

---

## REVISION DE TEMAS

### PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS EN EL CLIMATERIO

*M.A. Escobar G.\**

**PALABRAS CLAVES:** Osteoporosis - Postmenopáusica- Estrógenos

#### RESUMEN

Se presenta una revisión bibliográfica sobre la osteoporosis en la mujer climaterica. Se enfoca inicialmente con las bases fisiopatológicas que permiten la posterior aproximación profiláctica y terapéutica.

La deficiencia de estrógenos se implica como la causa fundamental que desencadena los mecanismos favorecedores de la rápida disminución en la masa ósea de las mujeres postmenopáusicas.

#### SUMMARY

A riview about osteoporosis during menopause. Analysis of the physiopatologic mechanisms that will help to understand a better prophylactic and therapeutic approach to this problem.

It implies that estrogen deficiency is the main cause which rises the probable mechanisms for the quick decrease of bone mass in postmenopausal women.

**KEY WORDS:** Osteoporosis - Postmenopause - Estrogen

#### INTRODUCCION

En el año de 1941, Albrigh, citado por Lindsay y Botella (5,41), fue quien primero describió la Osteoporosis postmenopáusica y la atribuyó a la falta de estrógenos.

Hoy se estima que el 25% de mujeres blancas por encima de los 60 años, tienen fracturas por aplastamiento de vértebras lumbares, debido a la Osteoporosis (15,16).

El 52% de las mujeres Norteamericanas por encima de los 65 años, estarán afectadas por Osteoporosis, ocurriendo en ellas cerca de 1 millón de fracturas de vértebras, radio distal o cadera, cada año (36,48,79).

---

\* Doctor Marco Antonio Escobar G.  
Residente de Ginecoobstetricia  
Facultad de Medicina  
Instituto de Ciencias de la Salud CES  
Medellín - Colombia

## Fisiopatología:

Hoy se sabe que el hueso es una estructura muy dinámica y fundamental en la homeostasis del organismo (24,53,54)..

Se consideran 5 fases en el ciclo de remodelación ósea (53):

1. **Quiescencia:** Es el estado de reposo, considerado o determinado en una zona de 0.1 mm cúbicos, llamada Unidad Multicelular Básica (UMB).
2. **Activación:** Aparecen los preosteoclastos derivados del sistema Monocito - Macrófago. Esta ocurre en alguna UMB cada 10 segundos.
3. **Reabsorción:** En esta fase se observan los osteoclastos completamente diferenciados, desplazando las células de recubrimiento Perióstico y profundizando en el hueso trabecular formando la denominada Laguna de Howships. La reabsorción ocurre hasta una profundidad de 50-100 micras, la cual está controlada por algún mecanismo aún no identificado, lo cual se toma de 1 a 3 semanas.
4. **Reversión:** Sigue a toda reabsorción de manera automática, con un retardo de 1-2 semanas. La intensidad de la reversión sí puede ser variable. Aparecen sobre la base de la cavidad de reabsorción, los Osteoblastos, de los cuales aún no se logra aclarar su origen.
5. **Formación:** Los Osteoblastos se agrupan y comienzan a depositar osteoide, materia colágena compuesta por proteoglicanos, sobre la cual, en 5-10 días se produce la mineralización. El crecimiento del Osteoide es muy rápido, progresando a un ritmo de 3 a 20 micras diarias. En el hueso compacto cortical, la formación se hace en anillos y en el hueso trabecular en forma de medialuna.

En el adulto normal este ciclo dura cerca de 4 meses en cada UMB. En la mujer por debajo de los 35 años, existe un equilibrio entre la destrucción y formación ósea (6,53,54,61).

Posteriormente y de manera progresiva se va presentando un desequilibrio en el cual la reabsorción es mayor que la formación. La intensidad disminuida en la fase de reversión del ciclo, mediada por déficit de osteoblastos, que ocurre lentamente y por igual en ambos sexos, es lo que origina la Osteoporosis INVOLUTIVA (5,24,60,65).

La reabsorción intensa y acelerada por parte de los Osteoclastos, genera la Osteoporosis MENO-PAUSICA por déficit de estrógenos (6, 39, 40, 49, 53, 59, 72).

Tradicionalmente se ha negado la presencia de receptores estrogénicos a nivel óseo. (28) (38) (40); sin embargo Eriksen y Cols. (Survey 44: 1989), muestran alguna evidencia de la presencia de receptores estrogénicos en los Osteoblastos, implicando una acción directa de los estrógenos sobre la dinámica ósea y desvirtuando el mecanismo de su acción indirecta a través de la Calcitonina, sugerido constantemente por varios autores (39) (41) (49) (61) (70).

La administración de Estrógenos a la mujer postmenopáusica, produce respuestas bioquímicas bien demostradas y que sustentan la etiología de la Osteoporosis Menopáusica.

Otro firme argumento que implica a la privación estrogénica como causa de Osteoporosis en la mujer, son los resultados obtenidos con el seguimiento a largo plazo de las mujeres sometidas a Ooforectomía bilateral en edades premenopáusicas. (23) (29) (40) (43) (72). Los positivos resultados obtenidos por Lindsay (43), administrando Estrógenos como terapia de sustitución en mujeres ooforectomizadas bilateralmente, comenzando dentro de los 2 meses y por lo menos durante 6 años consecutivos, indican la importancia de un manejo oportuno y adecuado.

## EPIDEMIOLOGIA

Los principales factores de riesgo asociados con Osteoporosis, son descritos a continuación y su importancia se fundamenta en el momento de seleccionar las pacientes que requerirán un manejo preventivo o terapéutico (14) (42) (63).

1. **Sexo Femenino - Postmenopausia:** El hipostrogenismo que acompaña a las mujeres Postmenopáusicas, el cual no alcanza a ser compensado en la mayoría de ellas por la conversión periférica de los Andrógenos a estrógenos; origina una hiperactividad osteoclástica previamente descrita.
2. **Baja ingesta de Calcio por largo tiempo:** El Calcio constituye el 40% de la masa mineral ósea, siendo el hueso la única fuente de alma-

cenamiento. Los requerimientos nutricionales de Calcio en la Postmenopausia son de 1.500 mgr y es fundamental la presencia de Estrógenos para la correcta absorción de éstos 1,5 grs desde el intestino. un vaso con 8 onzas de leche aporta cerca de 300 mgs de calcio (16) (26) (55) (66).

3. **Menopausia Temprana:** Hipoestrogenismo presente. (23) (43).
4. **Vida Sedentaria:** El ejercicio estimula la neoformación ósea. Sin embargo el extremo opuesto, o sea, el excesivo ejercicio practicado por las atletas, puede producir una falla ovárica manifestada por largos períodos de Amenorrea y consecuentemente Osteoporosis. (13) (33) (46).

Alguno de los mecanismos implicados en este hecho, (33) sugiere que el Stress generado por el esfuerzo físico continuo, libera altas cantidades de Opioides endógenos que a su vez interfieren con los pulsos de LH, trastornando el eje hipotálamo - hipófisis - ovario, llevando a una menopausia precoz o generando Amenorreas repetidamente.

5. **Raza blanca o asiática.**
6. **Historia Familiar de Osteoporosis**
7. **Nuliparidad.**
8. **Aumento en las Proteínas de la dieta:** La hiperproteinemia favorece la pérdida urinaria de Calcio (5) (26).
9. **Alta Ingesta de Fosfatos y Sodio:** Favorecen un ligero incremento en la pérdida urinaria de Calcio, el cual es rápidamente compensado con una dieta adecuada en Calcio (26).
10. **Abuso de Alcohol:** La ingesta, de más de 2 onzas diarias de Alcohol, favorece la Osteoporosis. (5) (26).
11. **Hábito de Fumar Cigarrillo:** Aumenta el metabolismo Hepático de Estrógenos (32). Se observa como factor de riesgo principalmente en mujeres delgadas, en las cuales la conversión de Androstenidiona a Estrona y de Testosterona a Estradiol en el tejido graso, está disminuída. (2) (3) (45)

12. **Alta Ingesta de Cafeína:** Sólo en cantidades muy altas y por tiempo prolongado. (26)
13. **Exceso de Glucocorticoides:** En el Síndrome de Cushing se observa un marcado aumento en la actividad osteoclástica por la supresión directa de la absorción intestinal de Calcio llevando a un hiperparatiroidismo secundario, igualmente los esteroides endógenos o exógenos en exceso, causan supresión de la actividad osteoblástica. (5) (24).
14. **Consumo de Heparina a dosis altas:** Anticonvulsivantes tipo Fenitoina; Antiácidos a base de Aluminio por tiempo largo. (5) (72).
15. **Hiperparatiroidismo.** (24)
16. **Hipertiroidismo** o exceso de L-Thyroxine en el tratamiento de hipotiroidismo, (Annals Int Med 113: 265, 1990).
17. **Progestágenos:** Algunos estudios (21) (23), sugieren un papel protector de los progestágenos, disminuyendo la eliminación urinaria de Calcio y oponiéndose a la excesiva acción de la hormona Paratiroidea, sobre la reabsorción ósea.

## PRESENTACION CLINICA

El primer signo de osteoporosis es con frecuencia la fractura patológica, precedida por un largo período de pérdida progresiva en la masa ósea, completamente asintomático, de hasta un 40% en las vértebras Lumbares y un 58% en la densidad mineral ósea del cuello femoral. (7) (11) (25) (71). Además, el 80% de fracturas vertebrales por aplastamiento, no presenta síntomas agudos, (37).

A continuación se enumeran algunas características que ayudan a diferenciar la Osteoporosis Climatérica o tipo I, de la Osteoporosis Involutiva, Senil o tipo II. (5) (49) (60) (65) (70).

	TIPO I	TIPO II
EDAD	51 - 75 años	70 ó mas años
RELACION HOMBRE/MUJER	1:6	1:2
PERDIDA OSEA	Trabecular Acelerada	Cortical Lenta
SITIOS DE FRACTURA	Vértebras (Aplas.) Radio (Colles) Cadera (ocasional)	Vértebr. (Cuñas) Cadera Huesos largos
PARATIROIDES	Hipofuncional	Hiperfuncional
ABSORCION DE CALCIO	Disminuída	Disminuída
CAUSA PRINCIPAL	Menopausia	Edad Avanzada

Por un tiempo aproximado de 10 años en la Postmenopausia, ocurre aromatización de Andrógenos formados en el intersticio ovárico y en la zona reticular suprarrenal. Los Estrógenos formados a partir de este proceso, logran proteger a un 35% de mujeres Postmenopáusicas, generalmente obesas, contra la Osteoporosis Climática o tipo I. (61) (72) (77).

Aproximadamente el 25% de todo hueso trabecular del organismo es remodelado anualmente, lo que explica el rápido desarrollo de la Osteoporosis Climática. (6) (53).

## APROXIMACION TERAPEUTICA - PREVENCION Y TRATAMIENTO

### 1. EJERCICIO

La mujer Climática caminando en banda móvil o montando en bicicleta estática por 20 minutos, 3 veces por semana, a una intensidad equivalente al 85% de su ritmo cardíaco máximo previamente obtenido por prueba de esfuerzo cardiovascular, mantendría su masa ósea estable. (12) (41).

### 2. CALCIO

Aquellas mujeres que no logren consumir 1.500 mgs de Calcio en su alimentación diaria, se beneficiarán de los suplementos de Citrato o Carbonato de Calcio, en presentaciones concentradas de 500 mgs por tableta, tomadas idealmente con los alimentos para facilitar la disponibilidad en el medio ácido principalmente en el 40% de mujeres postmenopáusicas que padecen acloridia preprandial. (14) (20) (26) (63).

### 3. VITAMINA D

La forma metabólicamente activa de la vit. D, llamada Dihidroxi vitamina D, estimula la absorción intestinal de Calcio. Basados en esto, algunos autores recomiendan el uso de 20.000 uds/día de vit. D, ó 0,5 microgrs/día de 1,25 dihidroxivitamina D (26) (55).

### 4. ESTROGENOS

Aproximadamente el 30-40% de mujeres en los 10 años siguientes a la Menopausia, lograrán por la vía de los Andrógenos, mantener niveles estrogénicos superiores a los 50pg/ml de 17Beta Estradiol y un Índice Estradiol (E2)/Estrona(E1) Normal, lo que les permitirá evadir riesgo de Osteoporosis de origen Hipoestrogénico (59) (72).

Por este motivo, varios autores (39) (40) (59) (76) (81), recomiendan la terapia de sustitución estrogénica en la mujer postmenopáusica con dos (2) ó mas factores de riesgo previamente mencionados, o con ooforectomía bilateral.

Se recomienda iniciar la terapia Estrogénica en los 3 primeros años que siguen a la Menopausia, cuanto más temprano mejor, considerando que el mayor beneficio de los Estrógenos es a nivel profiláctico, evitando la pérdida de masa ósea. Una vez establecida la Osteoporosis, es poco o nada el aporte estrogénico porque no activan los osteoblastos, pero sí estabilizarían el proceso favoreciendo las adecuadas condiciones metabólicas del Calcio. (15) (16) (17) (28) (29) (63).

Los primeros 6 años que siguen a la Menopausia, conforman el período de inmediata pérdida de masa ósea, en la mujer; luego de los 65 años, la pérdida ósea por causa Involucional e Hipoestrogénica, se igualan. (28) (29) (36) (39); basados en esta observación, los anteriores autores recomiendan terapia Estrogénica hasta los 65 años de edad, idealmente midiendo previamente por métodos físicos, la masa ósea. Otros recomiendan el tratamiento por tiempo indefinido siempre y cuando la paciente no presente contraindicación alguna para ello. (27) (81).

Se ha demostrado un rápido incremento en la reabsorción ósea al suspender los estrógenos, por lo cual, la recomendación es por lo menos no suspenderlos antes de los 65 años de edad. (63) (77).

La gran mayoría de los autores citados anteriormente, concuerdan en reportar una disminución entre el 60-90%, del riesgo de padecer fracturas de huesos con alto contenido trabecular, en mujeres postmenopáusicas tratadas con Estrógenos. (15) (39) (77).

Algunos de los Esquemas más recomendados ahora serían:

- **Estrógenos Equinos Naturales Conjugados:** La dosis de 0.625 mg diarios, ha mostrado ser suficientemente efectiva para el propósito buscado. (5) (14) (15) (18) (42) (72); administrándose cíclicamente por 21-25 días o de manera continua.
- **Etinilestradiol:** 15-25 microgrs/día, continuos o cíclicos; es sintético, potente y gene-

ralmente se presenta comercialmente acompañado de algún progestágeno. (5) (18) (40).

- **Estrógenos Naturales:** 17 Beta Estradiol micronizado, administrado por vía oral; 2 mgs/día. (5) (63), Comercial/=Estrace.
- **17 Beta Estradiol Transdérmico:** Absorción muy adecuada y no es sometido inicialmente al metabolismo hepático, lo que explica cómo con una dosis de sólo 0,1 mg se produce una elevación de la estrogenemia hasta 74pg/ml, mientras que con el mismo compuesto por vía oral a dosis de 2mgs, la estrogenemia sólo alcanza 66pg/ml. Comercialmente se consigue como Estraderm micronizado y se coloca un parche de 0,05-0,1mg 2-3 veces por semana. (8) (34) (78) (80).

Más adelante se mencionarán las implicaciones de los Estrógenos en relación con el Carcinoma de Endometrio y Mama.

## 5. PROGESTAGENOS

Se han demostrado efectos de disminución en el ritmo de resorción ósea causados por el Acetato de Medroxiprogesterona y por la Noretisterona, por mecanismos que aún no se esclarecen. (5) (22) (30); igualmente estos mismos compuestos han mostrado efecto antiestrogénico manifestado por la disminución en los cambios hiperplásicos del Endometrio sometido a Estrógenos y la menor incidencia de Carcinoma Endometrial en pacientes bajo terapia progestágena. (30) (68) (69). Se ha considerado que por el mismo mecanismo también protegen contra el Carcinoma del Seno, pero los resultados de múltiples estudios difíciles de controlar, son contradictorios y este punto permanece bajo controversia. (4) (30) (56) (72) (81).

El comportamiento de los Lípidos bajo tratamiento con Progestágenos como el Acetato de Medroxiprogesterona, es favorable observándose aumento en las Lipoproteínas de Alta densidad, lo cual no ocurre con el Norgestrel. (22) (31) (57) (74). Por lo anterior, la recomendación es utilizar Progestágenos en toda paciente que esté bajo tratamiento con Estrógenos.

- **Acetato de Medroxiprogesterona:** 10 mgs/día cíclico por 12-14 días o 2,5-5mgs continuos. (9) (17) (18) (52) (58) (76).

- **Noretisterona: (Acetato):** 5-10mgs/día cíclico por 12-14 días. (5) (72).

## 6. CALCITONINA

Es secretada por las células C de la Tiroides en respuesta al incremento en el Calcio plasmático. Autores como Lindsay (39) (40) (41) (42) (43), afirman que la disminución de la Calcitonina en la Postmenopausia es la que origina la Osteoporosis Climatérica o Tipo I. Esta hipótesis ha sido bastante desvirtuada por aquellos que informan la presencia de receptores estrogénicos en los Osteoblastos (Eriksen, Survey 44: 1988) (75) y los resultados terapéuticos no siempre son los esperados. (75).

Quienes recomiendan el uso de Calcitonina en la Osteoporosis Postmenopáusica, observan un mejoramiento en la función de los Osteoblastos con disminución de la hiperactividad Osteoclástica. (14) (24) (44) (63). Actualmente hay disponibles varias presentaciones de Calcitonina:

- **Calcitonina de Salmón:** 100 Unidades/día, S.C, agregando 1gr de Calcio/día para prevenir Hiperparatiroidismo Secundario.
- **Calcitonina Humana Sintética (Cibacalcin):** 0,1mg (20 IU), S.C, tres veces por semana. (44).
- **Calcitonina Sintética por vía Nasal,** día por medio. (51) (75).

## 7. FLUORURO DE SODIO

Es un directo estimulante de la actividad osteoblástica. Se requiere la administración concomitante de Calcio, para mineralizar la Matriz Osteoide neoformada (37) (62), aunque no siempre se logra, obteniéndose una nueva masa ósea deficiente (64). Se formulan 40-80mgs/día. El 30% de pacientes padece irritación gástrica y un 10% presenta un síndrome agudo de dolor en los Miembros Inferiores (24) (50).

Aún no es aprobado por la FDA como tratamiento de la Osteoporosis. (35).

## 8. DIFOSFONATOS

Son preparados de Fósforo en los cuales la secuencia del Pirofosfato (P-O-P), se modifica por (P-C-P), el cual se fija al hueso sin ser destruido por las fosfatasas (14) (63) (73). Son mal tolerados por la mucosa gástrica. Algunos resultados

son alentadores generalmente usando terapia múltiple con Calcio, Estrógenos, Fluoruro de Sodio y Vit. D. (63) (73).

## 9. HORMONA PARATIROIDEA

Dosis bajas incrementan la masa ósea produciendo activación, pero dosis altas causan el efecto contrario. Se han utilizado 400Unid./día I.M por 6 semanas, seguidas por 6 semanas de vit. D. Los resultados preliminares informan incremento del 40% en la masa ósea de las vértebras Lumbares; pero se advierten los problemas de costos. (5) (63).

## 10. DIURETICOS TIAZIDICOS

Retienen Calcio, por lo cual son la elección en mujeres Osteoporóticas con Hipertensión. (1) (19).

## 11. HORMONA DEL CRECIMIENTO

Estimula la actividad Osteoblástica con mecanismos aún por definir.

## 12. TRATAMIENTO DE COHERENCIA (ADFR)

Activación; Depresión; Espectante (Free); Repetir Ciclo. Frost, Anderson y Rasmussen, citados por (5) (53) (54) han propuesto un regimen de tratamiento basados en el ciclo de remodelación ósea.

Inicialmente producen activación ósea, con hormona Paratiroidea, o fosfatos, que estimulan la acción inicial de los Osteoclastos, posteriormente se inhibe esta actividad con Calcitonina administrada cada 3 semanas o con Difosfonatos. Posteriormente no se interviene farmacológicamente dejando completar un ciclo de 90 días. Esto se repite por 6 ciclos.

Los autores citados, informan un alentador incremento del 36% en la masa ósea trabecular. Debe complementarse con suplementos de Calcio.

## DIAGNOSTICO PARACLINICO

Intencionalmente ubico este aspecto al final de la revisión, porque la gran mayoría de las veces no se utilizan medios diagnósticos adecuados por sus altos costos, por la poca disponibilidad, o por lo poco precisos para determinar masa ósea y la Biopsia ósea es muy invasiva. (5) (7) (25) (47) (71).

## 1. Laboratorio Clínico:

- Isoenzimas de Glicerofosfatasa Alcalina: Aumentan en el plasma cuando los Osteoblastos se activan. (5) (10).
- Hidroxiprolina: Aminoácido que aparece en la orina cuando predomina la actividad osteoclástica.
- Índice Hidroxiprolina/Creatinina, en orina: Se incrementa en la Osteoporosis Postmenopáusica.
- Índice Calcio/Creatinina, en orina: Se aumenta en la Postmenopausia. (5).
- Osteocalcina: Su incremento indica formación ósea.(7) (11).
- Proteína GLA: Marcador de formación ósea. (5) (11)

## 2. Métodos Físicos:

- Radiogrametría; Radiofotodensimetría; Absorbimetría con fotón único: Son los más baratos dentro de los físicos, pero tienen la desventaja de medir la densidad ósea en el hueso cortical de los metacarpianos o la muñeca, donde generalmente no ocurre la osteoporosis Postmenopáusica. (47) (71).
- Absorbimetría con fotones dobles: Miden hueso trabecular en cadera y columna vertebral, es adecuado. (5) (7) (33) (47).
- Tomografía Computarizada: La desventaja frente a la Absorbimetría, es la dosis alta de irradiación. (7) (11) (23).
- Análisis de Neutrones Activados: Mide todo el Calcio del organismo. Es complicado y los estudios son iniciales. (7).

En general se recomienda practicar estudios de medición de masa ósea, sólo a las postmenopáusicas con factores de riesgo para Osteoporosis y algunos lo recomiendan antes de suspender algún tratamiento empleado por varios años. (7) (11) (23) (71).

## AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Jorge Tirado, Ginecoobstetra CES, por su asesoría en la presente revisión bibliográfica.

## BIBLIOGRAFIA

1. ADLAND DAVENPORT, Pamela, et al. Thiazide Diuretics and Bone Mineral Content in Postmenopausal Women. *Am J Obst Gynecol* 152: 630-634, 1985.
2. BARON J, LEVY F. The Antiestrogenic Effect of Cigarette Smoking in Women. *Am J Obstet Gynecol* 162: 502-514, 1990.
3. BARVIERI RL, McSHANE PM. Constituents of Cigarette Smoke Inhibit Human Granulosa Cell Aromatase. *Fertil Steril* 46: 232, 1986.
4. BERGKVIST L, SHAIRER C, et al. The Risk of Breast Cancer After Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement. *New Engl J Med* 321: 293, 1989.
5. BOTELLA LLUSIA, José. La Osteoporosis del Climaterio y la Involución. IN: BOTELLA LLUSIA, José. La Edad Crítica. Madrid, España, p.p. 119-149, 1990.
6. CANN, Christopher E, MARTIN, Mary C, GENANT, Harry, et al. Decreased Spinal Mineral Content in Amenorrheic Women. *Jama* 251: 626, 1984.
7. CHESNUT III, Charles H. Noninvasive Techniques for Measuring Bone Mass: A Comparative Review. *Clinical Obstet Gynecol* vln 30: 812, 1987.
8. CHETKOWSKI, Ryszard J, et al. Biologic Effects of Transdermal Estradiol. *New Eng J Med* 314: 1615-20, 1986.
9. CHRISTIANSEN, Claus, et al. Uncoupling of Bone Formation and Resorption by Combined o Estrogen and Progestagen Therapy in Postmenopausal Osteoporosis. *Lancet* ii: 800, 1985.
10. COLLINS, David, et al. Possible Prediction of Accelerated Osteoporosis by Alkaline Phosphatase isoenzymes. *Am J Obst. Gynecol* 149: 304, 1984.
11. CUMMINGS, Steven R, BROWNER, Warren, ETTINGER, Bruce. Should Prescription of Postmenopausal Hormone Therapy Be Based on the Results of Bone Densimetry? Editorial, *Annals of Int Med* 113: 565, 1990.
12. DALSKY, Gail P. Exercise: Its Effect on Bone Mineral Content *Clinical Obst and Gynecol* 30: 820, 1987.
13. DRINKWATER, Barbara L, et al. Bone Mineral Content of Amenorrheic and Eumenorrheic Athletes. *N Engl J Med* 311: 277, 1984.
14. EASTELL, Robert, RIGGS Lawrence. Treatment of Osteoporosis *Obstet Gynecol Clinics of North Am.* 14: 77-88 1987.
15. ETTINGER, Bruce, GENANT, Harry, CANN, Christopher. Long Term Estrogen Replacement Therapy Prevents Bone Loss and Fractures. *Annals of Int Med* 102: 319-324, 1985.
16. ETTINGER, Bruce, GENANT, Harry, CANN, Christopher. Postmenopausal Bone Loss is Prevented by Treatment With Low Dosage Estrogen With Calcium. *Annals of Int Med* 106: 40, 1987.
17. ETTINGER, Bruce. Overview of the Efficacy of Hormonal Replacement Therapy. *Am J Obst Gynecol* 156: 1298, 1987.
18. ETTINGER, Bruce. Optimal Use of Postmenopausal Hormone Replacement. *Obstet Gynecol* 72: 5, 1988.
19. FELSON, David T, SLOUTSKIS, Dorith, ANDERSON, Jennifer, et al. Thiazid Diuretics and the Risk of Hip Fracture. *Jama* 265: 370, 1991.
20. GALLAGHER, J Christopher, et al. Treatment of Postmenopausal osteoporosis With High Doses of Synthetic Calcitriol *Annals of Int Med* 113: 649, 1990.
21. GALLAGHER, J Christopher, KABLE, Warren, GOLDGAR, David. Effect of Progestin Therapy on Cortical and Trabecular Bone: Comparison With Estrogen. *Am J Obst Gynecol* 90: 171-178, 1991.
22. GAMBRELL, Don. Use of Progestogen Therapy. *Am J Obstet Gyn* 156:1304, 1987.
23. GENANT, Harry K, CANN, Christopher, ETTINGER, Bruce, et al. Quantitative Computed Tomography of Vertebral Spongiosa: A Sensitive Method for Detecting Early Bone Loss After Oophorectomy. *Annals of Int Med* 97: 699, 1982.
24. HAHN, Theodore. Metabolic Bone Disease. IN: LAVIN, Norman *Manual of Endocrinology and Metabolism*, Little Brown Boston, p.p 303: 318, 1986.
25. HALL, FM, DAVIS MA. Bone Mineral Screening for Osteoporosis Editorial, *N Engl. J Med*, 1987.
26. HEANEY, Robert P. The Role of Nutrition in Prevention and Management of Osteoporosis. *Clinical Obstet Gynecology* vln 30: 833, 1987.
27. HENDERSON, Brian, PAGANINI, Annlia, ROSS, Ronald, Estrogen Replacement Therapy and Protection From Acute Myocardial Infarction, *Am J Obst, Gynecol.* 159: 312-7, 1988.
28. HENNEMAN, DH, Effects of Estrogens on Postmenopausal Osteoporosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 7: 531-44, 1984.
29. HORSMAN, A, JONES M. The Effect of Estrogen Dose on Postmenopausal Bone Loss. *N Engl. J Med.* 309: 405, 1983.
30. HUPPERT, Leonore. Hormonal Replacement Therapy: Benefits, Risk, Doses. *Medical Clinics of North America*, Vol. 71: 23, 1987.
31. JENSEN, Jytte, RIIS, Bente, STROM, Vervor, et al. Long Term Effects of Percutaneous Estrogen and oral Progesterone on Serum Lipoproteins in Postmenopausal Women,. *Am J Obs Gyn* 156: 66, 1987.
32. JENSEN, Jytte, CHRISTIANSEN, Calus. Cigarette Smoking, Serum Estrogens, and Bone Loss During Hormone Replacement Therapy Early After Menopause. *N Engl J Med.* 313: 973, 1985.
33. JONES KP, RAVNIKAR A. Comparison of Bone Density in Amenorrheic Women Due to Athletics, Weight Loss, and Premature Menopause. *Obstet Gynecol.* 66: 5-7, 1985.
34. JUDD, Howard. Efficacy of Transdermal Estradiol. *Am J Obstet. Gynecol* 156: 1326-31, 1987.
35. KANIS, John A. Treatment of Osteoporotic Fracture. *Lancet* 1 #8367, p.p. 27-33. 1984.
36. KIEL DP, FELSON DT. Hip Fracture and the Use of Estrogens in Postmenopausal Women: The Framingham Study. *N Engl J Med.* 317: 1169, 1987.
37. LANE, Joseph, et al. Treatment of Osteoporosis With Sodium Fluoride and Calcium: Effects on Vertebral Fracture Incidence and Bone Histomorphometry. *The Orthopedic Clinics of North Am.* Vnl 15: 729-745, 1984.
38. LIEVERTZ, Randolph W. Pharmacology and Pharmacokinetics of Estrogens *Am J Obs Gyn.* 156:1289, 1987.
39. LINDSAY, Robert. The Menopause: Sex Steroids and Osteoporosis. *Clinical Obst. Gynec.* 30:847, 1987.
40. LINDSAY, Robert. Estrogen Therapy in the Prevention and Management of Osteoporosis. *Am J Obst Gyn* 156: 1347, 1987.

41. LINDSAY, Robert. Prevention of Postmenopausal Osteoporosis. *Obst and Gynecol Clinics of North Am.* 14: 63-76, 1987..
42. LINDSAY R, HART M, CLARK M. The Minimum Effective Dose of Estrogen for Prevention of Postmenopausal Bone Loss. *Obstet Gynecol* 63: 759, 1984.
43. LINDSAY, Robert, et al. Prevention of Spinal Osteoporosis in Oophorectomised Women. *The Lancet* ii, #8205: 1151-54, 1980.
44. MACINTYRE, I, WHITEHEAD MI, BANKS LM, ET AL. Calcitonin for Prevention of Postmenopausal Bone Loss. *Lancet* i; 900, 1988.
45. MACMAHON, Brian, et al. Cigarette Smoking and Urinary Estrogens. *N Engl J Med.* 307: 1062-65, 1982.
46. MARCUS, Robert, et al. Menstrual Function and Bone Mass in Elite Women Distance Runners-Endocrine and Metabolic Features. *Annals of Int Med.* 102: 158, 1985
47. MELTON III, L. Joseph, EDDY, David, JOHNSTON, C. Conrad. Screening for Osteoporosis. *Annals of Int Med.* 112: 516, 1990.
48. NAESEN, Tord, PERSSON, Ingemar, ADAMI, Hans, et al. Hormone Replacement Therapy and the Risk for First Hip Fracture. *Annals of Int Med.* 113: 95, 1990.
49. NOTELOVITZ, Morris. The Role of the Gynecologist in osteoporosis Prevention: A Clinical Approach. *Clinical Obst Gynec.* 30: 871, 1987.
50. ODUFFY, J Desmond, WAHNER, Heiz, O'FALLON, Michael, et al. Mechanism of Acute Lower Extremity Pain Syndrome in Fluoride- Treated Osteoporotic Patients. *Am J Obst Gynecology* 80: 561, 1986.
51. OVERGAARD, Kirsten, HANSEN, Marc, NIELSEN, Vivi-Ann. et al. Discontinuous Calcitonin Treatment of Established Osteoporosis - Effects of Withdrawal of Treatment. *Am J of Medicine.* 89: 1, 1990.
52. PADWICK, Malcolm L, et al. A Simple Method for determining the Optimal Dosage of Progestin in Postmenopausal Women Receiving Estrogens. *5 Eng J Med.* 315: 930-34, 1986.
53. PARFITT AM. Bone Remodeling and Bone Loss: Understanding the Pathophysiology of Osteoporosis. *Clinical Obstet Gynecol* 30: 789-811, 1987.
54. PARFITT, AM. Trabecular Bone Architecture in the Pathogenesis and Prevention of Fractures. *Am J Med* 82: Suppl. 1, 1987.
55. PARFITT, AM. Dietary Risk Factors for Age-Related Bone Loss and Fractures. *Lancet* ii: 1181, 1983.
56. PERSSON, Ingemar, BERGKVIST, Leif, ADAMI, Hans-Olov, et al. The Risk of Breast Cancer After Estrogen and Estrogen-Progestin Replacement. *N Eng J Med.* 321: 293-7, 1989.
57. POWELL, Marion G, et al. Effect of Oral Contraceptives on Lipoprotein Lipids: A Prospective Study. *Obstet Gynecol* 63: 764, 1984.
58. RAVNIKAR, Veronica A. Compliance With Hormone Therapy. *Am J Obst Gynecol* 156: 1332, 1987.
59. RICHELSON, Linda, et al. Relative Contributions of Aging and Estrogen Deficiency to Postmenopausal Bone Loss. *N Eng J Med* 311: 1273, 1984.
60. RIGGS, Lawrence, MELTON, L. Joseph. Involutional Osteoporosis *N Eng J Med* 314: 1676, 1986.
61. RIGGS, Lawrence. Pathogenesis of Osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 156; 1342, 1987.
62. RIGGS, B. Lawrence, et al. Treatment of Primary Osteoporosis With Fluoride and Calcium. *Jama* 243: 446-448, 1980.
63. RIGGS, Lawrence, EASTELL, Richard. New Approaches to the Treatment of Osteoporosis. *Clinical Obst and Gynecology* 30: 860, 1987.
64. RIGGS, B. Lawrence, HODGSON, Stephen, O'FALLON, Michael, et al. Effect of Fluoride Treatment on the Fracture Rate in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *N Engl J Med* 322: 802-9 1990.
65. RIGGS, B. Lawrence, MELTON III, L. Joseph. Evidence for two Distinct Syndromes of Involutional Osteoporosis. *The Am J Med* 75: 899, 1983.
66. RIIS, Bente, THOMSEN, Karsten. Does Calcium Supplementation Prevent Postmenopausal Bone Loss? *N Engl J Med* 316: 173, 1987.
67. RIIS, Bente, THOMSEN, Karsten, STROM, Verner, et al. The Effect of Percutaneous Estradiol and Natural Progesterone on Postmenopausal Bone Loss. *Am J Obst Gyn* 156: 61, 1987.
68. ROBOY, Stanley, BRADLEY, Richard. Changing Trends and Prognostic Features in Endometrial Cancer Associated With Exogenous Estrogen Therapy. *Obst Gynecol* 54: 269, 1979.
69. SHAPIRO, Samuel, et al. Risk of Localized and Widespread Endometrial Cancer in Relation to Recent and Discontinued use of Conjugated Estrogens. *N Engl J Med* 313: 969, 1985.
70. SILVERBERG, Shonni, LINDSAY, Robert. Postmenopausal Osteoporosis. *Medical Clin North Am.* 71:41-55, 1987.
71. SLEMENDA, Charles, HUI, Siu, LONGCOPE, Christopher, et al. Predictors of Bone Mass. *Annals of Int Med* 112; 96, 1990.
72. SPEROFF, Leon, GLASS, Robert, KASE, Nathan. The Ovary From Conception to Senescence. IN: SPEROFF, Leon, et al. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* p.p 121: 163, 1989.
73. STORM, Tommy, et al. Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *Annals of Int Med* 322: 1265, 1990.
74. TERAN, Ana-Zully, GREENBLATT, Robert, and CHADDHA, Jaswant. Changes in Lipoproteins With Various Sex Steroids. *Obst Gynec Clinics of North Am.* 14: 107, 1987.
75. TIEGS, Robert, et al. Calcitonin Secretion in Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 312: 1097, 1985.
76. UTIAN, WULF. What we Have Learned About the Climacteric. *Am J Obst Gynec.* 156: 1355, 1987.
77. UTIAN, Wulf. Overview on Menopause. *Am J Obst Gyn* 156: 1280, 1987.
78. UTIAN, Wulf. Transdermal Estradiol Overall Safety Profile. *Am J Obst Gynec.* 156: 1335-1338, 1987.
79. WEISS, Noel, et al. Decreased Risk of Fractures of the Hip and Lower Forearm With Postmenopausal Use of Estrogen. *N Engl J Med.* 303: 1195-98, 1980.
80. WHITTEHEAD, Malcolm, et al. Transdermal Administration of Oestrogen-Progestagen Hormone Replacement Therapy. *Lancet* 335: 310-12, 1990.
81. WHITTEHEAD, Malcolm, FRASER, David. Controversies Concerning the Safety of Estrogen Therapy. *Am J Obst Gynecol* 156: 1313, 1987.