

Patogenia de la osteoporosis

Drs. Román Arreaza Padilla * Román Arreaza-Cardier

Definición

Se define comúnmente la osteoporosis como “Una enfermedad del esqueleto caracterizada por baja masa y deterioro de la micro arquitectura del tejido óseo con un consecuente incremento en la fragilidad del hueso y susceptibilidad a la fractura”.

Una definición de mayor uso clínico, es la propuesta recientemente por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Está basada en la medida de la densidad mineral ósea (DMO). En esta definición, se compara la DMO del sujeto en estudio con el valor promedio del máximo pico en sujetos jóvenes. El diagnóstico se establece cuando hay una diferencia mayor de 2,5 desviaciones estándar por debajo de este valor ($ts < -2,5$) (Cuadro 1).

Cuadro 1

Definición de la osteoporosis. OMS

Normal	t score > -1
Osteopenia	t score $< -1,5$
Osteoporosis	t score $< -2,5$
Osteoporosis establecida	t score $< -2,5$ + fractura de baja energía

Clasificación

La osteoporosis puede ser subdividida en tres grupos:

1. Osteoporosis involucional (primaria) cuando no se conoce la enfermedad que la ocasione directamente.
2. Osteoporosis secundaria, cuando existe una enfermedad que explique la pérdida de la densidad ósea.
3. Formas raras, osteoporosis juvenil, osteoporosis referida al posparto.

La osteoporosis involucional se desarrolla por una pérdida excesiva de masa ósea en relación con la edad. El mecanismo posiblemente sea el mismo que el que causa la pérdida edad dependiente de DMO. El fenotipo osteoporótico puede, entonces, ser visto como el resultado de la excesiva expresión de los cambios óseos relacionados con la edad. Entonces, un mejor entendimiento de lo que ocurre en la osteoporosis se basa en la comprensión de los fenómenos fisiológicos que ocurren en los huesos, relacionados con la edad.

La osteoporosis secundaria está causada por condiciones, bien definidas, endocrinológicas, metabólicas o terapéuticas.

Finalmente, el sustrato patológico de las formas raras de osteoporosis surge cada vez más claramente, relacionado especialmente con la osteoporosis *post partum*.

Interacción entre el esqueleto y la homeostasis del calcio

La homeostasis del esqueleto está asegurada por el proceso de remodelación. La remodelación ósea

*Invitados de Cortesía. Trabajo presentado en la sesión del día 19 de septiembre de 2002..

es el común denominador del proceso celular que causa el reemplazo de viejas estructuras por hueso nuevo. El proceso es iniciado por los osteoclastos. El proceso molecular que lo induce, permanece desconocido, pero la acumulación de micro daños y señales osteocíticas han sido implicadas. La resorción ósea tarda, normalmente, entre 20 a 40 días, y es seguida por la formación, por los osteoblastos, de matriz ósea desmineralizada la que subsecuentemente se mineraliza en un período de 100 a 150 días. Normalmente el balance óseo es preservado (cantidad de hueso resorbido = cantidad de hueso formado). Durante condiciones patológicas, el balance puede hacerse negativo o, más raramente, positivo conduciendo a una pérdida o ganancia neta respectivamente por ciclo de remodelación

El período de remodelación tarda 200 días y bajo condiciones normales es seguido por un período de descanso (quiescencia) que dura entre 500 a 1 000 días. Durante el período de quiescencia, el hueso permanece inactivo.

La homeostasis del calcio envuelve una compleja interacción de las glándulas paratiroides, la piel, el estómago y los riñones, manteniendo los valores del calcio sérico dentro de estrechos límites. Una retroalimentación negativa, que involucra la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)2D3) asegura los valores estables del calcio a pesar las variaciones del aflujo y eflujo del calcio desde el cuerpo.

El esqueleto y la homeostasis del calcio interactúan en forma muy compleja. Aumenta la movilización de calcio desde el hueso por la resorción que conduce a la supresión de PTH y a una inhibición secundaria de la resorción ósea y disminución de los cambios en el hueso. La enfermedad renal causa bajos niveles de 1,25(OH)2D3 que conduce a hiperparatiroidismo secundario que incrementa la resorción y nuevos cambios en el hueso. Entonces, todo cambio en la homeostasis del hueso debe mirarse en el contexto de cambios en la homeostasis del calcio. La pérdida de masa ósea en la menopausia temprana, es generalmente causada por perturbaciones en la homeostasis del esqueleto debidas a pérdida en la producción endógena de estrógenos. Por el contrario, la pérdida ósea después de los 65 años se relaciona más con mecanismos de perturbación debidos a la reducción de la vitamina D y a la ingestión de calcio.

Ganancia y pérdida de masa ósea por el esqueleto

A la edad de 25 años, un individuo presenta su máximo valor de masa ósea (valor pico) después transcurrido el crecimiento de la adolescencia. Entonces la masa ósea permanece estable, en ambos sexos, hasta la edad de 45 a 55 años cuando ocurre una acelerada pérdida en la mujer, coincidiendo con la menopausia, mientras que en los hombres la pérdida es más gradual. En la mujer esta pérdida alcanza entre el 25 % y el 30% de la masa del esqueleto en un período de 5 a 10 años seguido por una fase más lenta que tiende a estabilizarse en una tasa de 0,5 % a 1 % por año. En los hombres no existe la fase de pérdida acelerada de masa ósea pero sí una pérdida uniformemente estable. Estudios más recientes coinciden en que en ambos sexos existe una segunda fase de acelerada pérdida ósea en edades más avanzadas.

Factores genéticos afectan en ambos, el pico y la pérdida después de la menopausia. La ingestión de calcio asegura el aumento de la masa ósea durante el crecimiento y es un factor determinante después de los 65 años de edad.

Los niveles de estrógenos incrementan la masa ósea, regulan la actividad de los osteoclastos y afectan la masa ósea en la menopausia temprana. El ejercicio físico tiene su mayor beneficio durante la adolescencia mientras que su efecto en las personas mayores es, más bien, discreto.

Lo anteriormente enumerado es meramente un sumario de los conocimientos actuales pero, la relativa importancia de estos diferentes factores permanece sin haber sido establecidos.

Pico de masa ósea

La masa ósea acumulada hasta los 25 años de edad se le llama: "pico de la masa ósea" (PMO) y los factores que lo determinan no están bien establecidos.

Como mencionamos antes, los factores genéticos juegan un papel importante en la formación del PMO. Las personas de raza negra forman mayor PMO que los caucásicos y los asiáticos. Estudios en gemelos determinan que entre el 70 % y el 80 % de la masa ósea obedece a factores genéticos y sólo entre el 20 % y 30 % son modulados por factores ambientales.

Los estudios en gemelos muestran, además, que la ingestión de calcio durante el período de crecimiento incrementa la masa ósea (1). El ejercicio

físico tiene el mismo efecto durante este período (2). Finalmente, algunos estudios demuestran que los niveles circulantes de testosterona y estrógenos pueden jugar algún papel.

Menopausia

La menopausia comienza con el último episodio de sangrado menstrual inducido por el ciclo de la secreción de esteroides endógenos. Normalmente ocurre entre las edades de 51 a 52 años (rango de 42 a 60) (3).

Los valores circulantes de estradiol y estrona disminuyen alrededor de un 25 % y 75 % de sus respectivos valores premenopáusicos. La mayor parte del estradiol circulante presente, en la posmenopáusica, está representado por conversión extraglandular de andrógenos (androstendione) por la vía de la aromatasa, en el tejido muscular y adiposo hasta estrona y luego a estradiol. Esta es una de las razones de por qué la obesidad protege de la osteoporosis.

Es generalmente aceptado que la menopausia temprana se asocia con fracturas osteoporóticas. La mujer oosterectomizada está sujeta a pérdida acelerada de masa ósea durante los primeros años después de la operación (4), con evidencias bioquímicas de incremento en las modificaciones óseas y movilización mineral desde el hueso. Después de 4 a 6 años, la tasa de desosificación muestra grandes variaciones individuales. La amenorrea prolongada también predispone a la osteoporosis. Mujeres en temprana menopausia, usualmente han presentado períodos de oligomenorrea, que muestran un fuerte componente genético, en el cual el esqueleto experimenta bajos niveles de estrógenos por largos períodos, resultando en un incremento de la pérdida y baja masa ósea (5). Diferentes estudios han demostrado un incremento de las modificaciones óseas después de la menopausia y de la oosterectomía (6). Estas, incrementan el número de sitios bajo remodelación (activación y frecuencia) conduciendo a un incremento de las posibilidades de perforación trabecular (7,8), y a la acelerada e irreversible pérdida de masa ósea. El incremento de este fenómeno ha sido estudiado, también, usando la histomorfometría en huesos de mujeres con edad promedio de 65 años (9). En el mismo estudio, el tratamiento por estrógenos reduce estas modificaciones hasta en un 50 %. En un estudio más reciente, de mujeres entre

los 5 primeros años después de la menopausia (10), el estrógeno-insuficiencia demostró incremento de la actividad en los osteoclastos con la consiguiente erosión. Las pacientes tratadas con régimen ciclo combinado de estrógenos/progesterona no mostraron el aumento de la actividad osteoclástica y se preservó el balance óseo.

El mecanismo básico por el cual se aceleran, después de la menopausia, los fenómenos de la resorción se encuentran, todavía, en debate.

La acción directa del estradiol sobre los osteoclastos, sólo ha sido demostrado en las aves, aunque recuerda una clara posibilidad en los mamíferos. La deficiencia estrogénica causa incremento en la secreción de las citoquinas pro inflamatorias, notablemente interleucinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral α , todos los cuales son estimuladores bien conocidos de los osteoclastos (11). Además, estas citoquinas pro inflamatorias se incrementan después de la oosterectomía. Recientemente, los estrógenos se han mostrado como reguladores de la osteoprotegerina, un inhibidor de la diferenciación de los osteoclastos que puede jugar un importante mecanismo (12).

Otros mecanismos celulares mediatizados por la deficiencia estrogénica pueden alterar la respuesta celular a las hormonas y factores de crecimiento como mecanismos indirectos (interacción estrógeno / paratohormona) pueden también jugar un papel importante. Un reciente estudio ha demostrado un incremento celular a la sensibilidad al PTH en la osteoporosis (13).

La deficiencia de estrógenos a edades tempranas puede influir en la formación del pico de densidad ósea alrededor de los 25 años, como es el caso en el síndrome de Turner, en la mayoría de los casos de amenorreas prolactinélicas y en la amenorrea de las atletas, con probables efectos en la maduración y formación durante la modelación ósea, conduciendo a esqueletos más delgados y frágiles. Por otra parte, la deficiencia estrogénica en edades tardías (oosterectomía, menopausia normal) induce a estados de pérdidas óseas aceleradas debidas a la activación frecuencia antes discutida.

Pérdida ósea edad-dependiente

El proceso de envejecimiento conduce a pérdida de masa ósea después de los 35 años de edad. El mecanismo molecular se encuentra pobremente definido, pero algunos factores relacionados con la

edad, que producen cambios en el esqueleto y homeostasis del calcio han sido implicados como se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 2

Factores etiológicos causantes de pérdida ósea dependiente de la edad

Incremento de la resorción e incremento de la remodelación óseas
Deficiencia de estrógenos
Niveles reducidos de osteoprotegerina
Reducida ingestión de calcio y vitamina D
Trastornos en la absorción de la vitamina D
Elevación de los niveles de interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral α (IL-1, IL-6 y FNT- α)
Insuficiencia en la función de los osteoblastos
Fenómenos relacionados con la edad
Deficiencia estrogénica
Disminución en la secreción de inmunoglobulina F (IGF)
Disminución en la secreción de tiroglobulina F-b(TGF- β)
Reducción en secreción del factor de acoplamiento C-1(CBF-1)

Trabajos recientes sugieren que también en los hombres la tasa de pérdida ósea relacionada con el incremento de la edad se relacionan con los niveles de estradiol circulantes (14). Entonces, los antes mencionados cambios en las citoquinas y la osteoprotegerina pueden tener un papel importante tarde en la vida.

Incremento de la resorción ósea

Con el aumento de la edad, la ingestión de calcio y su absorción disminuyen, asimismo, ocurre con la vitamina D, debido al adelgazamiento de la piel y la menor exposición a los rayos del sol. Como dijimos antes, la reducción en la absorción del calcio puede conducir a un hiperparatiroidismo secundario y causar acelerada pérdida de masa ósea debido al incremento de la actividad de los osteoclastos y al incremento de la renovación ósea. Si la acción formadora de los osteoblastos es adecuada, se establece el equilibrio, mientras que si la función de los osteoblastos es deficiente, la desosificación es acelerada.

Defectos en la función osteoblástica

Al nivel celular la osteoporosis exhibe ciertas anomalías especialmente en la función osteoblástica. Al igual que los fibroblastos, los osteoblastos, cultivados *in vitro*, a medida que se desarrollan duplican su población hasta el límite de 50 duplicaciones pero con el incremento de la edad, síntesis del colágeno y secreción decrecen otros factores osteotrópicos (15). Por otra parte, los cultivos de células de osteoporóticos, tienden a disminuir la duplicación de la población. Esta reducción en los osteoblastos puede explicar la insuficiencia que se ha demostrado con el incremento de la edad en los sujetos osteoporóticos. Comparadas por edades las mujeres con fracturas osteoporóticas presentan una cantidad significativamente menor de unidades estructurales (BSUs) (16).

Como ya se ha dicho, el fenómeno de la vejez juega un papel importante que entorpece la formación del hueso acelerándose la resorción (15). Además, existen factores genéticos como los polimorfismos en el receptor de acoplamiento del colágeno tipo I en el gen Sp1 (17). Disturbios en la secreción de la hormona del crecimiento (GH) y de factores insulinoideos de crecimiento también han sido propuestos como factores de la insuficiencia osteoblástica (18). En el subgrupo de osteoporóticos masculinos se aprecian bajos niveles de IgF que son hereditarios (19) aunque generalmente no se aprecian anomalías en el eje GH-IgF (20). Valores reducidos en la secreción de TGF- β por los osteoblastos también han sido aducidos (21).

Factores ambientales. Nutrición

El calcio es un ion ubicuo que puede tener funciones importantes simultáneas en todo el organismo (función neuromuscular, mineralización ósea, función de membrana, etc.) sus concentraciones séricas ocurren dentro de estrechos límites y el juego de muchas hormonas participan en su homeostasis. Se absorbe a nivel del duodeno bajo la acción de la vitamina D. En la mucosa del estómago, se conduce la síntesis de su proteína de transporte y es entonces transportado por vía sanguínea a la matriz ósea donde se incorpora durante la calcificación. En casos de depleción o disminución de su absorción el hueso puede actuar como un *buffer* asegurando los niveles de calcio circulantes, removido por transporte desde el sistema osteocitario, el cual es responsable de la rápida regulación del calcio sérico o por liberación desde

la matriz del hueso por la acción de la resorción osteoclástica. El calcio es normalmente excretado por las heces (pérdida fecal), la orina (pérdida renal) y por la piel. En sujetos normales, el riñón juega un papel importante en la homeostasis del calcio. Es posible retener o incrementar su excreción en respuesta a cambio de los niveles de la PTH.

La ingestión diaria de calcio varía con los hábitos de una población a otra. En Dinamarca llega a 900 mg persona/día, en Estados Unidos es un 50 % menor. Las mínimas necesidades de ingestión de calcio para las necesidades del esqueleto son difíciles de determinar, pero en general si la ingestión de calcio es muy baja, mecanismos compensatorios como el incremento de la secreción de PTH pueden comenzar a operar ocasionando efectos negativos sobre la masa ósea. Estudios recientes en Estados Unidos han demostrado que dietas pobres en calcio y ricas en fosfatos (comidas rápidas, bebidas gaseosas) pueden conducir a un estado de permanente hiperparatiroidismo secundario incluso en sujetos jóvenes. Estos hábitos pueden afectar el pico de masa ósea. Un estudio de Matkovic y col. (22) en Yugoslavia, sobre la población de dos valles vecinos con diferencias en las concentraciones de calcio en el agua potable, demostró una marcada menor incidencia de fracturas del cuello femoral en la población que consumía el agua con alta concentración en calcio. La diferencia, probablemente, se debería a la diferencia en el pico de masa ósea.

Cuadro 3

Relación entre la ingestión de calcio y la masa ósea a diferentes edades

Fase	Edad	Relación estimada
Crecimiento y consolidación	10-25	Fuerte
Adultos jóvenes	26-50	Débil a moderada
Menopausia temprana	51-60	Débil
Ancianidad	61-90	Moderada

Actividad física

Los osteoblastos son sensibles a los estímulos mecánicos. Experimentos *in vitro* han demostrado

el incremento de la actividad osteoblástica después del estiramiento o de la torsión del tejido. En vivo también han sido demostrados cambios en la estructura ósea después de estímulos físicos. Repetitivos estímulos han demostrado profundo incremento en la formación de hueso en las áreas estimuladas (23). El esqueleto necesita estímulos físicos continuos para la recuperación de las pérdidas óseas producidas durante las inmovilizaciones o durante los vuelos espaciales; en ambos casos se han reportado pronunciadas pérdidas óseas. La disminución de la actividad física en la población es, probablemente uno de los principales factores responsables en el incremento de la prevalencia de la osteoporosis en los últimos años. En la mujer peri menopáusica, varios estudios han demostrado incremento de la masa ósea en un 5 % a 7 % después de 3 años de haber comenzado este período (24). Una razonable actividad física protege contra la pérdida de masa ósea. Es cuestionable suponer que la sola actividad física pueda suponer la preservación de la pérdida ósea en un 30 % a 40 % de lo que ocurre después de la menopausia. La mayor parte de los estudios sólo han demostrado un 1 % a 2 %. Un metaanálisis de estudios clínicos controlados han demostrado que la actividad física tiene un significativo efecto en la conservación de la masa ósea (25-27).

Tabaquismo

Como fue demostrado por Daniell (28) el fumar es un alto riesgo para la osteoporosis. Los siguientes factores son generalmente considerados los más importantes: a) las mujeres fumadoras entran en la menopausia más temprano que las no fumadoras; b) las fumadoras son más delgadas que las no fumadoras lo que reduce la producción extraglandular de estrógenos; c) las fumadoras tienen una mayor aclaración metabólica para los estrógenos; d) el fumar puede inhibir directamente la función de los osteoblastos.

Muchos estudios epidemiológicos a gran escala y recientes meta análisis revelan un gran impacto del hábito de fumar sobre la frecuencia de las fracturas, especialmente en grupos de edades mayores (29,30). Dos grandes estudios a escala europea han demostrado un significativo impacto del tabaquismo sobre las fracturas osteoporóticas (31,32).

Alcohol

Antecedentes de alcoholismo así como el hábito en el uso exagerado del alcohol se manifiestan como factores de riesgo para desarrollar osteoporosis (29,30). El alcohol ejerce un efecto tóxico directo sobre la proliferación de los osteoblastos tanto *in vitro* como *in vivo* (29,30). Reduce la síntesis de proteínas en la matriz ósea (33). Además el abuso en el consumo del alcohol incrementa el riesgo de caídas y fracturas. Estudios europeos demuestran que el consumo moderado de alcohol no afecta la frecuencia de fracturas en las mujeres (31,32).

Peso corporal

Varios estudios han coincidido en señalar una relación inversa entre el peso corporal y la fractura del cuello femoral. En el estudio de Framingham el riesgo relativo de fracturas resultó ser de 0,63 para individuos con sobrepeso de 114 % a 123 % y tan solo de 0,33 en los sujetos con más de 138 % de sobrepeso (34).

La obesidad puede proteger al esqueleto de varias maneras: a) por la producción de estrona en el tejido adiposo; b) por aumento de los depósitos de Vitamina D en tejido adiposo; c) por amortización del impacto, por los panículos adiposos, en caídas; d) por incremento de los estímulos bóricos sobre las estructuras óseas.

Hormonas calcio trópicas y osteoporosis. Hormona Paratiroidea (PTH)

Los niveles de PTH circulantes se incrementan con la edad. Varios factores se encuentran involucrados como causantes de la osteoporosis. La primera es la reducción de la absorción del calcio producida por el hiperparatiroidismo secundario (35-37).

Heaney (38) adelanta la hipótesis de que los estrógenos pueden actuar como agentes antiresortivos a través de la mediatización del PTH a nivel celular. Dos estudios *in vivo* han demostrado que el 17- β -estradiol mediatiza la inhibición del PTH relacionado con el adenosin-monofosfato cíclico (cAMP) y la producción de la prostaglandina E₂ en las células óseas (39,40). Recientemente Riggs y Khosla han planteado la hipótesis de que el factor que regula los cambios en el metabolismo del calcio son los estrógenos, tanto en los hombres como en las mujeres (14). En este contexto, la bien conocida interrelación entre los estrógenos y PTH puede jugar

un papel importante.

Calcitonina

Muchos investigadores han demostrado valores considerablemente bajos de calcitonina en plasma y en las reservas secretorias en la mujer menopáusica (41). Estos hallazgos junto con la demostración de incrementos en los valores de la calcitonina inmuno reactiva (IRC) después del tratamiento con estrógenos, llevan a la hipótesis de que la acción antiresortiva de los estrógenos fue mediatizada por el incremento en los niveles de calcitonina. El concepto completo de que los estrógenos no tienen acción por la vía de los niveles de calcitonina va perdiendo impacto.

1,25-dihidroxyvitamina D3 (1,25(OH)₂D₃)

El tratamiento por estrógenos aumenta los niveles séricos de 1,25(OH)₂D₃ (42,43). Como se revela en las mujeres osteoporóticas, la disminución en la absorción del calcio se corrige con complementos de calcitrol. El efecto ha sido tomado como una manifestación indirecta del estradiol y podría explicar su papel beneficioso en la profilaxis contra la osteoporosis posmenopáusica.

Hormona de crecimiento (GH) y factores insulinoideos de crecimiento (IGFs)

Perturbaciones en el eje GH-IGF están implicadas en la patogénesis de la osteoporosis. Las concentraciones de GH en 24 horas es mayor en la mujer que en el hombre, y mayores en la mujer joven que en la menopáusica, y las diferencias están altamente correlacionadas con las concentraciones del estradiol endógeno (44).

Algunos estudios también han demostrado que los niveles de IGFs están reducidos en la mujer menopáusica (18). Wuster y col. examinando grandes grupos de mujeres con fracturas osteoporóticas por aplastamiento, osteoartríticas y controles agrupadas por edad, encontraron que las pacientes osteoporóticas exhibían valores circulantes reducidos de IGF I y II y de la proteína 3 de acoplamiento a estos factores (IGFBP-3), mientras que las pacientes con osteoartritis, por el contrario, presentaban valores altos de IGFBP-3. También encontraron una correlación positiva entre IGFBP-3 y el volumen de la masa ósea en las mujeres del grupo control tratadas con reemplazo hormonal, pero estos cambios

no son aparentes después de la menopausia. Johansson y col. describieron un subgrupo de hombres osteoporóticos con bajos niveles de IGF-1 (45). En este subgrupo la DMO fue correlacionada tanto con S-IGF-1 y el pico del nivel de GH en la noche después de la estimulación por la hormona recetogoga (GRH). El examen detallado mostró que estos hombres se caracterizaban por reducidos niveles de IGF-1 y estudios histomorfométricos demostraron una reducción en el promedio de engrosamiento del nuevo BSUs. El último hallazgo corrobora la significación del papel de IGFs en el acoplamiento entre la resorción y la formación durante el ciclo de remodelación ósea.

Kassen y col., compararon la respuesta de la estimulación con GH (0,2 ui/kg/día durante 3 días) en mujeres osteoporóticas clasificadas por edad, y grupos sin fracturas y masa ósea sobre el 50 % de distribución normal (46). Ambos grupos mostraron estímulo en la resorción y formación de marcadores relacionados.

Marcadores de la resorción como ICTP (compuesto molecular) e hidroxiprolina se incrementaron entre 2 a 3 veces, pero no hubo diferencias demostrables entre ambos grupos. La formación de marcadores como la fosfatasa alcalina (AP), osteocalcin y PICP (compuesto molecular) también se incrementaron después de la estimulación con GH, pero no hubo diferencias significativas para estos marcadores. Los niveles séricos de IGF-1, IGF-2 y IGF-3 también fueron estudiados, pero otra vez, no hubo diferencias entre osteoporóticos y sujetos control. Los autores también cultivaron osteoblastos obtenidos por aspiración de médula ósea de sujetos que habían sido estimulados, en vivo, con GH. Como en los anteriores experimentos, tampoco observaron diferencias con relación a la proliferación o diferenciación como respuesta al estímulo por GH, en los osteoblastos, tanto en los osteoporóticos como en los controles.

Entonces, algunos subgrupos de osteoporóticos pueden caracterizarse por valores reducidos en los niveles de IGF, pero no ha sido demostrado un defecto general en la secreción de GH o perturbaciones en el eje GH-IGF en los osteoporóticos.

Aspectos patogénicos de la osteoporosis involutiva en el hombre

Tradicionalmente se ha considerado el hipogonadismo como un factor importante, a ser

considerado en la patogénesis de la osteoporosis masculina, no obstante, recientes publicaciones señalan que sólo un 12 % de los casos publicados obedecen a esta causa y cursan con bajos valores de testosterona circulantes. Por el contrario, los modernos conceptos demuestran que la insuficiencia de estrógenos son también en el hombre, la causa primordial de la osteoporosis (1-4). Smith y col., publican el caso de un joven paciente masculino con severa osteopenia, ausencia congénita total de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) en el receptor de estrógenos, a pesar de altos valores en las gonadotropinas circulantes, valores normales de testosterona sérica y normal aparición de la pubertad (47). Otras publicaciones demuestran bajos valores en la densidad de la masa ósea en hombres con insuficiencia de aromatasas que es normalmente la enzima convertidora de testosterona en estradiol en el varón (48,49). Siguiendo a estas publicaciones, encontramos un trabajo de Andersson y col. que demuestran que la administración de testosterona a varones eugonadales se correlacionaron con aumento de los valores de estradiol pero no incrementaron los valores de testosterona circulantes (50). Finalmente, Riggs y Khosla demuestran que la osteoporosis en el anciano se correlaciona con los valores de estradiol, pero no con los de testosterona (14,51).

Estos resultados se correlacionan con los hallazgos clínicos, recientes, de Carlsen y col., en 63 pacientes masculinos, consecutivos, admitidos con el diagnóstico de osteoporosis en el Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario de Aarhus, Amtssygehus, Dinamarca, que mostraron entre bajas e inexistentes concentraciones de estradiol séricos y valores normales de testosterona (52). La causa más probable fue asignada a una insuficiencia adquirida de aromatasas. La prevalencia de bajos valores de estradiol en hombres difieren de unos países a otros y deben ser establecidos en cada país.

Osteoporosis secundarias

En esta sección trataremos solamente breves sumarios en relación con la osteoporosis secundaria y solo a manera de comparación con los mecanismos antes estudiados.

Enfermedades endocrinas

El hipogonadismo, tanto en hombres como en

mujeres ya ha sido enfocado. El síndrome de Cushing, es una rara variante de la osteoporosis corticoide inducida. Los mecanismos de la osteoporosis relacionada con la enfermedad de Addison, permanecen desconocidos.

El hipertiroidismo conduce a una rápida remodelación con un balance negativo y acelerada pérdida de masa ósea (53). Pero en la inmensa mayoría de los casos la enfermedad es detectada en muy tempranos estadios cuando todavía el impacto sobre las estructuras óseas es menor (54). Estudios epidemiológicos han demostrado que el hipertiroidismo previo es un factor de riesgo para las fracturas osteoporóticas. Entonces, la enfermedad a corto término puede tener efectos en la estructura ósea.

Tradicionalmente, el hiperparatiroidismo se encuentra entre los factores de riesgo para la osteoporosis. Estudios recientes demuestran que el hiperparatiroidismo primario no tiene efectos adversos sobre la masa ósea. Individuos con severos casos de hiperparatiroidismo ($Ca > 3,00 \text{ m mol/L}$) deben considerarse con riesgo aumentado debido a los altos efectos sobre la homeostasis del esqueleto.

Los efectos de la GH, en exceso en la acromegalia, sobre la masa ósea, son controversiales, algunos autores consideran que la incrementa mientras otros opinan que la disminuye (55). Los últimos hallazgos relacionan como frecuente el hipogonadismo en la acromegalia.

Los estudios de la diabetes mellitus como factor de riesgo de la osteoporosis, no son concluyentes como tampoco en el caso de endometriosis y ovarios poliquísticos.

Causas nutricionales

Las deficiencias nutricionales afectan al esqueleto por la vía de la insuficiencia en vitamina D y del calcio, conduciendo a hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia. Esta es la causa después de la resección gástrica (56) y síndromes de intestino delgado. En la anorexia nervosa la deficiencia nutricional es exacerbada por la amenorrea (57).

Causas hereditarias

El común denominador entre las causas hereditarias de trastornos óseos (Ej.: osteogénesis imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos) es la insuficiente calidad de la matriz ósea debido a

disturbios en la síntesis del colágeno. La hipofosfatasa se caracteriza por valores muy bajos de la fosfatasa alcalina; en individuos severamente afectados esto conduce a insuficiente mineralización de la matriz ósea.

Enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas se caracterizan por procesos inflamatorios generalizados liberando citoquinas pro inflamatorias como son las interleuquinas y los factores de necrosis tumoral, los cuales estimulan la actividad osteoclástica que conduce a la resorción y pérdida ósea (58). Por otra parte, la relativa contribución de los anti-inflamatorios deben sopesarse con los efectos adversos (corticosteroides, citostáticos). Por una parte, la inhibición de las citoquinas pro inflamatorias benefician el metabolismo del hueso, pero por otra parte, sus dosis comúnmente conducen a la pérdida de la masa ósea por sus efectos colaterales.

Enfermedades hematológicas

La mayor parte de las enfermedades hematológicas se acompañan de incremento en las secreciones de citoquinas proinflamatorias que inducen la actividad osteoclástica, sirviendo como ejemplo las mielomatosis (59). La mastocitosis sistémica es la más benigna de las variantes, la cual es dificultoso diagnosticar (60).

Otras causas

La inmovilización y la esclerosis múltiple causan pérdidas óseas al reducir la mecanosensación. Las metástasis óseas difusas causan aumento de resorción ósea debido a la liberación de las citoquinas pro inflamatorias mientras que la hipercalcemia de los procesos malignos incrementa la pérdida ósea por estímulo de la función de los osteoclastos mediatizados por el péptido relacionado con la PTH liberado desde los tumores (especialmente de mama y pulmones).

Medicamentos que causan osteoporosis

Glucocorticoides

Tanto en mujeres como en hombres el uso prolongado de corticoesteroides constituyen la causa más común de osteoporosis secundaria. Como se describió anteriormente, los glucocorticoides

conducen a insuficiencia en la función de los osteoblastos y cambios en la homeostasis del calcio con pérdida exagerada de masa ósea y fracturas. En pacientes tratados con prednisona, dosis que excedan de 7,5 mg/día por más de 6 meses, el rango de fracturas vertebrales está entre 30 %-50 %.

Otros medicamentos

Los agonistas de la hormona secretagoga de las gonadotropinas, reducen los niveles de estrógenos circulantes causando excesiva pérdida de masa ósea. Asimismo el tamoxifen y el raloxifene utilizados en la mujer pre menopáusica interfieren en el acoplamiento del estradiol con su receptor nuclear, produciendo insuficiencia a nivel celular.

Tratamientos con heparina conducen en el largo plazo a la osteoporosis. *In vitro*, reduce la actividad de los osteoblastos y su adhesión a las proteínas de la matriz ósea (61,62).

El aluminio y el litio interfieren la función de los osteoblastos causando osteomalacia (63,64). Drogas antiepilépticas, especialmente la fenilatoína, ha demostrado ser un factor de riesgo para las fracturas osteoporóticas, ella interfiere con el metabolismo de la vitamina D y con los receptores intracelulares de la misma.

Osteoporosis secundaria en hombres

Las causas de osteoporosis secundaria también son diferentes entre los hombres y las mujeres. Como lo muestra el Cuadro 4 el alcoholismo y los procesos malignos predominan en el hombre. La contribución relativa como causas de osteoporosis secundaria son de 50 %-65 % en los varones, contra 20 %-30 % en las mujeres.

Cuadro 4

Causas secundarias de osteoporosis masculinas

Alcoholismo crónico
Osteoporosis corticosteroides inducida
Procesos malignos
Hipogonadismos
Síndromes de mal absorción
Nutricionales
Otras enfermedades (colagenosis, tirotoxicosis)

Formas raras: osteoporosis juveniles

La osteoporosis juvenil idiopática es una rara causa de osteoporosis en los niños de ambos géneros.

Está caracterizada por la concurrencia de fracturas vertebrales y metafisiales que producen dolores de espalda y dificultades al caminar; en la mayoría de los casos las publicaciones se refieren a varones (65). En la mayoría de los casos la recuperación completa es espontánea (65,66). El examen histomorfológico sugiere que el defecto de base es de competencia osteoblástico (67). También ha sido demostrado aumento de las estructuras esponjosas (65). El diagnóstico diferencial debe plantearse con la osteogénesis imperfecta. También se observa en las niñas con anorexia nervosa (67,68). Comparados con la osteogénesis imperfecta, estos casos se muestran mucho más benignos. Estos hallazgos conducen a la hipótesis de que la función de los osteoblastos disminuye en los huesos esponjosos para adaptarse a las necesidades de requerimientos, de calcio durante el crecimiento, resultando en un fallo en los sitios donde los huesos esponjosos son esenciales para la homeostasis del calcio (67).

Osteoporosis asociada con el embarazo y posparto

Esta forma poco común de osteoporosis ocurre en el período inmediato al parto. La sintomatología más común es el dolor de espaldas, en ocasiones muy severo. El estudio radiológico revela múltiples fracturas dorso lumbares. En el 70 % ocurre en el primer embarazo y las recurrencias son inusuales. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, la masa ósea comienza a recuperarse después del período de lactancia y se normaliza después del 3^{er} año (65,69). Solamente una minoría requieren de más tiempo para restablecerse. Cualquier paciente que haya padecido estos episodios, se considera en alto riesgo para desarrollar osteoporosis posmenopausia.

Los casos que ocurren durante el embarazo se relacionan con perturbaciones en el metabolismo de la vitamina D, pobre ingestión de calcio y en general dieta muy pobre (70). Mientras que los casos que ocurren durante la lactancia tendrían que ver la excreción excesiva de péptido repetido, el cual es responsable del transporte del calcio hasta la mama y de la movilización del calcio desde el hueso hasta la leche. En estos casos si se diagnostica la osteoporosis, hay indicación de la supresión de la lactancia y el tratamiento con vitamina D y calcio (65,69,70).

Sumario y conclusiones

Los factores más comúnmente involucrados en la

patogénesis de la osteoporosis son, en la mujer: deficiencia en la vitamina D, menopausia, somatopausia, e insuficiencia en la función osteoblástica relacionada con la edad. La deficiencia de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundario que estimula la actividad osteoclástica e inhibe la actividad osteoblástica. Valores bajos de estrógenos, de GH y IG-F exacerban la insuficiencia de la función osteoblástica. En el hombre operan similares factores, excepto que los valores de estrógenos son regulados por la aromatasa que convierte la testosterona en estradiol.

Los factores más importantes en el hombre son la deficiencia en vitamina D, hiperparatiroidismo secundario que estimula la actividad osteoclástica e inhibe la de los osteoblastos. La deficiencia de estrógenos está causada por la reducida actividad de la aromatasa junto con valores bajos de GH e IG-F que determinan además, insuficiencia de la función osteoblástica.

REFERENCIAS

1. Johnston CC Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992;327:82-87.
2. Bradney M, Pearce G, Naughton G, Sullivan C, Bass S, Beck T, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: Changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength.: A controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1814-1821.
3. Ryan KJ. Estrogen use and postmenopausal women: A National Institute of Health Consensus Development Conference *Ann Intern Med* 1979;91:921-922.
4. Lindsay R, Hart DM, Forest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980;2:1151-1154.
5. Katz E, McClamrock HD, Adashi EY. Ovarian failure including menopause, premature menopause, and resistant ovarian syndrome, and hormonal replacement. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1990;2:392-397.
6. Eastell R, Delmas PD, Hodgson SF, Eriksen EF, Mann KG, Riggs BL. Bone formation rate in older normal women: Concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics, and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:741-748.
7. Parfitt AM. Age-related structural changes in trabecular and cortical bone: Cellular mechanisms and biomechanical consequences. *Calcif Tissue Int* 1984;36(Suppl 1):123-128.
8. Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: Three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 1986;7:379-408.
9. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. A randomized study on the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1989;10:313-320.
10. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1217-1221.
11. Pacifici R, Rifas 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 USA* 1987;84:4616-4620.
12. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Spelsberg T, Riggs BL. Estrogen stimulates production of the anti-resorptive cytokine receptor osteoprotegerin in human. *J Bone Miner Res* 1999;5(Suppl):173.
13. Kotowicz MA, Klee GG, Kao PC, O'Fallon WM, Hodgson SF, Cedel SL, et al. Relationship between serum intact parathyroid hormone concentrations and bone remodeling in type I osteoporosis: Evidence that skeletal sensitivity is increased. *Osteoporos Int.* 1990;1:14-22.
14. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-773.
15. Kassem M, Ankersen L, Eriksen E, Clark B, Rattan S. Demonstration of cellular aging and senescence in serially passaged long-term cultures of human trabecular osteoblasts. *Osteoporos Int.* 1997;7:514-524.
16. Eriksen EF, Hodgson SF, Eastell R, Cedel SL, O'Fallon WM, Riggs BL. Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: Quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels. *J Bone Miner Res* 1990;5:311-319.
17. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, et al. Relation of alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998;338:1016-1021.
18. Wuster C, Blum WF, Schlemilch S, Ranke MB, Ziegler R. Decreased serum levels of insulin-like growth factors

- and IGF binding protein 3 in osteoporosis. *J Intern Med* 1993;234:249-255.
19. Johansson AG, Eriksen EF, Lindh E, Langdahl B, Blum WF, Lindahl A, et al. Reduced serum levels of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein and a negative bone balance at the level of individual remodeling units in idiopathic osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2795-2798.
 20. Kassem M, Brixen K, Blum WF, Mosekilde L, Eriksen EF. Normal osteoclastic and osteoblastic responses to exogenous growth hormone in patients with postmenopausal spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1365-1370.
 21. Marie P. Growth factors and bone formation in osteoporosis: Roles for IGF-I and TGF-beta. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:44-53.
 22. Matkovic V, Kostial K, Simonovici L, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979;32:540-544.
 23. Lanyon LE. Functional strain as a determinant for bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1984;36(Suppl 1):56-61.
 24. Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. *J Clin Invest* 1986;78:618-621.
 25. Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7:331-337.
 26. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, Evans K. Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age Ageing* 1997;26:253-260.
 27. Glazener CM, Sargood AJ, Jackson PC, Staddon GE, Bryan GJ, Davies ER, et al. Osteoporosis and amenorrhea in young women. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:255-261.
 28. Daniell HW. Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med* 1976;136:298-304.
 29. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, et al. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118:657-665.
 30. Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Cauley JA, Seeley DG, Fox KM, et al. Correlates of impaired function in older women. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:481-489.
 31. Naves DM, O'Neill TW, Silman AJ. The influence of alcohol consumption on the risk of vertebral deformity. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int* 1997;7:65-71.
 32. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, et al. Risk factors for hip fracture in European women: The MEDOS Study. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802-1815.
 33. Nielsen HK, Lundby L, Rasmussen K, Charles P, Hansen C. Alcohol decreases serum osteocalcin in a dose-dependent way in normal subjects. *Calcif Tissue Int* 1990;46:173-178.
 34. Kiel DF, Felson DT, Anderson JJ, Wilson FWF, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987;317:1169-1174.
 35. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal GE. Serum ionized calcium, as well as phosphorus and parathyroid hormone, is associated with the plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration in normal postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991;6:461-468.
 36. Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function, and age in women: Evidence of an age-related intestinal resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D action. *J Bone Miner Res* 1991;6:125-132.
 37. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-1642.
 38. Heaney RP. Estrogen-calcium interactions in the postmenopause. A quantitative description. *Bone Miner* 1990;11:67-84.
 39. Raisz LG, Pilbeam CC, Fall PM. Prostaglandins: Mechanisms of action and regulation of production in bone. *Osteoporos Int* 1993;3(Suppl 1):136-140.
 40. Fukayama S, Tashjian AH, Jr. Direct modulation by estradiol of the response of human bone cells (SaOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1989;124:397-401.
 41. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990;75(Suppl):36-41.
 42. Sorensen OH, Lund B, Andersen RB, Danneskjold Samsøe B, Mosekilde L, Melsen F, et al. Effects of 1-alpha vitamin D on bone and muscle in senile osteopenia. Proceedings from "Endocrinology 79". En: *Molecular Endocrinology* 1979:309-318.
 43. Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal

OSTEOPOROSIS

- osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 1991;325:1189-1195.
44. Ho KKY, Evans WS, Blizzard RM. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: Importance of endogenous estradiol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:51-58.
 45. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, Kampe 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.
 46. Kassen M, Brixen K, Blum W, Mosekilde L, Eriksen EF. No evidence for reduced spontaneous or growth-hormone-stimulated serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II or IGF binding protein 3 in women with spinal osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 1994;131:150-155.
 47. 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;331:1056-1061 [publicado erratum aparece en *N Engl J Med*. 1995;332(2):131].
 48. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-3698.
 49. 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.
 50. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: Effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner* 1997;12:472-478.
 51. Slemenda CW, Longcope C, Zhou L, Hui SL, Peacock M, Johnston CC. Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens. *J Clin Invest* 1997;100:1755-1759.
 52. Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:697-701.
 53. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985;6:421-428.
 54. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, body composition, and calcium homeostasis in former hyperthyroid patients treated by combined medical therapy. *Thyroid* 1996;6:161-168.
 55. Halse J, Melsen F, Mosekilde L. Iliac crest bone mass and remodelling in acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;97:18-22.
 56. Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L, Sorensen OH, Hesselov I. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: Interrelations between biochemical markers of bone remodelling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. *Gut* 1991;32:1303-1307.
 57. Hergenroeder AC. Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *J Pediatr* 1995;126:683-689.
 58. Mundy GR. Inflammatory mediators and the destruction of bone. *J Periodontal Res* 1991;26:213-217.
 59. Mundy GR. Local control of osteoclast function. *Osteoporos Int* 1993;3(Suppl 1):126-127.
 60. Chines A, Pacifici R, Avioli LV, Teitelbaum SL, Korenblat PE. Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis: A clinical and histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:140-144.
 61. Hurley MM, Kessler M, Gronowicz G, Raisz LG. The interaction of heparin and basic fibroblast growth factor on collagen synthesis in 21-day fetal rat calvariae. *Endocrinology* 1992;130:2675-2682.
 62. Puleo DA, Bizios R. Mechanisms of fibronectin-mediated attachment of osteoblasts to substrates in vitro. *Bone Miner* 1992;18:215-226.
 63. Goodman WG. Short-term aluminum administration in the rat: Reductions in bone formation without osteomalacia. *J Lab Clin Med* 1984;103:749-757.
 64. May LG, Gay CV. Multiple G-protein involvement in parathyroid hormone regulation of acid production by osteoclasts. *J Cell Biochem* 1997;64:161-170.
 65. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: Experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995;34:68-77.
 66. Teotia M, Teotia SP, Singh RK. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am J Dis Child* 1979;133:894-900.
 67. Rauch F, Travers R, Norman ME, Taylor A, Parfitt AM, Glorieux FH. Deficient bone formation in idiopathic juvenile osteoporosis: A histomorphometric study of cancellous iliac bone. *J Bone Miner Res*. 2000;5:957-963.
 68. Krassas GE. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:409-412.
 69. Jensen JE, Mortensen G. [Pregnancy associated osteoporosis] *Ugeskr Laeger*. 2000;162:3865-3866.
 70. Di Gregorio S, Danilowicz K, Rubin Z, Mautalen C. Osteoporosis with vertebral fractures associated with pregnancy and lactation. *Nutrition* 2000;16:1052-1055.