

## *Osteoporose e terceira-idade: fatores de risco e prevenção*

Maria Cristina Ferraz de Mello\*  
João Francisco Marques Neto\*\*

### RESUMO

*Os autores apresentam uma revisão do conceito da osteoporose como síndrome multifatorial e de abordagem interdisciplinar, com base na dinâmica celular de osteoclastos e osteoblastos, regendo os principais mecanismos de perda de massa óssea. Revêem a participação de citocinas e fatores locais de crescimento nos procedimentos de reabsorção e neoosteogênese da remodelação óssea. Apresentam também as condições que interferem com os mecanismos que explicam as diferentes velocidades de perda de massa óssea - os chamados fatores de risco ou fatores de remodelação óssea. Tais fatores - locais ou sistêmicos - podem compor um elenco de características, que varia de indivíduo para indivíduo, e permite o delineamento do perfil do paciente osteoporótico. Assim, a raça, o sexo, a hereditariedade, a massa muscular, os níveis de estrógenos circulantes, a preconização de uma suplementação cálcica adequada, seja dietética, seja galênica - a nuliparidade, a menopausa precoce, os hábitos sociais, como fumo, etilismo, ingestão demasiada de café e principalmente o "stress" - representam condições que influenciam diretamente os mecanismos de reabsorção óssea. A avaliação de todas essas condições permite a apresentação de um programa educacional e assistencial que permite a prevenção da Síndrome Osteoporótica.*

**Unitermos:** osteoporose, estrógenos, hormônios sexuais, menopausa, envelhecimento.

O termo osteoporose se refere a diminuição de densidade óssea através de perda de matriz e mineral, que se tornam insuficientes para suportar traumas, facilitando a ocorrência de fraturas. Segundo Riggs et al<sup>5,8</sup> a perda concomitante de osso cortical e trabecular é fisiológico e após várias décadas resulta em perda suficiente de osso mineralizado predispondo a fraturas.

Após o fechamento das linhas de crescimento endocondral, a massa óssea aumenta através de crescimento radial até cerca dos trinta anos de idade. Após um período transitório de estabilidade, a perda óssea idade-dependente se inicia. Ao longo de suas vidas, as mulheres perdem cerca de 35% do osso cortical e 50% do osso trabecular, enquanto os homens perdem cerca de 2/3 dessas quantidades<sup>43,58</sup>.

O osso cortical predomina nos ossos longos, e o osso trabecular está concentrado nas vértebras, bacia e ossos chatos. O osso trabecular, por sua maior área de superfície,

é metabolicamente mais ativo que o osso cortical e, portanto, mais responsivo às alterações na homeostase mineral. Um padrão bifásico para perda óssea foi indentificado para os dois tipos de osso: uma fase lenta e protraída que ocorre em ambos os sexos e uma fase transitória e acelerada que ocorre em mulheres após a menopausa. Para o osso cortical, a fase lenta de perda se inicia por volta dos quarenta anos, em ambos os sexos, a uma taxa de cerca de 0,3 - 0,5% ao ano, que aumenta com a idade, até que diminui ou cessa no final da vida<sup>58,64</sup>. Nas mulheres pós-menopausa, uma fase acelerada de perda óssea cortical se superpõe a esse padrão, e a taxa de 2 a 3% de perda ao ano imediatamente após a menopausa declina exponencialmente até se tornar assintótica com a fase lenta após oito a dez anos<sup>41,58</sup>. O padrão de perda óssea trabecular no esqueleto axial não foi totalmente esclarecido e as informações a respeito são controversas. No entanto esse padrão difere em vários pontos ao comparar-se com o osso cortical. Em ambos os sexos, o início da perda óssea trabecular ocorre no mínimo uma década antes do início da perda óssea cortical; nas mulheres a extensão de perda óssea

\* Pós-graduanda do CPG da FCM-Unicamp.

\*\* Livre Docente e Professor Adjunto de Reumatologia da FCM-Unicamp; Professor Titular de Reumatologia da FCM-Puccamp e Gerente do Programa Nacional de Educação e Controle das Doenças Reumáticas do Ministério da Saúde.

trabecular pré-menopausa é bem maior que a perda óssea cortical; e a fase de aceleração pós-menopausa de perda óssea trabecular se dá com uma taxa inicial maior que a do osso cortical, embora a sua duração seja menor. A fase de aceleração é mais difícil de ser demonstrada com a menopausa natural do que após ooforectomia, porque o início de deficiência dos esteróides sexuais é mais variável e gradual<sup>59</sup>.

A formação e a reabsorção ósseas obedecem a uma seqüência programada de eventos interligados, que ocorrem em regiões chamadas de unidades ósseas de remodelação<sup>52</sup>. Partindo de uma superfície latente, os osteoclastos são evitados e iniciam a absorção óssea, sendo em seguida substituídos por osteoblastos que refazem a arquitetura inicial.

A taxa do "turnover" ósseo é determinada principalmente pela freqüência e ativação das novas unidades remodeladoras<sup>52</sup> e a perda óssea compreende um desacoplamento nas fases da remodelação, com um aumento relativo ou absoluto da reabsorção sobre a formação.

Vários fatores locais e sistêmicos regulam o crescimento e "turnover" ósseos, e considera-se a possibilidade de que alterações nesses mediadores locais ou de suas interações com os hormônios sistêmicos possam fornecer os mecanismos patogênicos para a osteoporose<sup>55</sup>.

A densidade óssea depende da quantidade de osso formado durante o crescimento, e está se percebendo que o acúmulo insuficiente de massa esquelética no adulto jovem predis põe o indivíduo a fraturas na velhice, quando a perda óssea idade-dependente sobrevém.

A influência da hereditariedade, raça e sexo na incidência da osteoporose pode aparentemente ser explicada, pelos seus efeitos na densidade óssea inicial<sup>65</sup>. Gêmeos idênticos têm maior concordância para perda de massa óssea que gêmeos dizigóticos.

O biotipo também parece ser importante, e os indivíduos de pequeno porte têm menor massa óssea. A osteoporose se relaciona diretamente com baixo peso e inversamente com a obesidade<sup>15</sup>.

A maior densidade inicial em negros<sup>11</sup> pode explicar porque nessa raça as fraturas osteoporóticas são menos freqüentes que em brancos e asiáticos. Bell et al<sup>6</sup> sugerem ainda que os negros apresentam maior resistência aos efeitos do paratormônio e 1,25 (OH)<sub>2</sub> D. Isso poderia permitir o maior acúmulo de osso durante o crescimento e talvez também e menor perda com a idade.

Mazess<sup>43</sup> verificou que mulheres apresentam 15% a menos de densidade óssea e 30% a menos de massa óssea que homens após completar-se o crescimento esquelético. Riggs et al<sup>58</sup> entretanto encontraram valores semelhantes para densidade vertebral em homens e mulheres adultos.

Não existem dúvidas quanto ao valor da deficiência

de estrógenos como fator patológico no desenvolvimento da osteoporose pós-menopausa, ou em mulheres ooforectomizadas<sup>56</sup>, ou com função ovariana diminuída como as pacientes com Síndrome de Turner que apresentam maior prevalência de osteoporose<sup>54</sup> e mulheres maratonistas que por hipogonadismo funcional apresentam menor densidade vertebral<sup>18</sup>. A reposição de estrógenos evita ou diminui a perda óssea apendicular e axial após a menopausa cirúrgica<sup>27,41</sup>, e a administração pós-menopausa de estrógenos diminui a ocorrência de fraturas vertebrais<sup>20,41</sup>, de Colle e de quadril<sup>51,74</sup>.

Embora a deficiência de androgênios também pareça importante em homens osteoporóticos<sup>23,24</sup>, o mecanismo de ação dos hormônios sexuais permanece ainda pouco elucidado. A suspensão de estrogênio não está associada com nenhuma alteração consistente na produção dos hormônios reguladores do cálcio<sup>7,21</sup>. Estudos recentes mostraram que células ósseas em cultura podem apresentar receptores para estrogênio<sup>19,36</sup>. O estrogênio pode ainda, agir indiretamente através dos mediadores locais do metabolismo ósseo<sup>55</sup>.

Embora a deficiência dos hormônios sexuais aumente a incidência de osteoporose, não é a única determinante de doença, que é multifatorial, melhor dizendo, sincrômica.

Algumas doenças, procedimentos cirúrgicos e medicamentos podem estar associados com o desenvolvimento da osteoporose. As condições mais comuns são ooforectomia hipogonadismo em homens, gastrectomia sub-total, hipertireoidismo endógeno ou exógeno<sup>53</sup>, hemiplegia, doença pulmonar obstrutiva crônica e uso de drogas.

O efeito negativo dos glicocorticóides sobre a massa óssea é fato reconhecido há décadas, tanto na síndrome de Cushing espontânea como iatrogênica<sup>13,61,68</sup>.

O uso de antiácidos contendo alumínio resulta em efeitos adversos sobre o metabolismo ósseo<sup>67</sup>, contribuindo assim para o comprometimento ósseo do idoso, o mesmo ocorrendo com o uso de iroxina, anticonvulsivantes e lítio.

Tratamentos com heparina podem produzir osteoporose e são encontrados mastócitos em abundância na medula de pacientes osteoporóticos<sup>44</sup>. In vitro, a heparina pode aumentar a reabsorção óssea e inibir replicação de células ósseas bem como a síntese de colágeno<sup>32</sup>. Além disso, a heparina apresenta capacidade de se ligar a vários fatores locais de crescimento<sup>69</sup>.

Ao contrário, o uso de diuréticos tiazídicos parece agir aumentando a conservação renal do cálcio<sup>73</sup>, protegendo contra a perda óssea.

A classificação em osteoporose primária e secundária parece ser desnecessária, uma vez que as condições descritas devem ser consideradas fatores de risco, que se somarão ao efeito de outros fatores.

Os aspectos nutricionais também se relacionam com a patogenia da osteoporose. Quando a absorção de cálcio

pela dieta é insuficiente para repor as perdas diárias, o cálcio é retirado dos ossos, seu principal local de armazenamento. Nordin et al<sup>50</sup> estimaram que a necessidade de ingestão de cálcio é de 550 mg por dia, para evitar um balanço de cálcio negativo; enquanto Heaney et al<sup>31</sup> estimaram que a necessidade diária de cálcio é de 1.000 mg para mulheres na pré-menopausa e 1.500 mg para as na pós-menopausa. Um baixo aporte de cálcio causa osteoporose em animais<sup>35,49</sup> e a diminuição da absorção intestinal de cálcio encontra-se mais acentuada em indivíduos com fraturas por osteoporose do que naqueles sem osteoporose<sup>9,26</sup>. Indivíduos com uma baixa ingestão de laticínio ao longo da vida, por deficiência de lactose, apresentam maior incidência de osteoporose<sup>48</sup>.

Os fatores nutricionais parecem ser menos importantes. A ingestão aumentada de proteínas aumenta a excreção urinária de cálcio e pode incrementar a quantidade de cálcio necessária na dieta, para manter o equilíbrio<sup>30</sup>. A administração prolongada e em altas doses de fosfatos produz osteoporose em animais de laboratório, mas não parece interferir no balanço de cálcio em mulheres na perimenopausa<sup>30</sup>.

Deficiências nutricionais de vitamina D não parece ser um fator importante, exceto em casos de desnutrição grave. Comunidades recebendo água fluoretada apresentaram menos fraturas de quadril do que as que não recebem água assim tratada<sup>62</sup>.

Alguns hábitos de vida também participam como fatores de risco para osteoporose. O efeito da gravidade e a contração muscular estimulam a função osteoblástica<sup>11</sup>. Portanto, a atividade física e não exagerada contribui para o nível da massa óssea crítica alcançado na idade adulta.

Programas de exercício físico para um grupo de mulheres menopausadas resultou em ganho ósseo, enquanto o grupo controle perdeu osso<sup>1,37,66</sup>.

Também tem sido sugerido que o tabagismo promove perda óssea. Isso pode estar relacionado a menores níveis circulantes de estrógenos em fumantes<sup>2,39</sup> e menor excreção urinária desse hormônio, sugerindo diminuição na sua produção. Porém, Jensen et al<sup>55</sup>, estudando o efeito do fumo sobre o metabolismo do estrógeno sugeriram que haveria um aumento na degradação do mesmo, resultando em menores níveis séricos<sup>55</sup>.

Outros fatores que podem influenciar a massa óssea são a cafeína, que tem efeito calciúrico, e o álcool, quando ingeridos excessivamente e por tempo prolongado. O alcoolismo pode ser deletério por interferir secundariamente na absorção intestinal de cálcio<sup>14</sup> e nos níveis circulantes dos hormônios reguladores do cálcio<sup>38,57</sup>, ou agir diretamente sobre os osteoblastos deprimindo a formação óssea<sup>5,22</sup>.

Apesar da possível participação de todos os fatores já descritos, a idade é, de longe, o mais importante determinante de massa óssea. A diminuição da densidade óssea com a idade reflete o efeito somatório de vários

processos, que ocorrem universalmente, porém em magnitudes diferentes de acordo com variações individuais.

A partir da 4ª década, a formação óssea é menor que a reabsorção nas unidades de remodelação<sup>42</sup>, e esse desequilíbrio aumenta com a idade. Parece haver disfunção na regulação das atividades dos osteoblastos, causado por anormalidades tanto nos fatores sistêmicos como nos fatores locais de crescimento. Os níveis séricos do hormônio de crescimento e do fator de crescimento insuline-like, que modula o efeito GH no osso e na cartilagem, diminuem com a idade<sup>60</sup>. Defeito de síntese de um ou de vários reguladores locais de crescimento podem explicar o desacoplamento na remodelação e a perda óssea idade-dependente<sup>33</sup>.

A absorção de cálcio diminui com o envelhecimento em ambos os sexos, principalmente após os setenta anos<sup>8,26</sup>. Os níveis séricos do metabólito ativo de vitamina D diminuem em cerca de 50% com o envelhecimento<sup>26,72</sup>, e é esse o provável motivo de diminuição de absorção do cálcio. A causa inicial parece ser um defeito enzimático de hidroxilação ao nível do  $1,25(OH)_2D_3$ <sup>3,63,72</sup>.

Os níveis séricos de frações antigênicas de paratormônio (PTH) aumentam com a idade<sup>17,29</sup>, talvez em decorrência da redução da filtração na senescência. A secreção aumentada de PTH no idoso iria incrementar a remodelação óssea<sup>52</sup>, resultado em perda óssea.

Os níveis de calcitonina e a resposta à estimulação pelo cálcio são menores nas mulheres que nos homens, e parecem diminuir com o envelhecimento e menopausa, embora as evidências ainda sejam conflitantes<sup>7</sup>.

As fraturas apresentam o principal fator de morbidade e mortalidade da doença osteoporótica, sendo responsável pelo alto custo sócio-econômico dessa enfermagem.

A perda óssea acelerada que afeta as mulheres nos primeiros quinze a vinte anos após a menopausa resulta, principalmente em fraturas vertebrais, fraturas de Colle (região distal do antebraço) e perda de dentição<sup>16</sup>. Em homens e mulheres após os setenta anos, as fraturas vertebrais e de fêmur são as principais, embora também sejam comuns as fraturas do úmero, tibia e bacia. As fraturas vertebrais são do tipo em cunha, levando à cifose dorsal<sup>34</sup>.

Processo de perda óssea na idade avançada afeta virtualmente toda a população e com o aumento da idade, há queda de densidade óssea e valores abaixo do limiar para fraturas. Os efeitos de todos os fatores de risco para perda óssea, registrados ao longo da vida, são cumulativos e os efeitos residuais de uma perda óssea acelerada pós-menopausa ocorrida vários anos antes, pode explicar porque as mulheres idosas apresentam o dobro de incidência de fraturas de fêmur que os homens da mesma idade, embora nessa fase as taxas de perda óssea sejam semelhantes para ambos os sexos.

A propensão para quedas na população idosa é um

fator de risco independente para fraturas, já que não há maior frequência de quedas, de trauma nas quedas, ou ambos<sup>4,46</sup>. O trauma pode ser aumentado, se há distúrbios da coordenação ou reflexos mais lentos que incapacitam o idoso de reduzir o impacto de uma queda. As quedas são mais frequentes nos idosos por defeitos visuais, doenças neurológicas e suas seqüelas, artropatias nos membros inferiores, uso de sedativos ou outras drogas<sup>28</sup>.

Considerando a magnitude do problema, a prevenção é a abordagem mais racional.

As necessidades de cálcio na dieta aumentam com o envelhecimento, e níveis suficientes para um adulto jovem podem não bastar para idosos. Além disso, a ingestão adequada de cálcio é necessária ao longo de toda a vida, para manter a homeostase óssea. Os níveis de aporte recomendados são de 800 mg de cálcio elemento por dia para adultos, 1.500 mg para adolescentes e 1.000 e 1.500 mg por dia para todas as mulheres pós-menopausa e idosos.

Hábitos como o consumo excessivo de álcool, cafeína e o tabagismo devem ser desestimulados e, se possível, eliminados.

O aumento de atividade física deve ser encorajado. Um estudo com mulheres pós-menopausa, mostrou que o grupo que realizou atividade física regular apresentou um aumento do cálcio corporal total, após um ano, ao se comparar com o grupo controle; sugerindo que o exercício pode modificar a perda óssea involucional<sup>1</sup>.

O paciente idoso apresenta maior facilidade para quedas, devido a fatores intrínsecos à sua situação. O primeiro passo na prevenção das quedas é uma investigação cuidadosa das doenças predisponentes e da lista de medicamentos e uma revisão dos fatores ambientais<sup>70,71</sup>. Distúrbios cardiovasculares que resultem em hipotensão arterial, arritmias ou insuficiências vascular cerebral: alterações visuais, doenças neurológicas com alteração do equilíbrio, perda de coordenação ou defeito na marcha; limitação de movimentos e importância funcional do sistema musculoesquelético são fatores que devem ser identificados de modo a prevenir quedas. O uso de drogas, particularmente sedativos e psicotrópicos contribui também para quedas<sup>47</sup> e a sua prescrição para o idoso deve ser racional, principalmente pelos efeitos deletérios da interação de múltiplas drogas, tão comum e perigosa nessa faixa etária.

Fatores predisponentes para quedas no ambiente domiciliar do idoso devem ser considerados na prevenção, tais como superfícies escorregadias ou irregulares, escadas, iluminação insuficiente ou mobiliário inadequado.

Já existe concordância geral que a perda óssea acelerada pode ser prevenida como uso de estrógenos nos primeiros anos após o início da menopausa<sup>40,41,45</sup>. Não existe porém, consenso em como selecionar as mulheres que devem receber esse tipo de profilaxia, que embora eficaz, oferece riscos potenciais.

A decisão deve ser individualizada e deixada a cargo do médico de sua paciente<sup>12</sup>. Uma abordagem racional seria usar fatores de risco através de anamnese para selecionar os pacientes com maior chance para o desenvolvimento de osteoporose e sendo possível realizar quantificação de massa óssea através de densitometria óssea ou tomografia computadorizada, e os indivíduos com valores absoluta ou relativamente baixos deveriam ser aconselhados a iniciar tratamento profilático com reposição estrógena.

O tratamento de osteoporose já estabelecida conta hoje com vários esquemas utilizando drogas como cálcio, calcitonina, estrogênios, fluoreto de sódio e outros. Frost<sup>25</sup> sugeriu que é possível sincronizar a atividade e de remodelação esquelética e aumentar a massa óssea através de tratamento sequencial com agentes ativadores e depressores, o que seria teoria atraente. Esforços estão sendo feitos no sentido de isolar e caracterizar os vários fatores locais de crescimento ósseo<sup>10</sup> e a possibilidade de tratar fisiologicamente pacientes com osteoporose, utilizando-se fatores de crescimento produzidos com técnica de DNA recombinante é uma perspectiva promissora e interessante.

## SUMMARY

### OSTEOPOROSIS AND THIRD AGE: FACTORS OF RISK AND PREVENTION

*The authors the up-to-date concerning to the main procedures related to Osteoporosis Syndrome and the rate of bone loss, due to remodelling sequence and the active cellular role, involving mainly osteoblasts and osteoclasts. Cytokines and local growth factors are considered as local and systemic mediators of all conditions related to bone remodelling sequence and bone loss. Risk factors to bone loss are presented and included as an educational health program in order to prevent osteoporosis and related conditions.*

**Keywords:** osteoporosis, estrogens, sex hormones, menopause, aging.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALOIA, J.F., COHN, S.H., OSTUNI, J.A., CANE, R., ELLIS, K. Prevention of involutional bone loss by exercise. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.89, p.356-358, 1978.
2. ANDERSEN, F.S., TRANSBOL, I., CHRISTIANSEN, C. Is cigarette smoking a promotor of the menopause? *Acta Medica Scandinavica*, Stockholm, v.212, p.137, 1982.
3. ARBRECHT, H.J., ZENSER, T.V., DAVIS, B.B. Effect of age on the conversion of 25 - hydroxyvitamin D<sub>3</sub> to 1,25 - dyhydroxyvitamin D<sub>3</sub> by kidney of rat. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.66, p.1118-1123, 1980.
4. BAKER, S.P., HARVEY, A.H. Fall injuries in the elderly: symposium on falls in the elderly; biological aspects and behavioral aspects. *Clinics in Geriatric Medicine*, Philadelphia, v.1, p.501-508, 1985.
5. BARAN, D.T., TEITELBAUM, S.L., BERGFELD, M.A., PARKER, G., CRUVANT, E.M., AVIOLI, L.V. Effect of alcohol ingestion on

- bone and mineral metabolism in rats. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.238, p.E507-E510, 1980.
6. BELL, N.H., GREENE, A., EPSTEIN, S., OEXMANN, M.J., SHAW, S., SHARG, J. Evidence for alteration of the vitamin D: endocrine system in blacks. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.76, p.470-473, 1985.
  7. BODY, L.J., HEATH, H. Estimates of circulating monomeric calcitonin: physiological studies in normal and thyroidectomized man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Baltimore, v.57, p. 897-903, 1983.
  8. BULLAMORE, J.R., GALLAGHER, J.C., WILKINSON, R., NORDIN, B.E.C., MARSHALL, D.H., Effect of age on calcium absorption. *Lancet*, London, v.2, p.535-537, 1970.
  9. CANIGGIA, A., GENNARI, C., BIANCHI, V., GUIDERI, R. Intestinal absorption of Ca in senile osteoporosis. *Acta Medica Scandinavica, Stockholm*, v.173, p.613, 1963.
  10. CENTRELLA, M., CAHALIS, E. Local regulators of skeletal growth: a perspective. *Endocrine Reviews*, Baltimore, v.6, p.544-551, 1985.
  11. COHN, S.H., ABESAMES, C., YASUMURA, S., ALOIA, J.F. SANZI, I., ELIS, K.J. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women. *Metabolism: clinical and experimental*, Duluth, v.26, p.171-178, 1977.
  12. CONSENSUS conference: osteoporosis. *Jama*, Chicago, v.252, p. 799-802, 1984.
  13. CURTISS, P.H., CLARK, W.S., HERNDON, C.H. Vertebral fractures resulting from prolonged cortisone and corticotrophin therapy. *Jama*, Chicago, v.156, p.467-470, 1954.
  14. DALEN, N., FELDREICH, A.L. Osteopenia in alcoholism. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.99, p.201, 1974.
  15. \_\_\_\_\_, HALLBEY, D., LAMKE, B. Bone mass in obese subjects. *Acta Medica Scandinavica*, Stockholm, v.197, p.353-355, 1975.
  16. DANIELL H.W. Postmenopausal tooth loss: contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v.143, p.1678-1682, 1983.
  17. DELMAS, P.D., STENNER, D., WAHNER, H.W., MANN, K.G., RIGGS, B.L. Increase in serum bone  $\gamma$  - carboxyglutamic acid protein with aging in women: implications for the mechanism of age-related bone loss. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.71, p.1316-1321, 1983.
  18. DRINKWATER, B.L., NILSON, K. CHESNUT, C.H., BREMMER, W.J., SHAINHOLTZ, S., SOUTHWORTH, M.B. Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.311, p.277-281, 1984.
  19. ERIKSEN, E.F., BENG, N.J., GRAHAM, M.L. MANN, K.G., SPELSBERT, T.C., RIGGS, B.L. Evidence of estrogen receptors in human bone cells. *Journal of Bone and Mineral Research*, New York, v.2, p.s31, 1987. Supplement.
  20. ETTINGER, B., GENANT, H.K. CANN, C.E. Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.102, p.319-324, 1985.
  21. FALCH, J.A., OFTEBRO, H., HANG, E. Early postmenopausal bone loss is not associated with a decrease in circulating levels of 25 - hydroxyvitamin D, 1-25-dihydroxyvitamin D. or vitamin D-binding protein. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Baltimore, v.64, p.836-841, 1987.
  22. FARLEY, J.R., FITZSIMMONS, R., TAYLOR, A.K. JORCH, U.M., LAU, K.H.W. Direct effects of ethanol on bone resorption and formation in vitro. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, New York, v.238, p.305-314, 1985.
  23. FORESTA, C., ZANATTA, G.P., BUSNARDO, B., SCANELLI, G.S. CANDELLARI, C. Testosterone and calcitonin plasma levels in hypogonadal osteoporotic young men. *Journal Endocrinological Investigation*, Milano, v.8, p.377-379, 1985.
  24. FRANCIS, R.M., PEACOCK, M., AARON, J.E. et al. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25 - dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. *Bone*, New York, v.7, p.261-268, 1986.
  25. FROST, H.M. Treatment of osteoporosis by manipulation of coherent bone cell populations. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.143, p.227-244, 1979.
  26. GALLAGHER, J.C. RIGGS, B.L., EISMAN, J., HAMSTRA, A., ARNAUD, S.B., DELUCA, H.F. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.64, p.729-736, 1979.
  27. GENANT, H.K., CANN, C.E., EHINGER, B., GORDON, G.S. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.97, p.699-705, 1982.
  28. GRYFE, C.I., AMIES, A. A longitudinal study of falls in an elderly population: incidence and morbidity. *Age and Ageing*, Oxford, v.6, p.201-210, 1977.
  29. HEANEY, R.P., GALLAGHER, J.C., JOHNSTON, C.C., NEEER, R., PARFITT, A.M., WHEDON, G.D., Calcium nutrition and bone health in the elderly. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.36, p.986-1013, 1982.
  30. \_\_\_\_\_, RECKER, R.R. Effects of nitrogen phosphorus and caffeine on calcium balance in women. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, St. Louis, v.99, p.46-55, 1982.
  31. \_\_\_\_\_, SAVILLE, P.D. Menopausal changes in calcium balance performance. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, St. Louis v.92, p.953-963, 1978.
  32. HURLEY, M.M., KREAM, B.E., RASZ, L.G. Effects of heparin on cultured 21 - day fetal rat clavaris. *Journal of Bone and Mineral Research*, New York, v.2, p.S14, 1987. Supplement 1.
  33. IVEY, J.L., BAYLINK, D.J. Postmenopausal osteoporosis: proposed roles of defective coupling and estrogen deficiency. *Metabolic Bone Disease Related Research*, v.3, p.3-7, 1981.
  34. JENSEM, G.F., CHRISTIANSEN, C., BOESEN, J. HEGEDIS, V., TRANSBOL, I. Relationship between bone mineral content and frequency of postmenopausal fractures. *Acta Medica Scandinavica*, Stockholm, v.313, p.61-63, 1983.
  35. JOWSEY, J., GERSHON, C. Effect of dietary calcium levels on production and reversal of experimental osteoporosis in cats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, New York, v.116, p.437, 1964.
  36. KOMM, B.S., SHEETZ, L., BAKER, M., GALLEGOS, A., O'MALLEY, B.W., HAUSSLER, M.R. Bone related cells in culture express putative estrogen receptor mRNA and <sup>125</sup>I - 17 estradiol binding. *Journal of Bone and Mineral Research*, New York, v.2, p.S31, 1987. Supplement 1.
  37. KROLNER, B., TOFT, B., NIELSEN, P.S., TONDEVOLD, E. Physical exercise as prophylaxis against involutional vertebral bone loss: a controlled trial. *Clinical Science*, Colchester Essex, v. 64, p.541-546, 1983.

38. LAMBERT, S.W.J., KLIYN, J.G.M., DEJONG, F.H. BIRKERHANGER, J.C. Hormone secretion in alcohol: induced pseudo-cushing's syndrome. *JAMA*, Chicago, v.242, p.164, 1979.
39. LINDQUIST, O., BENGTSSON, C. Menopausal age in relation to smoking. *Acta Medica Scandinavica*, Stockholm, v.205, p.73, 1979.
40. LINDSAY, R., AITKEN, J.M., ANDERSON, J.B. et al. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. *Lancet*, London, v.1, p.1038, 1976.
41. \_\_\_\_\_, HART, D., FORREST, C., BAND, C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet*, London, v.2, p.1151-1153, 1980.
42. LIPS, P., COURPRON, P., MEUNIER, P.J. Mean wall thickness of trabecular bone packets in human iliac crest: changes with age. *Calciforne Tissue Research*, v. 26, p.13-17, 1978.
43. MAZESS, R.B. On aging bone loss. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.165, p. 239-252, 1982.
44. MCKENNA, M.J., FRAME, B. The mast cell and bone. *Clinical orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.200, p.226-233, 1985.
45. MEENA, S., BUNKER, M.L., MEENA, H.E. Preventive effect of strong on postmenopausal bone loss. *Archives on Internal Medicine*, Chicago, v.135, p.1436, 1975.
46. MELTON, L.J., RIGGS, B.L. Risk factors for injury after a fall: symposium on falls in the elderly; biological and behavioral aspects. *Clinics in Geriatric Medicine*, Philadelphia, v.1, p.1-15, 1985.
47. MILLER, P.D. Prevention and treatment strategies for reducing the incidence of osteoporotic fractures in older patients. *Geriatric Medicine Today*, v.7, p.23-29, 1988.
48. NEWCOMER, A.D., HODGSON, S.F. McGUILL, D.B., THOMAS, P.J. Lactase deficiency: prevalence in osteoporosis. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.89, p.218-220, 1978.
49. NORDIN, B.E.C. Osteomalacia, osteoporosis and calcium deficiency. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.17, p.235, 1960.
50. \_\_\_\_\_, HORSMAN, A., MARSHALL, D.H., SIMPSON, M., WATERHOUSE, G.M. Calcium requirement and calcium therapy. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, v.140, p.216-239, 1979.
51. PAGANINI-HILL, A., ROSS, R.K., GERKINS, V.R. HENDERSON, B.E., ARTHUR, M., MACK, T.M. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v.95, p.28-31, 1981.
52. PARFITT, A.M. Quantum concept of bone remodeling and turnover: implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcifield Tisse International*, New York, v.28, p.1-5, 1979.
53. PAUL, T.L. KERRIGON, J., KELLY, M. et al. Longterm 1 - thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *Jama*, Chicago, v.259, p.3137, 1988.
54. PREGER, L., STEINBACH, H.C., MOSKOWITZ, P. Roentgenographic abnormalities in phenotypic females with gonadal dysgenesis. *American Journal of Roentgenology*, v.104, p.899, 1968.
55. RAITX, L.G. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 318, p.818-828, 1988.
56. RICHELSON, L.S., WAHNER, H.W., MELTON, L.J. RIGGS, B.L. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.311, p.1273-1275, 1984.
57. RIGGS, B.J. BESSER, G.M. JEFFCOATI, W.J., GOLDIE, D.J. MARKS, V. Alcohol-induced pseudo-cushing's syndrome. *Lancet*, London, v.1, p.726, 1977.
58. RIGGS, B.L. et al. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.67, p.328-335, 1981.
59. \_\_\_\_\_, MELTON, L.J. Involutional osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.314, p.1676-1687, 1986.
60. RUDMAN, D., KUTNER, M.H. ROGERS, C.M. LUBIN, M.F., FLEMING, G.A., BAIN, R.P. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.67, p.1361-1369, 1981.
61. SEEMAN, E. et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.69, p.1302-1308, 1982.
62. SIMONEN, O., LAITINEM, O. Does fluoridation of drinking water prevent bone fragility and osteoporosis? *Lancet*, London, v.2, p.432-433, 1985.
63. SLOVIC, D.M., ADAMS, J.S., NEER, R.M. HOLICK, M.F. POTTS JR. J.T. Deficient production of 1,25 - dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.305, p.372-374, 1981.
64. SMITH, D.M., KHAIRI, M.R.A., JOHNSTON JR., C.C. The loss of mineral with aging and its relationship to risk of fracture. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.56, p.311-318, 1975.
65. \_\_\_\_\_, NANCE, W.E., KONG, K.W., CHRISTIAN, J.C., JOHNSTON JR., C.C. Genetic factors in determining bone mass. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.52, p.2800-2808, 1973.
66. SMITH JR., E.J., REDDAN, W. SMITH, P.E. Physical activity and calcium modalities for bone mineral increase in aged women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, Baltimore, v.13, p.60-64, 1981.
67. SPENCER, H., LENDER, M. Adverse effects of aluminum containing antacids on mineral metabolism. *Gastroenterology*, Philadelphia, v.76, p.603, 1979.
68. SUSSMAN, C.B. The roentgenologic appearance of the bones in Cushing syndrome. *Radiology*, Easton, v.39, p.288-292, 1942.
69. THOMAS, K.A., GIMENEZ-GALLECO, D. Fibroblast growth factors: mitogens with potent angiogenic activity. *Trends in Biochemical Sciences*, Cambridge, v.11, p.81-84, 1986.
70. TIDEIKSAAR, R. Geriatric falls: assessing the cause, preventing recurrence. *Geriatric*, Middleburg, v.44, p.57-61, 1989.
71. TINETTI, M.E., SPEENCHLEY, M., GINTER, S.F. Risk factor for falls among elderly persons living in the community. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.319, p.1701-1707, 1988.
72. TSAI, K.S., HEALTH, H., KUMAR, R., RIGGS, B.L. Impaired vitamin D metabolism with aging in women: possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *Journal of Clinical Investigation*, New York, v.73, p.1668-1672, 1984.
73. WASNICK, R.D., BENFORTE, R.J., YANO, K., HEILBRUN, L., VOGEL, J.M. Thiazide effect on the mineral content of bone. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.309, p.344-347, 1983.
74. WEISS, N.S., URE, C.L., BALLARD, J.H., WILLIAMS, A.R., DALING, J.R. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *New England Journal of Medicine*, Boston, v.303, p.1195-1198, 1980.