



Formación Médica Continuada

Osteoporosis premenopáusica: ¿cómo tratarla?

Melania Martínez-Morillo*, Dolors Grados y Susana Holgado

Sección de Reumatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de abril de 2011

Aceptado el 15 de mayo de 2011

On-line el 6 de agosto de 2011

Palabras clave:

Osteoporosis

Menopausia

Tratamiento

Joven

R E S U M E N

No existe un acuerdo para definir la osteoporosis en mujeres premenopáusicas y el diagnóstico debe realizarse cuidadosamente y sin basarse únicamente en parámetros densitométricos. Hay que tener en cuenta la presencia de otros factores de riesgo como los antecedentes de fracturas por fragilidad, enfermedades o fármacos osteopenizantes. Más del 50% de las mujeres con osteoporosis premenopáusica van a presentar una causa secundaria, el resto serán diagnosticadas de osteoporosis idiopática. Las consideraciones terapéuticas están limitadas por los escasos estudios en este grupo de pacientes, sobre todo en lo que se refiere al riesgo de fracturas. Por otro lado, no disponemos del índice de FRAX, ya que no se puede aplicar a pacientes premenopáusicas. Este artículo pretende realizar una revisión sobre la actitud que se debe seguir según el tipo de osteoporosis premenopáusica basándonos en la evidencia científica actual.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Premenopausal osteoporosis: how to treat?

A B S T R A C T

There is no agreement in defining osteoporosis in premenopausal women and diagnosis must be done carefully and not based on densitometry parameters. Pre-menopausal must take into account the presence of other risk factors and history of fragility fractures, diseases or drugs that cause bone loss. Over 50% of premenopausal women with osteoporosis will have a secondary cause, with the remainder diagnosed with idiopathic osteoporosis. Therapeutic considerations are limited by a few studies in this group of patients, especially in regard to the risk of fractures. On the other hand, the FRAX index cannot be applied to premenopausal women. This article will review the measures to apply depending on the type of premenopausal osteoporosis, based on current scientific evidence.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

¿Qué es la osteoporosis premenopáusica y cómo se diagnostica?

La osteoporosis se define como una enfermedad ósea caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a las fracturas¹. En 1994 un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud propuso el término osteoporosis para definir una categoría densitométrica aplicable a mujeres caucásicas posmenopáusicas que presentaban una densidad mineral ósea (DMO) igual o inferior a -2,5 desviaciones estándar respecto a la población joven del mismo sexo, esto es, un valor de T menor de -2,5².

Sin embargo, no existe un acuerdo para definir la osteoporosis en mujeres premenopáusicas y el diagnóstico debe realizarse cuidadosamente y sin basarse únicamente en parámetros densitométricos³.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica sugiere que estos criterios no deben aplicarse a la mujer joven y aconsejan utilizar en este grupo de población la escala Z: un valor de Z menor de -2 en columna lumbar o fémur indicaría una DMO por debajo del valor normal para la edad y el sexo del individuo. No obstante, para realizar el diagnóstico de osteoporosis premenopáusica, recomiendan no basarse únicamente en parámetros densitométricos y tener en cuenta la presencia de otros factores de riesgo, como los antecedentes de fracturas por fragilidad y las enfermedades o fármacos osteopenizantes. Esta consideración se debe a que una DMO baja en un individuo joven puede traducir únicamente una adquisición deficiente del pico de masa ósea y no estar relacionada con un aumento del riesgo de fractura. Por otro lado, el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas es superior al de mujeres premenopáusicas con la misma DMO dado que las mujeres premenopáusicas presentan estímulo estrogénico, mayor masa muscular, corticales más gruesas, menos remodelado óseo y menor número de caídas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: melaniamm@gmail.com (M. Martínez-Morillo).

¿Cuál es su incidencia?

La osteoporosis posmenopáusica está bien documentada y estudiada; sin embargo, a la osteoporosis premenopáusica se le ha prestado menor atención probablemente por su baja incidencia. De hecho, se dispone de escasos estudios sobre su incidencia real. La prevalencia de osteoporosis por densitometría en mujeres jóvenes (20-44 años) de nuestra población se sitúa en el 0,34-0,17% en columna lumbar y cuello del fémur, respectivamente⁴. Los estudios que analizan la incidencia de fracturas en este grupo son escasos: se estima que la incidencia de fracturas vertebrales en pacientes jóvenes (< 35 años) es de 3 por 100.000 personas/año y asciende a 21 en la población de 35-44 años, aunque con frecuencia son de origen traumático⁵. Cabe destacar que la presencia de fracturas en este grupo, haciendo especial hincapié en las que afectan al radio distal, se asocia a una disminución de la masa ósea y además constituye un factor de riesgo para ocurrir fracturas en la edad adulta⁶.

Por otro lado, como ocurre en toda enfermedad silente que no ocasiona síntomas en sus fases iniciales, se trata probablemente de una enfermedad infradiagnosticada. No obstante, no existen estudios al respecto en nuestro entorno.

¿Qué factores determinan el pico de masa ósea?

La DMO baja en mujeres premenopáusicas es el resultado de la adquisición de un pico de masa ósea bajo, de su pérdida posterior o de ambas. El pico de masa ósea viene determinado genéticamente, pero los hábitos de vida, como el ejercicio y la dieta, así como los factores hormonales, pueden contribuir en su adquisición. Se alcanza al final de la segunda década de la vida, siendo muy similar en ambos sexos hasta los 40 años. Existen varios factores que se han relacionado de forma independiente con el aumento de la masa ósea: preservar un índice de masa corporal dentro de la normalidad en la menarquia, realizar ejercicio físico que implique carga mecánica durante la adolescencia y un desarrollo puberal normal. Se estima en el «pico» de masa ósea un desarrollo influencia relativa mayor en el desarrollo de osteoporosis en la edad adulta que la pérdida de masa ósea que se produce con la edad^{7,8}.

¿Cuáles son las causas de la osteoporosis premenopáusica?

Más del 50% de las mujeres con osteoporosis premenopáusica van a presentar una causa secundaria; el resto serán diagnosticadas de osteoporosis idiopática (tabla 1). Los estudios epidemiológicos sobre la etiología de esta patología son muy escasos. Peris et al analizaron las causas de osteoporosis secundaria en un total de 52 mujeres premenopáusicas. Un 56% presentaban una osteoporosis idiopática. Las causas secundarias más frecuentes resultaron ser la enfermedad de Cushing, la osteoporosis asociada al embarazo y las osteogénesis imperfecta. En un estudio previo realizado por el mismo grupo de investigación en hombres, las etiologías más frecuentes fueron el alcohol, el hipogonadismo y el tratamiento con glucocorticoides. Otro grupo americano, en 1994, con una población de 22 pacientes con osteoporosis, hombres y mujeres jóvenes, describió el tratamiento con glucocorticoides como la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y, por el contrario, la osteoporosis idiopática fue inusual⁹.

Por lo tanto, ante este diagnóstico se debe ser concienzudo en la búsqueda de una causa subyacente. Lo primero que se debe llevar a cabo es una meticulosa historia clínica: antecedentes familiares (un 50% de las hijas de mujeres premenopáusicas, hombres y mujeres jóvenes, describió el tratamiento con glucocorticoides como la causa más frecuente de osteoporosis secundaria y, por el contrario, la osteoporosis idiopática fue inusual⁹), fracturas previas, menarquia, amenorreas, embarazo y lactancia, dieta y ejercicio, síntomas gastrointestinales, estilo de vida y medicación. El uso de fármacos osteopenizantes y las enfermedades concomitantes deben ser interrogados cuidadosamente.

Tabla 1

Causas de osteoporosis secundaria en las mujeres premenopáusicas

Tratamientos farmacológicos o tóxicos
Glucocorticoides
Antiepilépticos
Inhibidores de la aromataza
Heparina
Alcohol
Análogos de la LHRH
Enfermedades endocrinas
Hipogonadismo
Hipertiroidismo
Enfermedad de Cushing
Déficit de hormona del crecimiento
Panhipopituitarismo
Hiperparatiroidismo
Desnutrición o malabsorción
Anorexia nerviosa
Enfermedad inflamatoria intestinal
Celiaquía
Resección intestinal
Enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, LES, etc.)
Hepatopatía
Osteogénesis imperfecta
Trasplantados (tanto órgano sólido como médula ósea)
Infección por VIH
Hemocromatosis
Osteoporosis idiopática
Osteoporosis asociada al embarazo
Mastocitosis sistémica

También se realizarán una exploración física sistémica para buscar estigmas de enfermedades subyacentes y los tests de laboratorios que se consideren necesarios para descartar causas secundarias de osteoporosis¹¹.

El estudio básico se incluyen: hemograma, velocidad de sedimentación globular, función renal y hepática, ionograma, calcio y fosfato en sangre y orina, fosfatasa alcalina total, proteinoograma y proteínas totales, perfil lipídico, ferritina, urianálisis, calcio en orina de 24 h, 25-hidroxivitamina D y gonadotrofinas con estradiol. En función del grado de sospecha clínica, se debe solicitar: paratirina, hormonas tiroideas, cortisol, prolactina u hormona del crecimiento. Ante la sospecha clínica de celiaquía, mastocitosis o hipofosfatasa, se deberá ampliar el estudio con las pruebas indicadas. La determinación de marcadores bioquímicos del remodelado óseo puede aportar información adicional sobre el remodelado óseo en estos pacientes y sobre la respuesta terapéutica. En escasas ocasiones puede ser necesario realizar una biopsia ósea, especialmente para descartar una osteomalacia.

¿De qué dispongo para tratar la osteoporosis premenopáusica?

Las consideraciones terapéuticas están limitadas por los escasos estudios en este grupo de pacientes, sobre todo en lo que se refiere al riesgo de fracturas y al tratamiento. Por otro lado, no disponemos del índice de FRAX, ya que no se puede aplicar a pacientes premenopáusicas. Para tratar la osteoporosis premenopáusica disponemos de diversos tratamientos:

- Medidas generales (adecuación del estilo de vida). Ejercicio físico, dieta rica en calcio y vitamina D, suplementos de calcio y vitamina D en caso de déficit nutricional, evitar el tabaco y el alcohol, y mantener un índice de masa corporal por encima del infopeso.
- Bifosfonatos. En situaciones concretas y con un número limitado de pacientes, risedronato y alendronato por vía oral, y zoledronato y pamidronato por vía intravenosa han demostrado ser efectivos en la prevención de la pérdida de masa ósea. Es importante tener en cuenta que los bifosfonatos presentan

acumulación ósea, por lo que su excreción se mantiene durante años pese a la suspensión de este. Este hecho podría condicionar una dificultad para la consolidación de fracturas y una hipotética teratogenicidad. No existen estudios sistemáticos sobre el uso de bifosfonatos durante el embarazo, pero estudios en animales sugieren una posible transferencia placentaria y una afectación del desarrollo esquelético fetal. Una revisión sistemática de la bibliografía existente mostró a 58 revisiones sistemáticas con bifosfonatos orales en el período preconcepcional o durante la gestación, y no se detectó ninguna anomalía congénita^{12,13}. También existe algún caso documentado de pacientes en tratamiento con pamidronato por vía intravenosa que han tenido hijos sanos¹⁴. El único dato que señala su teratogenicidad es el descrito por la unidad de genética clínica y epidemiológica de la Universidad de Padua, que recoge 10 casos de mujeres tratadas con bifosfonatos durante la gestación, con el resultado de un 20% de malformaciones congénitas¹⁵. No obstante, se recomienda evitar la concepción mientras se esté realizando dicho fármaco, pero si esta se ha producido de forma accidental, no se recomienda su interrupción.

- Terapia hormonal sustitutiva y anovulatorios. Aplicable en pacientes con amenorrea o menopausia precoz. No existen guías consensuadas y se tiende a pautarlos cada vez menos, en especial la terapia hormonal sustitutiva.
- Teriparatida. No aceptada como terapia de primera línea en pacientes con osteoporosis premenopáusica idiopática porque se considera que no existen suficientes estudios de seguridad y eficacia en pacientes jóvenes a largo plazo. No obstante, un estudio de 6 meses de duración en mujeres jóvenes con menopausia precoz demostró prevención de la pérdida de masa ósea¹⁶. Así mismo, la terapia intermitente con teriparatida recientemente haría a tratamiento con glucocorticoides, siendo incluso superior al tratamiento con bifosfonatos en la prevención de fracturas vertebrales¹⁷.
- Calcitonina. No ha demostrado disminuir el número de fracturas y en las mujeres jóvenes no queda claro que mejore la DMO de forma suficiente¹⁸.
- Ahorradores de calcio (tiazidas, amilorida, indapamida y clortalidona). En pacientes con hipercalcemia, para evitar un balance negativo. Ha demostrado un aumento de la DMO y disminuir el riesgo de fracturas¹⁹.
- Los fármacos contraindicados en este grupo de edad son los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, ya que bloquean la acción estrogénica en el hueso y pueden provocar mayor pérdida ósea; solo pueden indicarse en pacientes jóvenes si estas con menopausias. Tampoco existen estudios de la eficacia con ranelato de estroncio o denosumab en mujeres premenopáusicas.

¿Cómo trato la osteoporosis premenopáusica?

Las mujeres que únicamente presentan una DMO baja, sin otros factores de riesgo, no deberían ser diagnosticadas de osteoporosis y no tienen que recibir ningún tipo de tratamiento. Se debería realizar el mismo control que en otra paciente de su edad y las mismas recomendaciones generales.

En aquellas mujeres que, además de la DMO baja, existen factores de riesgo, como la presencia de fracturas o causas secundarias de osteoporosis, sí se debería realizar una intervención terapéutica. Y siempre, además, existirán más que estudios sobre el tratamiento farmacológico en este grupo de población, por lo que podemos dividir la actitud que se debe seguir según el tipo de osteoporosis premenopáusica:

1. Osteoporosis idiopática. Las mujeres con una masa ósea baja y/o una fractura patológica, y que sin embargo no presentan una causa subyacente, reciben el diagnóstico de osteoporosis idiopática. Esta entidad es infrecuente, afecta por igual a ambos sexos y su causa no está aclarada. Con frecuencia, estos pacientes presentan antecedentes familiares de osteoporosis, lo que confirma la relevancia que tienen los factores genéticos. Un estudio evidenció que el 50% de las hijas de mujeres con osteoporosis premenopáusica presentaban una disminución de la masa ósea. Entre el 36 y el 50% de los pacientes con osteoporosis idiopática presentan hipercalcemia asociada¹⁹ y con relativa frecuencia junto a litiasis renal. También se han descrito otros hallazgos de forma aislada, como una alteración en la dinámica de secreción de la hormona paratiroidea, disminución de los valores de la hormona de crecimiento o de los valores de estradiol sérico, alteraciones en la expresión del receptor α -interleucina-1, los osteoblastos o aumento de la producción de interleucina-1, que estimularía la resorción ósea, y una disminución de la formación ósea asociada a una alteración de la capacidad proliferativa de los osteoblastos²⁰.

Respecto al tratamiento los escasos estudios demuestran que en algunas de estas mujeres basta con pautar medidas generales para estabilizar la masa ósea. En las pacientes con hipercalcemia se pueden añadir fármacos que disminuyan la pérdida de calcio en orina y pautar restricción del sodio en la dieta, así como evitar la disminución de la ingesta de calcio para evitar un balance negativo. En varones jóvenes con osteoporosis idiopática, los bifosfonatos y la teriparatida se han mostrado eficaces, pero no existen apenas datos de seguridad y eficacia de estos tratamientos en mujeres jóvenes con esta patología, por lo que no se recomienda pautarlos de forma sistemática²¹.

2. Osteoporosis secundarias. Cada una de las enfermedades subyacentes tiene consideraciones especiales. En muchas ocasiones, el tratamiento de la enfermedad de base supone un aumento de la DMO. A continuación, se comentan las más frecuentes:

- Tratamiento con glucocorticoides. El tratamiento con glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis farmacológica. Los glucocorticoides reducen el número y la función de los osteoblastos, y aumentan la vida media de los osteoclastos. Entre un 18 y un 22% de las mujeres jóvenes premenopáusicas que siguen un tratamiento prolongado y a altas dosis de prednisona desarrollan osteoporosis²². La incidencia está relacionada con la dosis y la duración del tratamiento²³. Un estudio japonés reciente demuestra que las dosis elevadas de glucocorticoides en pacientes premenopáusicas con enfermedades del tejido conectivo se asocian a una incidencia elevada de fracturas de los huesos sintomáticas (11,3%) y que aumentaban con la edad, la dosis y duración del tratamiento, y el consumo de alcohol²⁴. Existe una experiencia muy limitada en el tratamiento de la osteoporosis por glucocorticoides en este grupo de pacientes. El American College of Rheumatology (ACR) recomienda en pacientes que vayan a tomar glucocorticoides durante más de 3 meses con una dosis superior a 7,5 mg al día y con una historia previa de fractura por insuficiencia, además de las medidas generales, tratamiento con bifosfonatos (alendronato o risedronato como primera opción, o zoledronato si se considera preferible por circunstancias concretas que se den en el caso)²⁵⁻²⁷. No obstante, el número de mujeres premenopáusicas incluidas en estos estudios es reducido. Otra opción que ha demostrado ser efectiva en un estudio reciente es la terapia intermitente con teriparatida, siendo incluso superior al tratamiento con bifosfonatos en la prevención de fracturas vertebrales¹⁷. Se debería utilizar si el riesgo de fractura es alto o la respuesta no se estima adecuada. No obstante, se desconoce el riesgo de este fármaco a largo plazo en las mujeres

premenopáusicas y el número de pacientes jóvenes incluidas en este estudio era limitado²⁸. Sin embargo, la ACR en los pacientes en tratamiento con dosis menores de corticoides o sin antecedentes de fracturas concluye que no existen a día de hoy datos suficientes para hacer recomendaciones concretas, insistiendo únicamente en las medidas generales.

- Trastornos de la alimentación y estados de amenorrea. Estas situaciones se asocian a una pérdida de la masa ósea importante, en especial cuando se inicia en la adolescencia. Se han implicado múltiples factores: malnutrición con déficit de calcio y vitamina D, déficit estrogénico, aumento de la producción de cortisol e hiperparatiroidismo secundario²⁹. El tratamiento debe incluir aportes de calcio y vitamina D. Otros tratamientos como la terapia hormonal sustitutiva, los anticonceptivos orales o los bifosfonatos (alendronato y risedronato) han demostrado aumentar la DMO en algunos estudios, pero todos concuerdan en que el determinante más importante es la ganancia ponderal³⁰. Por lo tanto, y a la espera de nuevos estudios, no deben utilizarse estos fármacos de forma rutinaria³¹.
- Enfermedades endocrinas. Las pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan con frecuencia osteoporosis, por el aumento del remodelado óseo. Entre las recomendaciones de tratamiento quirúrgico se encuentran presentar una escala T < -2,5 y tener menos de 50 años. Tras la intervención, la mayoría de las pacientes manifiesta una mejoría de la DMO³². Otros ejemplos de pérdida de densidad ósea por aumento del remodelado son el hipertiroidismo y la enfermedad de Cushing. La disminución puede revertir con el tratamiento apropiado³³.
- Trastornos gastrointestinales y de malabsorción. La absorción del calcio está mediada por el metabolito activo de la vitamina D (1,25-hidroxivitamina D), que se absorbe en el intestino. Un déficit de vitamina D puede conducir a la pérdida de densidad ósea por hiperparatiroidismo secundario. Enfermedades como la celiaquía y la insuficiencia pancreática, las mujeres postoperadas de cirugía bariátrica o las enfermedades inflamatorias intestinales deben considerarse en el diagnóstico de osteoporosis premenopáusica. El tratamiento de estas puede frenar la pérdida de masa ósea. En el caso de las enfermedades inflamatorias intestinales, el mecanismo es multifactorial e incluye el efecto de citocinas inflamatorias, la malabsorción y el tratamiento para la enfermedad, en muchas ocasiones, es osteopenizante³⁴. Se desconoce en la actualidad el riesgo exacto de fracturas. No existe consenso al respecto, pero los bifosfonatos podrían considerarse una buena opción terapéutica en el futuro, aunque a día de hoy no existe evidencia científica suficiente para pautarlos de forma sistemática³⁵.
- Trasplante de órgano sólido y médula ósea. Tras el trasplante se produce una pérdida de masa ósea y un incremento en el número de fracturas. A ello contribuyen, además de la enfermedad de base, los tratamientos inmunosupresores. Por ello se recomienda realizar un estudio del metabolismo fosfocálcico previo al trasplante y una densitometría. El tratamiento con suplementos de la vitamina D, si se requieren, así como con bifosfonatos han demostrado ser de utilidad aumentando DMO. No obstante, no existen estudios sobre la disminución en el número de fracturas^{36,37}.
- Osteoporosis asociada al embarazo. Enfermedad que cursa con fracturas por insuficiencia, sobre todo vertebrales, durante los últimos meses del embarazo o en el posparto. La etiología de esta patología no está aclarada. Tras el embarazo presentan un aumento espontáneo y progresivo de la masa ósea, pero no normalización. Se ha observado una disminución de bifosfonatos durante un corto periodo con mejoría de la DMO, pero no hay estudios respecto a reducción del número de fracturas. Se requieren más estudios para establecer recomendaciones concretas. En estas pacientes se desaconseja la lactancia, dado

que puede contribuir a la pérdida ósea que se produce en este periodo^{38,39}.

- Enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoides, lupus, etc.). Se ha demostrado que el factor más osteopenizante en estos pacientes es la propia actividad inflamatoria de la enfermedad, por lo que el objetivo ante este tipo de osteoporosis es el control de la enfermedad subyacente^{40,41}.
- Otras. En pacientes en tratamiento con fármacos osteopenizantes como los antiépilépticos, se podría considerar pautar suplementos de calcio y vitamina D. En otras patologías, como la osteogénesis imperfecta o la neoplasia de mama en tratamiento quimioterápico u hormonoterapia, los bifosfonatos por vía endovenosa han demostrado su utilidad. No obstante, no son el objetivo de la actual revisión.

Se debe realizar seguimiento de las mujeres premenopáusicas con osteoporosis hasta que la DMO permanezca estable, mediante la realización de densitometrías cada 18-36 meses³³. Dado que no existen guías terapéuticas, se deberá individualizar el tratamiento que se debe seguir, utilizando el sentido común y la experiencia propia, con ayuda de los escasos consensos terapéuticos que existen sobre algunas de las causas secundarias. Debemos mencionar, por último, la necesidad de realizar más estudios en este ámbito.

Ideas fundamentales

- Una DMO baja en mujeres premenopáusicas no se asocia con el mismo riesgo de fracturas que en mujeres posmenopáusicas
- La DMO en jóvenes se debe definir utilizando la escala Z.
- Una escala Z < -2 se define como «por debajo del rango esperado para su edad», no como osteoporosis premenopáusica.
- Para el diagnóstico de osteoporosis premenopáusica se requieren, además de la densitometría, otros factores de riesgo.
- Más del 50% de las osteoporosis premenopáusicas son secundarias.
- Si no se encuentra una causa secundaria, se diagnostica de «osteoporosis idiopática».
- Todas las mujeres premenopáusicas deben recibir recomendaciones básicas sobre la prevención de la osteoporosis.
- Se deben tratar en primer lugar las causas secundarias.
- El uso de otras terapias queda limitado a aquellas situaciones con riesgo alto de fractura o con una pérdida rápida de masa ósea, y a algunas causas secundarias.
- Se requieren más estudios para precisar cuándo iniciar tratamiento en la osteoporosis premenopáusica.
- No existen guías, por lo que se tienen que aplicar el sentido común y la experiencia, e individualizar el tratamiento.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Paper on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001;285:785-95.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO; 1994.
3. Peris P. Osteoporosis en individuos jóvenes. Reumatol Clin. 2010;6:217-23.
4. 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. 2001;116:86-8.
5. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Incidence of clinical diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res. 1992;7:221-7.
6. 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.
7. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. J Clin Invest. 1994;93:799-808.

8. Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE. Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res*. 1999;14:633–43.
9. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton 3rd LJ. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15:551–5.
10. Wu F, Mason B, Horne A, Ames R, Clearwater J, Liu M, et al. Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures. *Arch Intern Med*. 2002;162:33–6.
11. Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez 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.
12. Djokan N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:1146–8.
13. Levy S, Fayez I, Taguchi N, Han JY, Aiello J, Matsui D. Pregnancy outcome following in utero exposure to bisphosphonates. *Bone*. 2009;44:428–30.
14. Chan B, Zacharin M. Maternal and infant outcome after pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia and osteogenesis imperfecta before conception: a report of 4 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2017–20.
15. Losada I, Sartori L, Di Gianantonio E, Zen M, Clementi M, Doria A. Bisphosphonates in patients with autoimmune rheumatic diseases: can they be used in women of childbearing age? *Autoimmun Rev*. 2010;9:547–52.
16. Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, Hornstein MD, Schiff I, Neer RM. Parathyroid hormone for prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med*. 1994;331:1618–23.
17. Saag KG, Shone E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357:2028–39.
18. Arnala I, Saastamoinene J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone*. 1996;18:629–32.
19. Peris P, Guañabens N, Monegal A, Álvarez I, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis asociada a hipercalcemia. Efecto del tratamiento con hidroclorotiazidas o etidronato cíclico. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:408–12.
20. Rubin LR, Schussheim DH, Kulak CA, Kurland ES, Rosen CJ, Bilezikian JP, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:526–33.
21. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, Del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp*. 2008;208:1–24.
22. Pons F, Peris P, Guañabens N, Font J, Huguet M, Espinosa G, et al. The effect of lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in premenopausal women. *Br J Rheumatol*. 1995;34:742–6.
23. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;7:144–9.
24. Sugiyama T, Suzuki S, Yoshida T, Suyama K, Tanaka T, Sueishi M, et al. Incidence of symptomatic vertebral fractures in women of childbearing age newly treated with high-dose glucocorticoid. *Gen Med*. 2010;7:218–29.
25. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adams S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomised trial. *J Bone Miner Res*. 2000;15:1006–13.
26. Adachi JD, Saag KG, Delman PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*. 2001;44:202–11.
27. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:1253–63.
28. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:1515–26.
29. Biller BM, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:548–54.
30. Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Etu SF, Walsh BT, et al. Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density, and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:92–9.
31. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3179–85.
32. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1:237–45.
33. Bhalla AK. Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:313–27.
34. Schulte C, Dignass AV, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis*. 1998;4:268–75.
35. Cremers SC, Van Hogezaand R, Bänffer D, Den Hartigh J, Vermeij P, Papapoulos SE, et al. Absorption of oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int*. 2005;16:1727–36.
36. Shane E, Adesio V, Namerow PB, McMahon DJ, Lo SH, Staron RB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 2004;350:767–76.
37. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1919–32.
38. Dunne F, Walters B, Marshall T, Heath DA. Pregnancy associated osteoporosis. *Clin Endocrin*. 1993;39:487–90.
39. O'Sullivan SM, Grey AB, Singh R, Reid IR. Bisphosphonate in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:1008–12.
40. Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston JE, Beresford JN, Bhalla AK. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. II. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology*. 2002;41:741–9.
41. Lodder MC, De Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1576–80.