematura: natural o quirúrgica antes de los 45 años

Nuliparidad

Menarquía tardía

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER

Amenorrea secundaria: anorexia nerviosa, atletas

Corticoides: Historia familiar de osteoporosis: familiares directos

Actividad física disminuida: falta de ejercicios, reposo prolongado en cama

Pobre ingesta de calcio

Tabaquismo: > de 20 cigarrillos

Alcoholismo

OSTEOPOROSIS SENIL TIPO II

Después de los 70 años en ambos sexos se encuentra disminución de la absorción de calcio. Esta disminución podría contribuir substancialmente al balance negativo de calcio en los ancianos, esto sería como consecuencia de a) pobre ingesta de Vit. D, b) exposición a la luz solar disminuida, c) disminución de la eficiencia de generación de Vit D3 a la exposición solar d) alteración en la síntesis de 1,25 (OH) $_2$ D e) resistencia intestinal a la 1,25(OH) $_2$ D. La secreción de de PTH aumenta con la edad. Esto incrementa el recambio por aumento de las unidades de remodelación a nivel del esqueleto (Riggs 1991).

La fractura de cadera en estos pacientes se debe a la pérdida ósea por: la edad, la menopau-

sia, más el hiperparatiroidismo secundario que producen disminución de la masa ósea, conjuntamente con la osteomalacia aumentan la fragilidad intrínseca del hueso que frente a una caída, con tejidos blandos insuficientes y fallas en la protección conllevan a la fractura de cadera. (45)

OSTEOPOROSIS TIPO III O SECUNDARIA

Osteoporosis por Corticoides

Bressot, Adinoff y Hollister han mostrado la asociación entre terapia con corticoides y osteoporosis, Adinoff y Hollister describen fracturas vertebrales en pacientes asmáticos tratados con corticoides por largo tiempo (46,47)

Muchos de los datos existentes sobre el rol de los corticoides en la osteoporosis son discrepantes, mencionan aumento, disminución de calcitriol, elevación o normalidad de la paratohormona y disminución de la calcitonina han sido descritos. (48,49)

A pesar las diferencias antes mencionadas se sabe que los corticoides disminuyen la formación y aumentan la resorción ósea. (50)

Los corticoides en dosis moderadas inhiben la síntesis de colágeno en los osteoblastos preexistentes y la conversión de las células precursoras del osteoblasto, disminución del tiempo de vida del osteoblasto.

El incremento de la resorción en los pacientes tratados con corticoides está mediado por lo menos en parte por la paratohormona. Se ha observado elevación de la paratohormona en humanos después de la administración de corticoides de acción corta o larga (51). Se describe disminución de la absorción intestinal, aumento de la excreción urinaria del calcio; afecta también la síntesis de las hormonas sexuales lo que favorece una mayor resorción.

Cuando se produce la resorción ósea por corticoides, ocurre temprana y más severamente en el hueso trabecular que en el cortical. (52)

Osteoporosis asociada a artritis reumatoide

La artritis reumatoide presenta osteoporosis localizada y generalizada.

La osteoporosis local es causada por los elementos de la cascada de la inflamación en la articulación, PGE $_2$ secretado por la membrana sinovial y neutrófilos y causa resorción ósea (53,54), IL-1 secretado por macrófagos y linfocitos activa la fosfolipasa A $_2$ resultando en una producción de PGE $_2$, que produce resorción ósea (55), Factor de Necrosis Tumoral, TNF, se ha mostrado que es inductor importante de la pro-

ducción de IL-2, los niveles de γ Interferon γ -IFN en sangre y líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide se encontraron elevados en un 40%.

Osteoporosis generalizada, afecta tanto al hueso trabecular y cortical, estaría influenciado por la duración de la enfermedad, edad, sexo, menopausia y tratamiento con corticoides, ciclosporina, metotrexate y citokinas sistémicas. (56)

Osteoporosis asociada a alcoholismo

En sujetos que consumían gran cantidad de alcohol se ha descrito hipocalcemia y osteoporosis. Dentro de los factores de riesgo de osteoporosis se encuentran el consumo de alcohol y tabaco (57). Se ha descrito en pacientes con intoxicación alcohólica disminución del calcio iónico en un 12% y la paratohormona se encontró normal comparado con los controles, los niveles de osteocalcina un marcador de formación ósea se encontraba disminuida y el telopeptido carboxiterminal de colágeno tipo I aumentada en comparación a los

controles, los autores concluyen que en los intoxicados con alcohol la glándula paratiroides no responden al estímulo de la hipocalcemia, deprime la formación ósea y se acopla con una resorción acelerada. (58)

Osteoporosis asociada al tabaquismo

En un estudio de metaanálisis de estudios epidemiológicos de fractura de cadera, se encuentra que el fumar es un factor de riesgo modesto, sin embargo estudios hechos sobre el efecto del tabaquismo sobre el pico de masa ósea podrían tener interés por incremento en la prevalencia de fumadores entre los jóvenes. Una exposición temprana podría disminuir el pico de masa ósea. (59)

En las fumadoras la densidad ósea se encuentra disminuida en comparación a las no fumadoras (60). En un estudio epidemiológico en mayores de 50a encuentran que el tabaquismo junto con otros como el sedentarismo, edad, inmovilización, son factores de riesgo para osteoporosis. (61)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. The Am J Med Vo. 94, 646-650, 1993.
2. Rodan GA: Introduction to bone biology. Bone 13:S3,1992.
3. Rasmussen H, Bordier P: The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1974.
4. Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Frane B, Potts JT Jr, Eds. Excerpta Medica, New York, 1983.
5. Riggs BL, Peck WA, Bell NH Physician's Resource Manual on Osteoporosis: A Decision-Making guide, 2nd ed. National Osteoporosis Foundation, New York, 1991.
6. Theodore J. Hahn Metabolic Bone Disease, Textbook of Rheumatology Kelley, Harris, Ruddy, Sledge, Saunders Philadelphia USA, 3ª Edición 1714-48, 1989.
7. Bess Dawson-Hughes et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Wintertime and Overall Bone Loss in Healthy Postmenopausal Women Annals of Internal Medicine vol 115 N° 7, 505-12, 1 October 1991.
8. Brown JP, Delmas PD, Malaval L, et al: Serum bone Gla-protein: a specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet 1:1091, 1984.
9. Lian JB, Coutts M, Canalis E: Studies of hormonal regulation of osteocalcin synthesis in cultured fetal rat calvariae. J Biol Chem 260:8706, 1985.
10. Triffitt JT: Plasma proteins present in human cortical bone: enrichment of the α 2HS-glycoprotein. Calcif Tissue Res 22:27,1976.
11. Sage EH, Bornstein P: Extracellular proteins that modulate cell-matrix interactions: SPARC, tenascin, and thrombospondin J Biol Chem 266:14831, 1991.
12. Hauschka PV, Mavrakos A.E., Iafrati M.D. et al: Growth factors in bone matrix, isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-sepharose. J Biol Chem 261: 12665-12674, 1986.
13. Chambers RJ, McSheehy PMJ, Thomson BM, Fuller K.: The effect of calcium regulation hormones and prostaglandins on bone resorption by osteoclasts disaggregated from neonatal rabbit bones. Endocrinology 11:234-239, 1985.
14. Donahue HJ, Fryer JM, Eriksen EF, Heath H: Differential effects of parathyroid hormone and its analogs on cytosolic calcium ion and cAMP levels in cultured rat osteoblast-like cells. J Biol Chem 163: 13522-13527, 1988.
15. Walters MR: Newly identified actions of vitamin D endocrine system. Ender Rev 13:719-764, 1992.
16. Pike JW: Vitamin D, receptors: Structure and function in transcription. Annu Rev Nutr 11:189-216, 1991.
17. Aubin JE: Osteoclast adhesion and resorption: the role of podosomes. J Bone Miner Res 7:365, 1992.
18. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, et al: Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. Science 245:855, 1989.
19. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M: Growth factors

- and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 42:17, 1991.
20. Roodman GD: Interleukin-6: an osteotropic factor? *J Bone Miner Res* 7:475, 1992.
 21. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, et al: Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 257:88, 1992.
 22. Roodman GD, Kurihara N, Ohsaki Y, et al: Interleukin 6: a potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest* 89:46, 1992.
 23. Rodan G.A., Martin T.J.: Role of osteoblast in hormonal control of bone resorption—a hypothesis. *Calcif Tiss Int* 3: 349-351, 1981.
 24. Bikle DD.: Regulation of Bone Mineral Homeostasis: An Integrated View. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Second Edition. Murray J. Favur Raven Press, New York 1993.
 25. Mundy G.H. Bone, *Primer on the Rheumatic diseases*. Tenth Ed. Atlanta, 11-14, 1993.
 26. Tuppurainen-M; Kroger-H; Saarikoski-S; Honkanen-R; Alhava-E: The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women. *Osteoporos-Int* 4(2): 93-8 Mar 1994.
 27. Recker-RR; Davies-KM; Henders-SM; Heaney-RP; Stegmen-MR; Kimmel-DB. Bone Gain in Young Adult Women. *JAMA*. 268:2403-2408, 1992.
 28. Kleerekoper M., Avioli L.: Evaluation and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Second Edition. New York, 1993.
 29. Avioli LV, Lindsay R: The female osteoporotic syndrome(s). *Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders*. Avioli LV, Krane SM, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, p 397, 1990.
 30. Nagant de Deuxchaisnes C: The pathogenesis and treatment of involutional osteoporosis. *Osteoporosis, a Multi-Disciplinary Problem*. Dixon ASJ, Russell RGC, Stamp TCB, Eds. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 55. Academic Press, London, p 291, 1983.
 31. Marcus R, Kosek J, Pfefferbaum A, et al: Age-related loss of trabecular bone in premenopausal women: a biopsy study. *Calcif Tissue Int* 35:406, 1983.
 32. Parfitt AM, Shih M-S, Rao DS, et al: Relationship between bone formation rate and osteoblast surface in aging and osteoporosis; evidence for impaired osteoblast recruitment in pathogenesis. *J Bone Miner Res* 7 (suppl 1):S116, 1992.
 33. Gallagher JC. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis: The role of calcitriol therapy. Hong Kong Fourth international Symposium on Osteoporosis. 27 march - 2 april 1993.
 34. Greemberg C, Kukreja SC, Bowser EN, Hargis GK, henderson WJ, Willians GA, Effects of stradiol progesterone on calcitonin secretion. *Endocrinology* . 118:2594-2598, 1986.
 35. Milháud G, Benzecch-Lefevre M, Moukhtar MS. Deficiency of calcitonin in age related ospeoporosis. *Biomedicina* 29: 272-276, 1978.
 36. Galan F, Pérez Cano R, Vargas B, Jimenez A, Aramburu O, Garrido M.: Déficit de calcitonina en la osteoporosis menopáusica. *Med Clin* 85:221-224, 1985.
 37. Taggart Hm, Chesnut CH III, Ivey JL, Bailink DJ, Sisom K, Huber MB, Roos BA: Deficient calcitonin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1: 475-478, 1982.
 38. Marton IS: Effect of estrogen replacement therapy on clacium induced calcitonin secretion. In Jensen J, Riss B, Christiansen C (eds) *Int Symp on Osteoporosis* Northaven. Viborg Denmark 52, 1987.
 39. Pérez Cano R. Montoya MJ, Vásquez A, Gómez de Tejada MJ, Galán f, Garrido M.: Postmenopausal osteoporosis: a disease of calcitonin deficiency? 3rd International Workshop on Osteoporosis; *Rev Clin Esp* Vol 188 supplement 1:33-36, March 1991.
 40. Riggs BL, Melton LJ.: Involutional osteoporosis. *N Engl. J Med* 314:1676-1686, 1986.
 41. Falch JA, Oftebro H, Haug E.: Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25-hidroxyvitamin D, 1,25-dihidroxyvitamin D, or vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 64:836-841, 1987.
 42. Christiansen C, Rodbro, Serum vitamin D metabolites in younger and elderly postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 36:19-24, 1984.
 43. Pacifici R: Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? *Calcif Tissue Int* 50:295, 1992.
 44. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al: 17a-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 89:883, 1992.
 45. Meunier PJ.: Prevention of Hip Fractures. *Am J Med* 95 (suppl 5A) 5A75S-5A78S, 1993.
 46. Bressot C., Meunier PJ, Chapuy MC.: Histomorphometric profile, patophysiology and reversibility of corticosteoid induced osteoporosis. *Metab. Bone Dis Relat Res*. 1:303-311, 1979.
 47. Adinoff AD, Holister JR: Steroid induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309: 265-268, 1983.
 48. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ: Reduction of serum 1,25-dixydroxyvitamin D in children receiving glucorticoids. *Lancet* 2:1123-1125, 1978.
 49. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL: Altered Mineral Metabolism in glucocorticoid induced osteopenia: Effect of 25-hidroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64:655-665, 1979.
 50. Adachi JD, Bensen WC, Hodsman AB: Cortocosteroid-Induced Osteoporosis. *Semm Arth Rheum* 22: N° 6 375-384, 1993.
 51. Fucik RF, Kukreja SC, Hargis GK.: Effect of glucorticoids on funtion of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab* 40:152-155, 1975.
 52. Hahn TJ, Boiseau VC, Avioli IV: Effect of chronic corcicosteoid administration on disphyseal and metaphyseal bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 39:274-278, 1974.
 53. Robinson DR, Tashjian AH Jr, Levine L.: Prostaglandin-stimulated bone resorption by

- rheumatoid synovia J Clin Invest 56: 1181-1188, 1975.
54. Brennan FM, Chantry D, Jacson A: Inhibitory effect on TNF antibodies on synovial cell interleukin 1 production in rheumatoid arthritis. Lancet 2:244-247, 1989.
55. Gilman SC, Chang J, Zeigler PR: Interleukin-1 activates phospholipase A2 in human synovial. Arthritis Rheum 31:126-130, 1988.
56. Joffe Y, Epstein S: Osteoporosis Associated with Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Management. Semm Arth Rheum 20: N° 4256-272, 1991.
57. Ringe-JD, Dorst-AJ: osteoporse bei Mannern. Pathogenese und klinische Einteilung bei 254 Fallen. Dtsch-Med-Wochenschr. Jul 8; 119(27):943-7, 1994.
58. Laitinen-K; Tahtela-R; Luomanmaki-K; Valimaki-MJ; Mechanisms of hypocalcemia and markers of bone turnover in alcohol-intoxicated drinkers: Bone-Miner. Mar; 24(3): 171-9, 1994.
59. III-PO; Alexandre-C: Le tabac facteur de risque de l'osteoporose. Mythe ou realite? Rev-Rhum-Ed-Fr. Apr; 60(4): 280-6, 1993.
60. Broulik-PD; Kapitola-J: Interrelations between body weight, cigarette smokind and spine mineral density in osteoporotic Czech women: Endocr-Regul. Jun; 27(2):57-60, 1993.
61. Hoszowski-K; Gawron-J; Korczyk-P; Grabski-T; Jedrzejewska-Korczyk-J; Markiewicz-J; Lorenc-RS.: Analiza czynnikow ryzyka i czestosc wystepowania osteoporozy kregoslupa w probce populacyjnej mieszkancow Warszawy powyzej 50, roku zycia.: Pol-Tyg-Lek. Nov; 48 Suppl 3:31-5.