

Factores de Riesgo involucrados en la Disminución de la Densidad de Masa Osea

Jenny E. Balbas Flores *
Ma. de Lourdes Figueroa Nasra **
Nancy González ***
Victoria E. González Antúnez ****

RESUMEN: Objetivo: Describir la prevalencia de los factores de riesgo para la osteoporosis y el efecto de algunos de éstos en la densidad de masa ósea (DMO). Método: Se evaluaron 86 mujeres mayores de 30 años, determinándose ciertas variables demográficas (edad, sexo, raza), peso, estatura, antecedentes personales, historia gineco-obstétrica y hábitos psicobiológicos y se estudió la influencia de dichos factores en la DMO, cuantificada al nivel de la falange media del tercer dedo de la mano hábil mediante un densitómetro accuDEXA, que utiliza la absorciometría de energía dual de rayos X (DEXA). Ambiente: Ambulatorio Perimetral "Mesuca", Municipio Sucre. Estado Miranda. Jornada de Despistaje de Osteoporosis. Resultados: Se observó que a partir de los 50 años existe un aumento de la probabilidad de desarrollar osteoporosis (4,25; IC: 1,42 – 12,74, $p = 0,007$); además la media de edad del grupo de mujeres con DMO baja es mayor (60,04 años) que la de aquéllas con DMO normal y alta (49,53 años) y esto alcanza niveles de significancia ($p = 0,000$). Se observó también que la ingesta de calcio parece proteger contra la aparición de osteoporosis (0,35; IC, 0,13 – 0,94) y las mujeres con DMO normal o alta reportaron ingerir suplementos de calcio con menor frecuencia que aquéllas con baja DMO ($p=0,03$). El resto de las variables estudiadas no demostraron tener relación estadísticamente significativa con la DMO ($p>0,05$). Conclusión: Son muchos los factores que influyen en el desarrollo de osteoporosis, siendo la meta fundamental la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento; para disminuir así la incidencia de complicaciones por dicha enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Despistaje, Dexa, Factores de Riesgo, Osteoporosis.

SUMMARY: Objective: To describe the prevalence of the osteoporosis risk factors and the effect of some of them in the bone mass density (BMD). Method: Were evaluated 86 women older than 30 years old, obtaining some demographics variables (age, sex, race), weight, height, personal background, gynecologic-obstetrics history and psicobiologic habits; and was studied the influence of such factors in the BMD, quantified at the median phalange of the third finger of the able hand using a accuDEXA densitometer, that use dual energy X-ray absorptiometry. Ambient: Ambulatorio Perimetral "Mesuca", Municipio Sucre. Estado Miranda. Mass Screening of Osteoporosis. Results: Was observed that older women (> 50 years) have a high possibility of developing osteoporosis (4,25; IC: 1,42 – 12,74, $p = 0,007$); besides the main age of the women group with low BMD is higher (60,04 years) than the normal and high BMD group (49,53 years) and this reach significance levels ($p = 0,000$). Also was observed that the calcium consumption seems to protect against osteoporosis development (0,35; IC, 0,13 – 0,94) and the women whit normal and high BMD report consume less frequently calcium supplements than the ones with low BMD ($p=0,03$). The other variables studied do not show significant statistical relations with the BMD ($p>0,05$). Conclusions: There are many factors that influence the osteoporosis development; been the main goal the prevention, early diagnosis and treatment to decreased the incidence of clinical complications for this illness.

KEY WORDS: Densitometry X-ray, Mass Screening, Osteoporosis, Risk Factors.

- * Médico Cirujano. Ambulatorio Perimetral de Mesuca, Municipio Sucre. Edo. Miranda.
- ** Médico Cirujano. Sociedad Civil para el Control de las Enfermedades Endémicas y Atención Sanitaria al Indígena (CENASAI). Ciudad Bolívar. Edo. Bolívar.
- *** Magister Medicina Interna, Master en Ciencias. Cátedra de Salud Pública, Escuela Luis Razetti de la Facultad de Medicina, U.C.V. Caracas. D.F.
- **** Médico Cirujano. Ambulatorio "Jesús Regetti", Municipio El Hatillo. Edo. Miranda.

INTRODUCCION

La osteoporosis es la enfermedad ósea más común en los humanos, caracterizada por una progresiva pérdida de tejido óseo y deterioro estructural del mismo, ocasionando fragilidad del hueso e incrementando el riesgo de fracturas.¹ Su incidencia

se incrementa proporcionalmente con la edad, afectando tanto a hombres como a mujeres y puede ser prevenida y tratada. En los Estados Unidos, 28 millones de personas padecen de osteoporosis, siendo el 80% mujeres, de las cuales el 90% son mayores de 75 años de edad.^{1,2} Según la Fundación de Estudios y Educación sobre Osteoporosis de los Estados

Unidos (The Foundation for Osteoporosis Research and Education) la osteoporosis es responsable de un millón de fracturas cada año; el riesgo de una mujer de sufrir una fractura de cadera a lo largo de su vida es igual a la sumatoria de los riesgos de sufrir cáncer de mama, ovario y útero, y el riesgo de muerte producto de la misma es comparable al riesgo de morir por cáncer de mama.² Por otro lado, esta enfermedad ocasiona grandes pérdidas económicas; en 1995 se demostró que las fracturas osteoporóticas de cadera fueron la causa de 432.000 admisiones hospitalarias, al menos 2,5 millones de consultas y cerca de 180.000 admisiones a ancianatos.² En Venezuela la tasa de fracturas para el año 1980 era de 19,6 y 17,9 por 100.000, para hombres y mujeres respectivamente, entre los 45 y 64 años de edad, incrementándose con la edad.

Además de lo descrito anteriormente, son muchos los factores que se han asociado con un aumento del riesgo a experimentar fracturas relacionadas a osteoporosis, tales como baja estatura y contextura delgada, raza, antecedentes familiares, amenorrea, menopausia, ingesta deficiente de calcio y vitamina D, poca actividad física y cigarrillo, entre otros.¹⁻¹⁰

La Fundación Nacional de Osteoporosis (National Osteoporosis Foundation) desarrolló recientemente las guías para la prevención y tratamiento de osteoporosis,¹¹ en las cuales sugiere la determinación de la densidad de masa ósea en mujeres postmenopáusicas menores de 65 años que tienen uno o más factores de riesgo y en todas las mujeres mayores de 65 años (con o sin factores de riesgo), para lo cual la mejor técnica que existe en la actualidad es la absorciometría dual de energía rayos X (Dual Energy X-ray Absorptiometry) o DEXA, pudiendo utilizarse en los huesos de la cadera y columna. La prueba dura sólo de 5 a 10 minutos, utiliza muy poca radiación (-1/10 de la cantidad utilizada en las Rx de tórax convencionales), y es precisa. DEXA también puede ser utilizado repetidamente en el tiempo para evaluar los cambios en la DMO.¹²

El uso de este método al nivel de la falange media del tercer dedo de la mano dominante ha permitido estudiar un número más grande de pacientes en poco tiempo. En el ambulatorio de Mesuca (Caracas) se han venido realizando periódicamente jornadas para el despistaje y diagnóstico precoz de la osteoporosis, siendo el objetivo del presente trabajo el determinar la influencia de ciertas variables demográficas de la población estudiada (edad, sexo y raza) en la DMO cuantificada a nivel de la falange en una población que acudió voluntariamente a estas jornadas el día 6 de diciembre de 2000, adicionalmente describimos la prevalencia de los factores de riesgo para la osteoporosis y el efecto de algunos factores de riesgo en la DMO.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 86 personas mayores de 30 años que acudieron voluntariamente al despistaje de osteoporosis realizado en el Ambulatorio tipo II de Mesuca el día 6 de diciembre de 2000. El único criterio de exclusión utilizado fue el sexo masculino. El peso y la estatura fueron medidos por el personal de enfermería del ambulatorio, usando las pacientes ropa ligera y sin zapatos. El índice de masa corporal fue calculado como peso en kilogramos dividido entre la estatura

en metros al cuadrado y se clasificó según los parámetros del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en bajo, normal, sobrepeso y obesidad;¹³ reagrupándose posteriormente en dos grupos (normal-bajo y sobrepeso-obesidad).

Uno de los investigadores del estudio administró una encuesta a estos pacientes que constaba de 6 partes: 1) Datos personales: edad, sexo y raza; 2) Síntomas previos: dolor óseo crónico y fracturas; 3) Antecedentes personales: patologías médicas previas y medicamentos; 4) Antecedentes ginecológicos: edad de la menarquia, edad de la menopausia, uso de anticonceptivos orales (ACO), uso de terapia hormonal de reemplazo (THR), ciclos menstruales; 5) Antecedentes familiares de osteoporosis; 6) Hábitos psicobiológicos: tabáquicos, alcohólicos, cafeicos, alimentarios (suplementos de calcio, vitamina D) y sedentarismo.

Según su raza las pacientes fueron clasificadas en blancas, negras y mestizas.

La ingesta de alcohol fue clasificada como ocasional (menos de tres veces por semana), acentuada (tres o más veces por semana) o ausente.

El consumo de café se evaluó en base al número de tazas ingeridas por día (mayor o menor de tres).

La ingesta de calcio fue clasificada según el uso o no de suplementos de calcio.

Las pacientes que afirmaron realizar ejercicios se diferenciaron de acuerdo a cuantas veces a la semana lo realizaban, siendo consideradas sedentarias aquellas que lo hacían menos de tres veces por semana y no sedentarios los que lo hacían tres veces o más.

A todas las pacientes se les realizó la densitometría ósea con el densitómetro accuDEXA que utiliza absorciometría de energía dual de rayos X accediendo a la densidad de masa ósea de la falange media del tercer dedo de la mano hábil. Este estudio tiene una precisión del 1% y una seguridad (SEE de 1,8%) más baja que otras técnicas periféricas y axial. Después del examen, el operador imprimió individualmente cada uno de los resultados los cuales incluyen T-score, Z-score y análisis basados en las Guías de la Organización de Mundial de la Salud, O.M.S.,¹⁴ clasificando los resultados en DMO alta, normal, osteopenia y osteoporosis.

Las pacientes fueron clasificadas en dos grupos de acuerdo a los resultados de la densitometría:

- 1: DMO disminuida (osteopenia) y osteoporosis, y
- 2: DMO normal o elevada.

La tabulación y análisis de los datos se llevó a cabo con el programa SPSS para Windows, versión 9.0. Las pruebas estadísticas utilizadas fueron distribución de frecuencias, prueba de χ^2 , razón de productos cruzados con intervalos de confianza del 95% para las variables categóricas o nominales y medias y desviación estándar para las variables continuas estudiadas.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 86 pacientes del sexo femenino, de las cuales 27 se clasificaron en el grupo número 1 (osteopenia u osteoporosis) y 59 en el grupo número 2 (DMO normal o alta). En las Tablas 1 y 2 se muestra la distribución de frecuencias de las variables estudiadas. Se puede observar que las mujeres con DMO normal o alta refieren consumir suplementos de calcio con menor frecuencia que aquéllas con DMO baja ($p=0,03$).

En la Tabla 3 se indican las medias de las variables continuas estudiadas, su desviación estándar y el nivel de significancia. Se puede observar que la media de edad del grupo de mujeres con osteopenia y osteoporosis es mayor (60,04 años) que la de aquéllas con DMO normal y alta (49,53 años) y esto alcanza niveles de significancia ($p = 0,000$). Del mismo modo el índice de masa corporal de las mujeres con osteopenia y osteoporosis es relativamente menor (26,28 kg/m²) que el de las mujeres con DMO normal o alta (28,45 kg/m²); pero este dato no es estadísticamente significativo. En el resto de las variables bajo estudio no se observa diferencia

estadística ($p>0,05$).

En la Tabla 4 se muestra la razón de productos cruzados de las variables categóricas, su intervalo de confianza de 95% y su significancia. Se observa un aumento de la probabilidad de desarrollar osteoporosis a partir de los 50 años (4,25; IC: 1,42 – 12,74, $p = 0,007$). Otros factores que parecen incrementar el riesgo de desarrollar osteoporosis son: sedentarismo, consumo de más de 3 tazas de café al día, índice de masa corporal normal o bajo, raza blanca, menarquia precoz, menopausia precoz, hábito tabáquico, antecedente familiar de osteoporosis, consumo ocasional de alcohol, el no uso de anticonceptivos orales y ciclos menstruales cortos (<28 días); Sin embargo no demostraron tener una asociación estadísticamente significativa ($p>0,05$). Por otro lado, el calcio se comporta como un factor protector y esto alcanza niveles de significancia (0,35; IC: 0,13 – 0,94), es decir que la ingesta de calcio parece proteger contra la aparición de osteoporosis. Otros factores que se comportaron como protectores, aunque ninguno alcanzó los niveles de significancia, fueron: la ingesta de medicamentos, uso de terapia hormonal de reemplazo y la ingesta de vitamina D ($p>0,050$).

Tabla 1
Variables Nominales
Distribución de Frecuencias y Porcentual

Variable	DMO Baja		DMO N-A		Total		p
	N°	%	N°	%	N°	%	
Raza	27	100	59	100	86	100	0,55584
Blancas	9	33,3	16	27,1	25	29,1	
Negras y mestizas	18	66,7	43	72,9	61	70,9	
Síntomas	27	100	59	100	86	100	0,72427
Si	13	48,1	26	44,1	39	45,3	
No	14	51,9	33	55,9	47	54,7	
Fracturas	27	100	59	100	86	100	0,16074
Si	7	25,9	8	13,6	15	17,4	
No	20	74,1	51	86,4	71	82,6	
Personales	27	100	59	100	86	100	0,38381
Si	16	59,3	29	49,2	45	52,3	
No	11	40,7	30	50,8	41	47,7	
Medicamentos	27	100	59	100	86	100	0,34772
Si	12	44,4	20	33,9	32	37,2	
No	15	55,6	39	66,1	54	62,8	
Ciclo	27	100	59	100	86	100	0,31736
Corto (< 28 d)	6	22,2	6	10,2	12	14	
Normal (28 - 30 d)	21	77,8	52	88,1	73	84,9	
Largo (> 30 d)	0	0	1	1,7	1	1,2	
Anticonceptivos Orales	27	100	59	100	86	100	0,06594
Si	8	29,6	30	50,8	38	44,2	
No	19	70,4	29	49,2	48	55,8	

DMO: Densidad mineral ósea
N-A: Normal – Alta
P: Probabilidad

Tabla 2
VARIABLES NOMINALES. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS Y PORCENTUAL

Variable	DMO Baja		DMO N-A		Total		P
	N°	%	N°	%	N°	%	
Terapia Hormonal R.	27	100	59	100	86	100	0,85873
Si	5	18,5	10	16,9	15	17,4	
No	22	81,5	49	83,1	71	82,6	
Familiares	27	100	59	100	86	100	0,95789
Si	4	14,8	9	15,3	13	15,1	
No	23	85,2	50	84,7	73	84,9	
Tabáquicos	27	100	59	100	86	100	0,19088
Si	11	40,7	33	55,9	44	51,2	
No	16	59,3	26	44,1	42	48,8	
Alcohólicos	27	100	59	100	86	100	0,93436
Ocasional	8	29,6	18	30,5	26	30,2	
No	19	70,4	41	69,5	60	69,8	
Calcio	27	100	59	100	86	100	0,03366
Si	12	44,4	13	22	25	29,1	
No	15	55,6	46	78	61	70,9	
Vitamina D	27	100	59	100	86	100	0,49539
Si	3	11,1	4	6,8	7	8,1	
No	24	88,9	55	93,2	79	91,9	
Sedentarismo	27	100	59	100	86	100	0,69173
Si	20	74,1	46	78	66	76,7	
No	7	25,9	13	22	20	23,3	
Índice Masa Corporal	27	100	59	100	86	100	0,27331
Normal o bajo	11	40,7	17	28,8	28	32,6	
Sobrepeso y Obesidad	16	59,3	42	71,2	58	67,4	

DMO: Densidad Mineral Ósea
 N-A: Normal - Alta
 R: Reemplazo
 P: Probabilidad

Tabla 3
VARIABLES CONTINUAS
Medias y Desviaciones Estándar según la Densidad Mineral Ósea

Factor de Riesgo	DMO	N°	Media	Desviación Estándar	P
Edad	1	27	60,0370	11,6701	0,000
	2	59	49,5254	8,9392	
Menarquia	1	27	12,8519	1,2921	0,624
	2	59	12,6780	1,6129	
Menopausia	1	21	47,5238	6,0218	0,668
	2	29	48,3103	6,5960	
Duración	1	27	4,4815	1,1559	0,495
	2	59	4,2712	1,3875	
Ciclo	1	27	28,6296	1,5968	0,429
	2	59	29,8814	8,0923	
Ingesta de Café	1	27	2,8148	0,7863	0,112
	2	59	2,5424	0,7028	
Índice de Masa Corporal	1	27	26,2754	4,3475	0,058
	2	59	28,4544	5,1051	

DMO: Densidad mineral ósea
 N°: Número
 1: Osteopenia y osteoporosis
 2: DMO normal y alta
 P: Probabilidad

Tabla 4

Variables Nominales. Razones de Productos Cruzados, 95% de Intervalo de Confianza

Factor de Riesgo	Razón de Productos Cruzados	Intervalo de Confianza (95%)	P
Edad (≥ 50 años)	4,253	1,420 – 12,739	0,007
Raza (Blanca)	1,344	0,502 – 3,597	0,556
Síntomas (S)	0,848	0,340 – 2,115	0,724
Fracturas (S)	0,448	0,144 – 1,399	0,161
Anteced. Personales (S)	0,665	0,264 – 1,671	0,384
Medicamentos (S)	0,641	0,253 – 1,626	0,348
Menarquia (≤ 14 años)	1,961	0,387 – 9,925	0,409
Menopausia (< 50 años)	2,182	0,695 – 6,852	0,179
Ciclo Corto (< 28 días)	2,476	0,717 – 8,556	0,143
Anticonceptivos Orales (N)	2,457	0,930 – 6,488	0,066
Terapia Hormonal R (N)	0,898	0,274 – 2,938	0,859
Antecedente Familiar (S)	1,035	0,289 – 3,712	0,958
Hábito Tabáquico (S)	1,846	0,733 – 4,650	0,191
Hábito Alcohólico (O)	1,043	0,386 – 2,819	0,934
Ingesta de Café (≥ 3 tazas)	1,505	0,599 – 3,783	0,384
Calcio (N)	0,353	0,133 – 0,939	0,034
Vitamina D (N)	0,582	0,121 – 2,802	0,495
Sedentarismo (S)	1,238	0,430 – 3,568	0,692
IMC (Normal o bajo)	1,699	0,655 – 4,402	0,273

P: Probabilidad

S: Si

N: No

O: Ocasionales

IMC: Índice de masa corporal

DISCUSION

A pesar de ser un estudio realizado en una muestra disponible de personas voluntarias, demostramos que la edad incrementa el riesgo de desarrollar osteoporosis ($p = 0,007$), lo cual coincide con otros estudios, los cuales demuestran que a medida que avanza la edad se pierde la densidad ósea.^{1,15} Siendo esto explicado por otros autores como producto de la baja ingesta de calcio y la malabsorción del calcio de la dieta en las mujeres de edad avanzada.¹⁶

También se observó que el índice de masa corporal bajo se asocia con una mayor frecuencia de osteoporosis, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, esta asociación ha sido publicada por otros autores como Cummings, quien demostró que las mujeres obesas y aquellas que aumentan de peso después de los 25 años de edad tienen un riesgo disminuido de presentar fractura de cadera, lo cual puede ser explicado debido a que tienen mayor masa ósea y a la conversión de andrógenos adrenales a estrógenos en el tejido adiposo.¹⁷

Otros factores que parecieran incrementar el riesgo de desarrollar osteoporosis fueron entre otros: el sedentarismo, el consumo de más de 3 tazas de café al día, el hábito tabáquico, la raza blanca, el no uso de anticonceptivos orales, el antecedente familiar de osteoporosis, el consumo ocasional de alcohol, la menarquia o menopausia precoces y los ciclos menstruales cortos (< 28 días); aunque sin alcanzar niveles de significancia estadística, probablemente por tratarse de una

muestra pequeña de sujetos. Todos estos factores han sido publicados anteriormente como factores de riesgo,^{1,3,5,9} excepto la menarquia precoz y los ciclos menstruales cortos. No obstante, Parazzini y col. no encontraron una influencia relevante entre la historia menstrual (ciclos menstruales prolongados, edad de la menarquia, edad de la menopausia e historia reproductiva) y el riesgo de padecer fractura por osteoporosis, a diferencia de nuestros resultados.¹⁸

En nuestro grupo el consumo de suplementos de calcio se comportó como un factor protector contra la aparición de osteoporosis (0,35; IC: 0,13 – 0,94), además las mujeres con DMO normal o alta difieren del grupo con DMO baja en relación con el consumo de suplementos de calcio ($p = 0,03$). Esto concuerda con lo reportado por otros autores.¹⁹

En el presente estudio ciertos factores parecen contradecir lo previamente escrito en la literatura. Tal es el caso de la presencia de síntomas, el antecedente personal de fracturas, otros antecedentes patológicos y la ingesta de medicamentos que aunque no alcanzaron significancia estadística, aparecen como factores protectores. Tal hallazgo puede deberse a problemas inherentes a la selección de la muestra, ya que los sujetos bajo estudio acudieron por motivación personal a la realización del examen y la poca precisión del instrumento de recolección de los datos (encuesta). Pese a esto, los resultados obtenidos sirven como precedente para la realización de estudios posteriores, ya que mientras algunos factores de riesgo que determinan el desarrollo de osteoporosis han sido ampliamente estudiados, otros permanecen sin aclarar, tales como son la duración del ciclo y el momento de la menarquia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) TURNER LW., FAILE PA., TOMLINSON R.: Osteoporosis Diagnosis and Fracture. *Orthopaedic Nursing*, 1999 Sept; 18 (5) :21.
- 2) SLAVKIN HC.: Building a better mousetrap: toward an understanding of osteoporosis. *J Am Dent Assoc* 1999 Nov;130(11):1632-6.
- 3) GONZALEZ N.: Osteoporosis. Un Estudio Multicéntrico de Casos Controles, de Fracturas de Cadera en Venezuela. *Arch de Reumatología* 1996; 7 (1): 7-13.
- 4) Osteoporosis. *Orthopaedics Spine Surgery Sports Medicine* [serial on line] 1998. Disponible en: URL: <http://www.greartermetroortho.com/osteo.htm>
- 5) SEDLAK CA., DOHENY MO., JONES SO.: Osteoporosis prevention in young women. *Orthopaedic Nursing*, 1998 May-June; 17 (3) :53(8).
- 6) GREENSPAN SL.: A 73-Year-Old Woman With Osteoporosis. *JAMA*, 1999 April; 281 (16): 1531(1).
- 7) Starting estrogen later in life. *Harvard Health Letter* 1997 May; 22 (7):8(1).
- 8) CERRATO PL.: Got calcium? *RN*, 1998 Oct; 61 (10): 43(2).
- 9) MELLINGER E.: Identifying risk factors for and preventing hip fractures in elderly patients. *AORN Journal*, 1997 Oct; 66 (4): 688(6).
- 10) GUNNARSSON OT., JUDGE JO.: Exercise at midlife: how and why to prescribe it for sedentary patients. *Geriatrics*, 1997 May; 52 (5): 71(6).
- 11) National Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington (DC): The Foundation: 1996:1-38.
- 12) BOUXSEIN ML., MICHAELI DA., PLASS DB., SCHICK DA., MELTON ME.: Precision and accuracy of computed digital absorptiometry for assessment of bone density of the hand. *Osteoporos Int* 1997;7(5):444-9.
- 13) National Health Institute. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. *Arch Intern Med* 1998 Jun; 158:1855.
- 14) Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int*. 1997;7:1-6.
- 15) JONES-WALTON P.: Orthopaedic Health Promotion 2000. *Orthopaedic Nursing* 1994; 14(1), 29-35.
- 16) BARRY PP.: Primary care evaluation of the elderly for elective surgery. *Geriatrics* 1987 Apr; 42: 77-85.
- 17) CUMMINGS et al.: Risk factors for hip fractures in white women: Study of osteoporotic fractures research group, *NEJM* 1995 Mar 23; 332: 767-773.
- 18) PARAZZINI F., TAVANI A., RICCI E., LA VECCHIA C.: Menstrual and Reproductive Factors and Hip Fractures in Postmenopausal Womens. *Maturitas* 1996 Jul; 24 (3): 191-6.
- 19) HOLBROOK TL., BARRETT-CONNOR E., WINGARD DL.: Dietary Calcium and Risk of Hip Fracture: 14-year Prospective Population Study. *Lancet* 1998 Nov 5; 2 (8619): 1046-9.