



## ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

# BAJA MASA ÓSEA IDIOPÁTICA Y OSTEOPOROSIS SECUNDARIA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

Alicia Bagur,\* Silvina Mastaglia, Beatriz Oliveri, Diana González, Elizabeth Sarnacki, Candela Fernández, Carlos Mautalen

Mautalen Salud e Investigación, Buenos Aires, República Argentina

### Resumen

Con baja frecuencia en la premenopausa se diagnostica baja masa ósea idiopática (BMOI) y osteoporosis secundaria (OP2). Objetivo: analizar las características de una población premenopáusica. Se revisaron 94 historias clínicas de mujeres premenopáusicas que consultaron en nuestro centro, autorreferidas o derivadas para evaluar su densidad mineral ósea (DMO). Se analizaron los antecedentes personales y familiares de fracturas, DMO (normal hasta Z-score  $-2,0$ ), marcadores óseos, diagnóstico y tratamiento. Cuarenta y una de 94 (44%) mujeres presentaron DMO disminuida: en 18 (44%) se diagnosticó BMOI. En el 56% se diagnosticó OP2 asociada al embarazo, anorexia nerviosa, deficiencia de vitamina D, celiaquía, hipercalciuria, hiperparatiroidismo normocalcémico, amenorrea hipotalámica, hipertiroidismo exógeno, glucocorticoides e hiperplasia adrenal congénita. En las mujeres con BMOI y OP2 se observó similar DMO en columna lumbar y fémur total. El 61% con BMOI y 17% con OP2 refería historia familiar de fracturas. No hubo diferencias significativas en los parámetros bioquímicos entre ambos grupos. Las pacientes con BMOI presentaron una tendencia a menor remodelado óseo. Las pacientes con BMOI recibieron tratamientos con calcio y vitamina D (12), bifosfonatos (6) y el grupo de OP2, calcio, vitamina D y tratamiento de su enfermedad de

base. En el 56% de las pacientes premenopáusicas con OP se identificaron causas, de allí la importancia de su búsqueda. Para confirmar estos datos se necesitan futuros estudios longitudinales.

**Palabras claves:** baja masa ósea idiopática, mujer premenopáusica, osteoporosis secundaria

### SUMMARY

#### **IDIOPATHIC LOW BONE MASS AND SECONDARY OSTEOPOROSIS IN PREMENOPAUSAL WOMEN**

*With low frequency, idiopathic low bone mass (ILBM) and secondary osteoporosis (OP2) can be diagnosed in premenopausal. Objective: To analyze characteristics of a premenopausal population. Ninety four preMP medical records of women who consulted our clinic to evaluate bone mineral density (BMD) were reviewed, personal and family history of fractures, BMD (normal up to Z-score  $-2.0$ ), bone markers, diagnosis and treatment were analyzed. Forty one/94 (44%) women had abnormal BMD and 18 (44%) of these were diagnosed as ILBM. On 56% the OP was secondary to: pregnancy, anorexia nervosa, vitamin D deficiency, celiac disease, hypercalciuria, normocalcemic hyperparathyroidism, hypothalamic amenorrhea, exogenous hyperthyroidism,*

\* Azcuénaga 1860 6° piso. Ciudad de Buenos Aires, República Argentina.  
Correo electrónico: [baguralicia@gmail.com](mailto:baguralicia@gmail.com)

*corticosteroids and congenital adrenal hyperplasia. Patients with OP2 and ILBM had similar BMD at the lumbar spine and total femur. Sixty one percent with ILBM and 17% with OP2 had family history of fractures. No significant changes in biochemical parameters were observed in both groups. ILBM patients had a tendency of low bone remodeling. ILBM women received treatment with calcium and vitamin D (12), bisphosphonates (6); OP2 patients received: calcium, vitamin D and treatment of the underlying disease. In 56% of premenopausal OP patients causes were identified, hence the importance of your search. Future longitudinal studies are needed to get further insight on this topic.*

**Key words:** *Low bone mass, pre-menopausal women, secondary osteoporosis*

## Introducción

La baja masa ósea y la osteoporosis son situaciones poco habituales en las mujeres jóvenes premenopáusicas y con frecuencia se encuentran causas que las provocan.<sup>1</sup>

Existen escasas publicaciones sobre el tema si se lo compara con la osteoporosis posmenopáusica y aún quedan muchos interrogantes relacionados con las características clínicas, la fisiopatología y el tratamiento adecuado. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis retrospectivo de las características clínicas, bioquímicas y densitométricas de una población de mujeres premenopáusicas que consultaron en un centro especializado en enfermedades metabólicas óseas, para evaluar su estatus óseo.

## Material y métodos

**Población:** se describe un estudio retrospectivo en el cual se revisaron 94 historias clínicas de mujeres jóvenes, durante los últimos 6 años (2009 a 2014), que consultaron en nuestro centro médico. El criterio de elegibilidad de la población fue que hayan consul-

tado para evaluar su masa ósea y que fueran premenopáusicas. Las mujeres jóvenes consultaron por cuenta propia (autorreferidas), algunas de ellas por el antecedente de osteoporosis familiar, o fueron derivadas por un médico debido a la presencia de factores de riesgo para baja masa ósea u osteoporosis.

Se definió la DMO como: a) normal, cuando el Z-score fue superior o igual a -2,0; b) baja masa ósea idiopática (BMOI), a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) por debajo de un Z-score de -2,0; c) osteoporosis secundaria (OP2), a la causada por enfermedades o medicamentos que afectan el hueso, con fracturas o sin ellas.

Se analizaron los siguientes parámetros:

1) antecedentes personales y familiares de fracturas óseas por traumatismo leve, diagnóstico al que se arribó e indicaciones de tratamiento.

2) DMO de columna lumbar y fémur total (GE Lunar Prodigy, DXA). Los coeficientes de variación (CV) para nuestro centro son: columna lumbar (L2-L4) 1,0% y fémur total 0,8%.

La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica definió en el año 2007<sup>2</sup> y en el último informe de 2013<sup>3</sup> que en la población joven un Z-score por debajo de -2,0 debe interpretarse como "debajo del valor esperado para la edad". Las guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis coinciden con esta definición.<sup>4</sup>

3) Marcadores bioquímicos óseos en sangre: calcio (NM-BAPTA, VN 8,6-10,2 mg/dl), fósforo (punto final UV, VN 2,6-4,7 mg/dl), fosfatasa alcalina ósea (precipitación con lectina de germen de trigo, VN 31-95 U/l), C-telopéptido del colágeno (CTX) (ECLIA, VN 40-450 ng/l), hormona paratiroidea (PTH) (ECLIA, VN 10-65 pg/ml) y 25(OH) vitamina D (RIA, VN óptimo mayor o igual a 30 ng/ml). En la actualidad se consideran deficiencia de vitamina D los valores inferiores a 20 ng/ml.<sup>5</sup> Por dicho motivo se analizaron los resultados de vitamina D clasificando a la población en: mayor o igual a 30 ng/ml (óptimo), entre 29 y 20 ng/ml



(insuficiencia) e inferior a 20 ng/ml (deficiencia). Las pacientes con deficiencia de vitamina D fueron analizadas dentro del grupo de osteoporosis secundaria. Se analizó la edad de menarca pero no otros factores de riesgo para osteoporosis debido al subregistro de estos datos en las historias clínicas. Para el análisis estadístico se utilizó un procesador SPSS 18.0 (Chicago, IL, USA). Los resultados son expresados como media y desvío estándar (X±DS). Debido a que las variables analizadas no presentaron una distribución normal, la comparación entre los grupos se realizó usando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

### Resultados

La edad (X±DS) de las 94 mujeres premenopáusicas fue 38 ± 9 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 21 ± 3. El 56% de ellas tenían una DMO dentro de valores normales.

El 44% restante (41 mujeres) presentaban una disminución de su DMO en la columna lumbar y/o el fémur total. Dentro de este grupo, en el 44% (18 pacientes) se arribó al diagnóstico de BMOI. En el resto de la población se encontraron condiciones que afectaban la salud ósea, por lo que se diagnosticó una OP2. Las causas se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Causas de osteoporosis secundaria (n)

Deficiencia de Vitamina D(VD) (9)
Anorexia nerviosa (3) 1 con deficiencia de VD
Embarazo (2)
Enfermedad celíaca (2)
Hipercalciuria (2)
Hiperparatiroidismo normocalcémico (1)
Amenorrea hipotalámica (1)
Glucocorticoides (1)
Hipertiroidismo exógeno (1)
Hiperplasia adrenal congénita (1)

No hubo diferencias significativas en la edad (37±8 vs. 34±11 años), peso (54±4 vs. 56±15 kg), talla (163±9 vs. 163±6 cm) e IMC (21±2 vs. 21±5 kg/m<sup>2</sup>) entre ambos grupos. La edad de la menarca fue menor (12±1 vs. 14±2 años) en las pacientes con OP2 vs. BMOI, pero sin significación estadística.

Ninguna de las mujeres con BMOI presentaron fracturas, mientras que el 61% tenían el antecedente de familiares cercanos (madre, abuela, hermana) con fracturas y/o diagnóstico de osteoporosis.

Nueve pacientes con OP2 (39%) tuvieron fracturas osteoporóticas: 4 en vértebras (2 de ellas con diagnóstico de osteoporosis del embarazo), 4 en muñeca y 1 en metatarsiano; en solo el 17% se recabó el antecedente de fracturas y/u osteoporosis en familiares cercanos.

La Figura 1 muestra la DMO de la columna lumbar y fémur total de la población estudiada. Las mujeres premenopáusicas normales presentaron un Z-score promedio de -1,0 en columna lumbar y -1,1 en fémur total. Las mujeres con BMOI y OP2 mostraron una disminución de su DMO similar en columna lumbar (Z-score -2,3 y -2,4, p=ns) y fémur total (Z-score -1,8 y -2,1, p=ns).

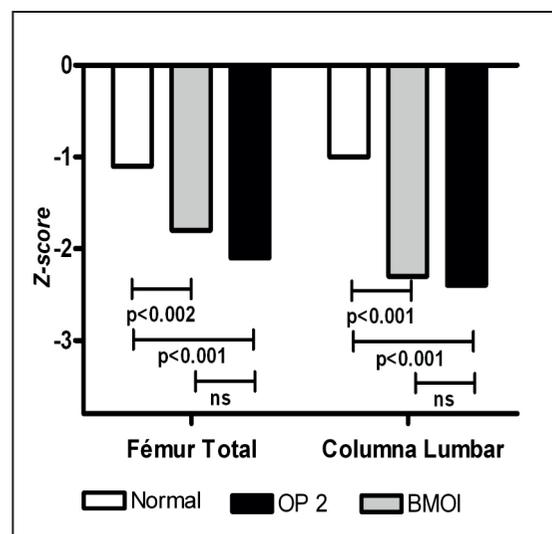


Figura 1. Z-score de la densidad mineral ósea del fémur total y de la columna lumbar en mujeres premenopáusicas normales, con baja masa ósea idiopática (BMOI) y osteoporosis secundaria (OP2)

La Tabla 2 detalla los resultados bioquímicos de las mujeres premenopáusicas con BMOI y OP2. No se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables bioquímicas entre grupos.

Cabe destacar que el valor promedio de CTX se encontró por encima de los valores normales en las pacientes con OP2. Las pacientes con BMOI presentaron un menor remodelado óseo (menor fosfatasa alcalina ósea y CTX) con respecto a las mujeres con OP2 pero, probablemente por el escaso número que conformaba cada grupo y la dispersión de los datos, no alcanzó una diferencia significativa. Se observaron, en ocho pacientes (44%) con BMOI, niveles de 25OHD entre 20 y 29 ng/ml; el resto presentó valores óptimos.

Tres pacientes con OP2 tuvieron niveles de 25OHD entre 20 y 29 ng/ml (una de ellas con PTH elevada) y 10 (43%) presentaron 25OHD

por debajo de 20 ng/ml (una de ellas con PTH elevada). En esta última paciente, el diagnóstico de su OP2 fue anorexia nerviosa con deficiencia de vitamina D (12 ng/ml, PTH 172 pg/dl).

Ninguna de las pacientes presentó valores de calcio o fósforo fuera del rango de normalidad. La paciente con osteoporosis secundaria a hiperparatiroidismo normocalcémico (PTH 75 pg/ml) no se descartó del análisis, debido a que el valor de PTH era levemente superior a lo normal. No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros bioquímicos de las mujeres con DMO normal y las que presentaron baja masa ósea.

Con respecto a los tratamientos, a 12 pacientes con BMOI se les indicó calcio y vitamina D y 6 recibieron bifosfonatos. Todas las pacientes con osteoporosis secundaria recibieron calcio, vitamina D y tratamiento orientado a su enfermedad de base.

**Tabla 2.** Marcadores bioquímicos óseos en mujeres premenopáusicas con baja masa ósea idiopática (BMOI) y osteoporosis secundaria (OP2)

	Calcemia mg/dl	Fosfatemia mg/dl	FAO U/L	CTX ng/L	PTH pg/ml	25OHD ng/ml	Edad años
<b>Valor de Referencia</b>	8,6-10,2	2,6-4,7	31-95	40-450	10-65	Óptimo: $\geq 30$ Insuficiencia: 20-29 Deficiencia <20	
<b>BMOI</b>	9,3 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,5	38 $\pm$ 15	323 $\pm$ 214	41 $\pm$ 23	32 $\pm$ 9	37 $\pm$ 8
<b>OP 2</b>	9,3 $\pm$ 0,4	3,6 $\pm$ 0,5	59 $\pm$ 41	529 $\pm$ 450	55 $\pm$ 19	28 $\pm$ 19	34 $\pm$ 11
<b>p</b>	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

FAO: fosfatasa alcalina ósea; CTX: crosslaps; PTH: parathormona; 25OHD: 25(OH) vitamina D.  
ns: sin significación estadística

## Discusión

Es poco habitual que las mujeres premenopáusicas consulten para evaluar su estatus óseo. En un estudio previo que realizamos, solo el 2% de la población que concurría para evaluar su masa ósea a nuestro centro especializado, eran mujeres jóvenes.<sup>6</sup> La frecuencia de baja masa ósea y osteoporosis en la premenopausia es baja y, al investigar

sus posibles causas, en la mitad de los casos se arriba al diagnóstico de una enfermedad o de un medicamento que las provocan, o sea, una osteoporosis secundaria.<sup>7,8</sup> La carga genética predispone en un 50 a 80% la variación de la masa ósea de cada individuo.<sup>9</sup> Esta dependerá de factores internos y externos, entre ellos hormonales, sobre todo gonadales, hormona de crecimiento, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), nutricionales,



actividad física, estilo de vida, etc.<sup>10</sup> Cualquier factor que actúe sobre uno o más de estos parámetros en la etapa de crecimiento tendrá un efecto negativo sobre el modelado y remodelado óseo, afectando la adquisición de hueso cortical y trabecular y ocasionando fragilidad ósea en la etapa de crecimiento y juventud. El IGF-1 se produce en el hígado y en el tejido óseo. Es un regulador anabólico de la actividad celular ósea que actúa sobre la disminución de la degradación del colágeno, el aumento de su depósito en la matriz ósea y el reclutamiento de células osteoblásticas.<sup>11</sup> Si el IGF-1 se encuentra disminuido, puede ser un marcador temprano de baja masa ósea y/u osteoporosis en la premenopausia.<sup>12</sup> Se han publicado niveles similares de IGF-1 en pacientes jóvenes con osteoporosis idiopática y baja masa ósea,<sup>13</sup> así como también niveles elevados en pacientes con disfunción osteoblástica, lo que sugiere una posible resistencia.<sup>14</sup> En la presente revisión, en casi la mitad de los casos se diagnosticó BMOI y en el resto OP2. Se considera que el nivel de corte de DMO para identificar a las pacientes con disminución de DMO premenopausia es un Z-score inferior a -2,0.<sup>2-4</sup> Sin embargo, un grupo de trabajo sobre osteoporosis en adultos jóvenes convocado por la *International Osteoporosis Foundation* ha utilizado un valor de T-score -2,5 en columna o fémur en los casos especiales de adultos jóvenes que sufren enfermedades crónicas conocidas y que son la causa de pérdida o fragilidad ósea, o sea, de osteoporosis secundaria.<sup>15</sup> Las mujeres con DMO normal tuvieron un Z-score de -1,0, pero no se puede descartar un sesgo en este resultado, debido a que algunas consultaron por tener antecedentes familiares de osteoporosis. La DMO de la columna y fémur se vio afectada por igual en nuestra población con BMOI y OP2. Las fracturas óseas se deben a un deterioro de la microarquitectura del hueso y, cuando se presentan en mujeres jóvenes, predicen una mayor posibilidad de fracturas en la menopausia.<sup>16,17</sup> Hosmer y cols. estu-

diaron la DMO de calcáneo y muñeca en mujeres posmenopáusicas con fracturas y sin ellas durante su juventud y describieron que las fracturas premenopáusicas eran un factor de riesgo independiente de la DMO.<sup>17</sup> En el mismo sentido, Bainbridge y cols. señalaron que el antecedente de fracturas en la juventud es un factor de riesgo para tener una baja DMO en la columna y la historia familiar de osteoporosis es un factor de riesgo para tener una baja DMO en la cadera.<sup>18</sup> En nuestras pacientes, solamente aquellas con OP2 presentaron fracturas. Misof y cols. describen que las mujeres premenopáusicas con osteoporosis idiopática o disminución de DMO sin fracturas tienen alteradas las propiedades del material óseo a expensas de una disminución de la mineralización de la matriz ósea frente a las mujeres normales. La alteración de las propiedades del colágeno en los sitios de formación ósea activa avala la hipótesis de que las mujeres afectadas presentan una disfunción de los osteoblastos, lo que puede cumplir una función en la fragilidad ósea, según estos autores.<sup>19</sup> Más de la mitad de las mujeres con BMOI tenían antecedentes de osteoporosis y/o fracturas en la familia, lo que confirma que la genética desempeña un papel importante en este proceso. Los marcadores bioquímicos relacionados con el metabolismo óseo permiten evaluar la formación, pérdida y remodelación del esqueleto así como también los niveles de vitamina D entre otras variables. Nuestras pacientes con BMOI presentaron niveles inferiores de fosfatasa alcalina ósea (marcador de formación ósea) y CTX (marcador de resorción ósea) con respecto al grupo con OP2, aunque no alcanzó una significación estadística. A pesar de que los valores se encontraban dentro de parámetros normales se podría especular con una posible tendencia a menor formación ósea, ya que se ha propuesto en algunas publicaciones un deterioro de la función osteoblástica.<sup>19,20</sup> Donovan y cols., mediante histomorfometría de biopsias de cresta ilíaca, observaron una baja forma-

ción ósea, disfunción de los osteoblastos y desacople en el remodelado óseo en mujeres premenopáusicas con osteoporosis primara.<sup>20</sup> Otra alteración encontrada en biopsias óseas fue el aumento de la grasa medular, con aumento del número, tamaño y volumen de los adipocitos.<sup>21</sup> La patogénesis tanto de este trastorno como de la hipofunción osteoblástica no es clara aún. Considerando los valores promedio, las mujeres sanas y con OP2 tenían una leve insuficiencia de vitamina D (28 ng/ml en ambos casos). En estudios que evalúan los niveles de vitamina D en diferentes áreas geográficas de nuestro país en mujeres mayores posmenopáusicas sanas, el nivel promedio de 25OHD de la zona central de nuestro país oscila entre 12 y 18 ng/ml<sup>22,23</sup> y 22 ng/ml en adultos entre 25 y 35 años,<sup>24</sup> valores inferiores a los observados en la población premenopáusica analizada en este trabajo. Esos resultados deberían advertir que la evaluación de los niveles de vitamina D no solo tiene que considerarse en los adultos mayores sino también en la población joven con riesgo de baja masa ósea. Es muy recomendable estimular la actividad física al aire libre, que favorecerá el efecto de la radiación solar sobre la síntesis de vitamina D endógena. Existe escasa información sobre el tratamiento para seguir en la población premenopáusica, en edad fértil. Hay coincidencia en que deben modificarse los factores de riesgo y adoptar hábitos saludables para el hueso, como una dieta rica en calcio, aporte de vitamina D y actividad física. Peris y cols. proponen la administración de 1500 mg de calcio por día, 400 a 800 UI por día de vita-

mina D, aumentar la actividad física y disminuir el tabaco.<sup>25</sup> Mediante este esquema obtuvieron una buena evolución de la DMO a lo largo de 6 años sin evidencia de nueva fracturas. Los tratamientos farmacológicos (inhibidores de la resorción o estimuladores de la formación) se reservan para pacientes con fracturas, muy baja DMO y/o pérdida progresiva de la DMO. Seis de nuestras pacientes con BMOI recibieron bifosfonatos, aunque no es el tratamiento actualmente propuesto para esta etapa de la vida. En algunas de ellas, la DMO era muy baja (inferior a Z-score -3,0) y otras tenían el antecedente de madres con osteoporosis y múltiples fracturas. Los resultados sugieren que la patogénesis de la BMOI es heterogénea. En las mujeres jóvenes premenopáusicas con baja masa ósea hay que investigar las posibles causas secundarias que la provocan. Nuestros resultados aportan y/o avalan datos sobre BMOI y osteoporosis en mujeres jóvenes. Al ser un trabajo retrospectivo no se pudieron obtener más datos que los descritos pero la información tiene el valor de lo que sucede en la práctica clínica. Futuras investigaciones, trabajos longitudinales, estudios de la arquitectura, fisiopatología y nuevos tratamientos aportarán valiosa información para interpretar correctamente la baja masa ósea y osteoporosis premenopáusica.

**Conflicto de interés:** los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero 2015.

Aceptado: abril 2015)

## Referencias

1. Khan A, Syed Z. Bone densitometry in premenopausal women. *J Clin Densitom* 2004; 1:85-92.
2. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. *Osteoporos Int* 2008; 19:1369-78.
3. Official positions adult and pediatric, *The International Society For Clinical Densitometry (ISCD) 2013* <http://www.iscd.org/documents/2014/02/2013-iscd-official-position-brochure.pdf>
4. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, et al. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el



- tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (B Aires)* 2013; 73:55-74.
- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia S. Guía práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50:141-57.
  - Bagur A, Mastaglia S, González D, Fernández C, Oliveri B, Mautalen C. How frequent is premenopausal osteoporosis in clinical practice? In: *Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research*. San Diego: American Society for Bone and Mineral Research; 2011:SU0344.
  - Peris P, Guañabens N, Martínez de Osaba M, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis and Rheum* 2002; 32:64-70.
  - Rubin M, Schussheim D, Kulak C, et al. Idiopathic osteoporosis in premenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16:526-33.
  - Ferrari S. Human genetics of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:723-35.
  - Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010; 46:294-305.
  - Adami S, Zivelonghi A, Braga V, et al. Insulin-like growth factor-1 is associated with bone formation markers, PTH and bone mineral density in healthy premenopausal women. *Bone* 2010; 46:244-7.
  - Liu JM, Zhao HY, Ning G, et al. IGF-1 as an early marker for bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26:159-64.
  - Cohen A, Recker RR, Lappe J, et al. Premenopausal women with idiopathic low trauma fractures and/or low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23:171-82.
  - Cohen A, Dempster D, Recker R, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3095-105.
  - Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012; 23:2735-48.
  - Wu F, Mason B, Horne A, 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.
  - Hosmer W, Genant G, Browner W. Fractures before menopause. *Osteoporos Int* 2002; 13:337-41.
  - Bainbridge K, Sowers M, Lin X, Harlow S. Risk factors for low mineral density and the 6-years rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004; 15:439-46.
  - Misof B, Gamsjaeger S, Cohen A, et al. Bone material properties in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2551-61.
  - Donovan M, Dempster D, Zhou H, McMahon D, Fleischer J, Shane E. Low bone formation in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3331-6.
  - Cohen A, Dempster D, Stein E, et al. Increased marrow adiposity in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2782-91.
  - Plantalech L, Bagur A, Fassi J, et al. Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires, Argentina. In: *Focus in Nutrition Research*. New York: Nova Science Publishers; 2005. Chapter VI, p. 149-63.
  - Brito G, Mastaglia S, Goedelmann C, Seijo M, Somoza J, Oliveri B. Estudio exploratorio de la ingesta y prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres  $\geq$  de 65 años que viven en su hogar familiar o en residencias para autoválidos de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. *Nutr Hosp* 2013; 28:797-803.
  - Costanzo P, Elias N, Rubinsztein J, et al. Variaciones estacionales de 25(OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. *Medicina* 2011; 71:336-42.
  - Peris P, Monegal A, Martínez M, Moll C, Pons F, Guañabens N. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Reumatol* 2007; 26:958-61.