



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

"2014, Año de Octavio Paz"

ACUSE

MÉXICO, D.F., A 24 DE JULIO DE 2014.

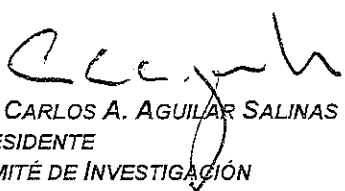
DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, "SALVADOR ZUBIRÁN"
VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. SECCIÓN XVI, DEL TLALPAN
MÉXICO, D.F., C.P. 14000
PRESENTE

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Caracterización demográfica, clínica y bioquímica de adultos jóvenes con densidad mineral ósea extremadamente baja (T-Score < -4). Comparación con un grupo con T-Score de -2.5-3.9."
Versión 17 julio, 2014
REF. 1349

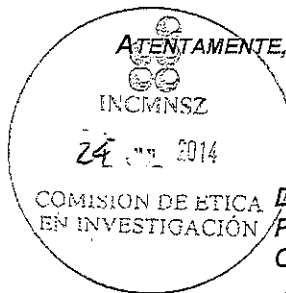
La vigencia de la aprobación termina el día 24 de julio de 2015. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

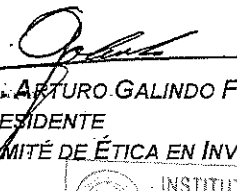

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

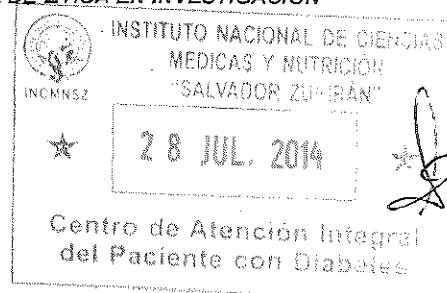
c.c.p. Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.

CAAS/AGF/MRG



COMISION DE ETICA
EN INVESTIGACION


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Sección XVI
Delegación Tlalpan
México, D. F. 14000
Tel. (52)54870900
www.incmnsz.mx



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

ACUSE

MÉXICO, D.F., A 10 DE MARZO DE 2015

DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPTO. DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA, No. 15,
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI,
DEL TLALPAN, C.P. 14080, MÉXICO, D.F.
PRESENTE

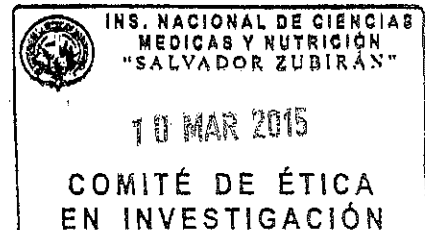
Le informamos que con relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"Caracterización demográfica, clínica y bioquímica de adultos jóvenes con densidad mineral ósea extremadamente baja (T-Score < -4). Comparación de un grupo con T-Score de -2.5-3.9"

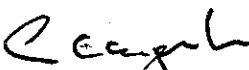
REF. 1349


Estos Comités toman conocimiento del cierre del estudio con fecha 03 de marzo de 2015.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

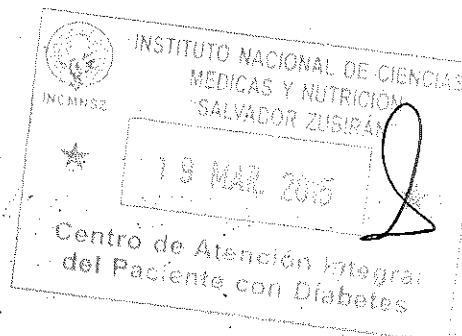


ATENTAMENTE,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN


DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CAAS/AGF//APC



Vasco de Quiroga No. 15
Colonia Sección XVI
Delegación Tlalpan
México, D. F. 14000
Tel. (52)54870900
www.incmnsz.mx



Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

21 JUL 2014

(1222)

INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRAN

Dirección de Investigación

FORMA ÚNICA PARA REGISTRO DE
PROYECTOS

FECHA DE RECEPCIÓN: 17/07/2014

CLAVE: DIA-1349-14/15-1

TÍTULO: Caracterización demográfica, clínica y bioquímica de adultos jóvenes con densidad mineral ósea extremadamente baja (T - Score <-4). Comparación con un grupo con T-Score de -2.5-3.9.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: HERNANDEZ JIMENEZ SERGIO CESAR

DEPARTAMENTO O SERVICIO: DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO DE LÍPIDOS

TIPO DE INVESTIGACIÓN: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PATROCINADORES:

Patrocinador	Cantidad
--------------	----------

VIGENCIA DEL PROYECTO: Del 31/07/2014 al 27/08/2015

Trimestre 1

Trimestre 2

Trimestre 3

Trimestre 4

COSTO TOTALES DE LA INVESTIGACIÓN		INSTITUCIONES PARTICIPANTES	
Personal	\$ 0.00		
(sueldos y sobresueldos al personal)			
Equipos	\$ 0.00		
(de laboratorio, cómputo, transporte, etc.)			
Materiales	\$ 0.00	FIRMAS	
(reactivos, consumibles, desechables, etc.)			
Animales	\$ 0.00		
(adquisición, cuidado, procedimientos, etc.)			
Estudios	\$ 0.00		
(de laboratorio, gabinete, especiales, etc.)			
Viaticos	\$ 0.00		
(reuniones científicas y trabajo de campo)			
Publicaciones	\$ 0.00	Fecha de resolución	
costo directos de publicación, sobregiro)		25-08-2014	

Osteoporosis en sujetos menores de 50 años. Experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

ARNULFO GONZÁLEZ CANTÚ*, MARÍA ELENA ROMERO IBARGÜENGOITIA, ALFREDO REZA ALBARRÁN, SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ Y FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ

Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), México, D.F.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La osteoporosis posmenopáusica está bien caracterizada, no así la presentada en sujetos más jóvenes. La mayoría de los sujetos con osteoporosis en edades jóvenes tienen una causa secundaria, y su adecuada caracterización ayudaría a detectar a los pacientes en riesgo. El objetivo de nuestro estudio fue describir las principales características demográficas y metabólicas, así como las enfermedades asociadas a osteoporosis en personas menores de 50 años atendidas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). **Métodos:** Estudio transversal, observacional, retrospectivo y retrolectivo que incluyó a sujetos < 50 años con osteoporosis tratados en el INCMNSZ de 1995 a 2013. Fueron excluidos los sujetos con fallo renal y embarazo. Se realizó una estadística descriptiva (media, desviación estándar [DE] y porcentajes). **Resultados:** Se analizaron 63 sujetos (38 mujeres), con una edad de 31 ± 10.5 años, en el caso de los hombres, y de 36.8 ± 9.7 años, en el de las mujeres. La presencia de fracturas en familiares directos fue de sólo 3.2. Se reportó fractura previa en el 22.2%. La densidad mineral ósea (DMO) promedio fue de -3.18 ± 1.13 en T score de columna, de -2.38 ± 1.09 en T score de cadera total y de -2.5 ± 1.06 en T score de cuello femoral. No hubo diferencias significativas entre géneros en los niveles de calcio, fósforo, magnesio, albúmina, 25 hidroxivitamina D (25OHVD), fosfatasa alcalina ósea

ABSTRACT

Background and objectives: Postmenopausal osteoporosis is a well-described entity, but not osteoporosis in youth. Many subjects with osteoporosis at an early age are secondary osteoporosis and the characteristics describing these cases will help detect subjects at risk. The aim of our study is to describe the principal demographic and metabolic characteristics and diseases associated with osteoporosis in patients under 50 years of age. **Materials and methods:** This is a transversal, observational, retrolective and retrospective study and included subjects under 50 years of age with osteoporosis treated in the INCMNSZ between 1995 and 2013. The clinical data and densitometry were obtained from the clinical archive. Patients with chronic renal failure and pregnancy were excluded. Descriptive statistics, T test, and χ^2 were used. **Results:** 63 subjects (38 women) with an age of 31 ± 10.5 years in men and 36.8 ± 9.7 years in women were analyzed. The presence of fractures in relatives was only 3.2. Previous fracture was reported in 22.2%. The mean BMD T score was -3.18 ± 1.13 spine, total hip T -2.38 ± 1.09 , T score at femoral neck -2.5 ± 1.06 . There was no significant difference in the levels of calcium, phosphorus, magnesium, albumin, 25 hydroxy vitamin D, and bone-specific alkaline phosphatase PTH gender. **Conclusion:** In our population, inflammatory, autoimmune, and endocrine diseases were the main cause of osteoporosis in young subjects. Glucocorticoids

Dirección para correspondencia:

*Arnulfo González Cantú

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección 16, Del. Tlalpan, México, D.F.

E-mail: drgzzcantu@gmail.com

Fecha de recepción: 21-02-2014

Fecha de aceptación: 03-03-2014

específica (FAO) y hormona paratiroidea (PTH). **Conclusión:** En nuestra población, los sujetos jóvenes presentan enfermedades inflamatorias, autoinmunes y endocrinas como causa principal de osteoporosis. Los glucocorticoides son el principal fármaco inductor de osteoporosis. La presencia de fracturas en edad joven muestra la importancia de identificar a estos pacientes en riesgo para su tratamiento oportuno.

Palabras clave: Osteoporosis. Densidad mineral ósea baja. Jóvenes. Premenopáusicas.

are the main inductor drug for osteoporosis. The presence of fractures in young age shows the importance of identifying these patients at risk for early treatment. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2014;1:50-4)

Corresponding author: Arnulfo González Cantú, argzzcantu@gmail.com

Key words: Osteoporosis. Low bone mass density. Young. Premenopausal.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis, la enfermedad ósea más frecuente¹, se caracteriza por ser sistémica y presentar un deterioro de la microarquitectura y una disminución de la DMO que lleva a la fragilidad ósea y a un aumento del riesgo de fractura². En las mujeres posmenopáusicas es una entidad bien caracterizada, con el aumento en el recambio óseo asociado a la deficiencia de estrógenos como principal componente fisiopatológico.

En niños y adolescentes se ha definido como una DMO menor a dos DE para la edad (Z score < 2)³. Se recomienda que la fragilidad ósea no sea diagnosticada basándose en una DMO baja, pues requiere la presencia de fracturas bajo trauma⁴. En contraste con los niños y sujetos de mayor edad (mujeres posmenopáusicas), el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en adultos jóvenes (18-50 años) permanece poco definido.

De acuerdo con esta definición, la prevalencia de osteoporosis en jóvenes de entre 30 y 40 años es del 0.3-0.5%⁵. La presencia de osteoporosis en jóvenes siempre es de causa secundaria: causas genéticas, secundarias a medicamentos, embarazo y lactancia e idiopáticas.

El objetivo de nuestro estudio fue describir las principales características etiológicas, demográficas y metabólicas de los pacientes con osteoporosis < 50 años atendidos en el INCMNSZ en los últimos 15 años.

MÉTODOS

El estudio, transversal, observacional, retrospectivo y retrolectivo, fue realizado en el Departamento de Endocrinología del INCMNSZ. Se analizaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de osteoporosis (clave CIE 10 M80, 81, 82) y se incluyeron todos los pacientes con una evaluación densitométrica realizada a los 18-50 años de edad durante los últimos 15 años. Se excluyeron los pacientes con fallo renal terminal y los expedientes sin información suficiente para ser analizada.

Los datos recolectados incluyeron los antecedentes familiares y personales, los diagnósticos ya establecidos, el uso de medicamentos asociados a baja DMO y las características antropométricas y bioquímicas. Dentro de los antecedentes familiares se incluyó la presencia de fracturas en familiares de primer grado (madre y padre). Los medicamentos asociados a menor DMO considerados en este estudio incluyeron diuréticos de asa, anticonvulsivantes, levotiroxina, anticoagulantes, glucocorticoides, omeprazol y antidepresivos. Las características bioquímicas registradas fueron las básicas (química sanguínea, etc.). Además, se incluyeron evaluaciones del metabolismo mineral: electrolitos séricos con calcio, fósforo y magnesio, vitamina D, calcio urinario (CaU) de 24 h, etc. La evaluación densitométrica se realizó con un densitómetro Hologic QDR 4000 (Bedford, MA, EE.UU.). Se utilizó estadística descriptiva (media, porcentaje y DE). Se hizo transformación logarítmica \log_{10} para las variables

Tabla 1. Características generales

	n	%
Hombre	25	39.70%
Mujer	38	60.30%
Alcohol	2	3.20%
Tabaquismo	16	25.40%
Fractura		
Familiar	2	3.20%
Paciente	14	22.20%
Tipo		
Vertebral	1	1.60%
De cadera	4	6.30%
Colles	1	1.60%
De húmero	1	1.60%
Otras	7	11.10%
IMC		
< 18.5	9	14.3
Normal	39	61.9
Sobrepeso	13	20.6
Obesidad	2	3.2

cuantitativas de distribución no normal y X^2 o t de Student, según fuera el caso.

RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes (Tabla 1); el 60.3% fueron mujeres (edad: 36.8 ± 9.7 años) y el 39.7%, hombres (edad: 30 ± 10.7 años). Dentro de los antecedentes de importancia se investigó la presencia de tabaquismo, que resultó de gran prevalencia en nuestra población (25.4%) (fue más frecuente entre los hombres; $p = 0.006$). La ingesta de más de tres copas diarias se presentó sólo en dos sujetos. En cuanto a los antecedentes de fracturas, su presencia fue poca entre los familiares (3.2%) y considerable en los sujetos (22.2%); la mayoría de estas fracturas ocurrieron en mujeres (11 fracturas) con un tamaño del efecto del 42% ($p = 0.117$). La presencia de bajo peso fue del 14.3%.

Los fármacos asociados a osteoporosis más usados fueron los glucocorticoides (39.7%), seguidos del inhibidor de bomba de protones (IBP) omeprazol (11.1%) y los

Tabla 2. Fármacos utilizados

	n	%
Esteroides	25	39.70%
Omeprazol	7	11.10%
Antidepresivos	6	9.50%
Diuréticos*	4	6.30%
Levotiroxina	4	6.30%
Anticoagulantes [†]	3	4.80%
Anticonvulsivantes [‡]	2	3.20%

*Diuréticos de asa (furosemida).

[†]Warfarina.

[‡]Cualquier anticonvulsivante.

antidepresivos (9.5%). Entre el resto de fármacos se incluyeron los diuréticos, levotiroxina, los anticoagulantes y los antidepresivos (Tabla 2).

La enfermedad más comúnmente asociada a osteoporosis fue la artritis reumatoide (14.3% de los casos), seguida de hipotiroidismo (12.7%) y hepatitis autoinmune (11.1%). El resto de las 10 enfermedades más frecuentes se encuentran descritas en la tabla 3. Dentro de las enfermedades más raras (un solo caso [1.6%]) en nuestro estudio se encontraron: MINGE, síndrome de Klinefelter, distrofia muscular y neurofibromatosis de tipo 1.

En el análisis bioquímico se muestra una diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) ($p = 0.02$) y de creatinina ($p = 0.00$), mayores en ambos casos en el grupo de los hombres, aunque permanecieron dentro del rango normal. No hubo diferencias significativas en la evaluación del metabolismo mineral, la densitometría y los marcadores de inflamación (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El deterioro de la DMO y la microarquitectura del hueso está bien caracterizado en las mujeres posmenopáusicas⁶, pero la información es escasa en otro tipo de poblaciones, como los adultos jóvenes. Con el fin de aportar mayor información sobre la caracterización de esta población joven, decidimos realizar este estudio. La mayoría de los sujetos fueron mujeres ($p = 0.001$),

Tabla 3. Enfermedades asociadas

	n	%
Artritis reumatoide	9	14.3
Hipotiroidismo	8	12.7
Hepatitis autoinmune	7	11.1
Diabetes secundaria	6	9.6
Hiperparatiroidismo primario	5	7.9
Cirrosis biliar primaria	5	7.9
Diabetes mellitus de tipo 1	4	6.3
Enfermedad inflamatoria intestinal*	4	6.3
Osteoporosis idiopática	3	4.8
Enfermedad de Cushing	3	4.8

*Colitis ulcerativa crónica inespecífica en dos casos y enfermedad de Crohn en otro.

como ocurre en la osteoporosis en edades más tardías. La DMO está determinada de forma genética en aproximadamente el 60-80%, aunque la exposición al medio ambiente puede disminuir su expresión. En nuestro estudio no encontramos un gran antecedente familiar de fracturas que pudiera reflejar un estado

de predisposición genética a una DMO disminuida. Entre los factores ambientales, el tabaquismo fue el más frecuente y de mayor proporción en hombres, reflejo de los hábitos sociales entre los jóvenes, y sus efectos dañinos para la salud.

El peso tiene una gran influencia en el metabolismo óseo y la DMO, cambiando de efecto positivo a negativo según la edad en la que se estudie⁷. El hecho de que la prevalencia de bajo peso sea tan alta como un 14.3% muestra los efectos benéficos de un peso normal a esta edad. Dos pacientes con obesidad presentaron osteoporosis (uno con diagnóstico de enfermedad de Graves y otro con hepatitis autoinmune), lo que demuestra que si la enfermedad es inflamatoria o lo suficientemente severa, los sujetos podrán presentar osteoporosis independientemente del peso.

Con una frecuencia de uso de esteroides del 39.7%, nuestro estudio concuerda con la literatura médica sobre el hecho de que se trata de uno de los fármacos más frecuentemente asociados a DMO baja. Aunque es de conocimiento general que este tipo de fármacos

Tabla 4. Diferencias entre géneros

Variable	Media/std Hombres	Mujeres	Diferencia de medias	p	IC
PTH (pg/ml)	33.26 ± 43	106.97 ± 454	1.318	0.395	(137-94.1)
FAO (mg/dl)	12.455 ± 22.9	8.826 ± 12.8	0.603	0.112	(-6.127-13.38)
25OHVD (ng/ml)	16.01 ± 15.2	17.11 ± 17.6	1.089	0.711	(-11.02-8.8)
Calcio (mg/dl)	9.15 ± 0.6	8.88 ± 1.76	1.002	0.85	(-0.37-0.93)
Fósforo (mg/dl)	3.7 ± 0.8	3.4 ± 1.14	1.014	0.82	(-2.3-0.78)
Magnesio (mg/dl)	1.75 ± 0.73	1.72 ± 0.72	1.023	0.523	(-0.36-0.43)
FA (mg/dl)	139 ± 114	286 ± 700	0.782	0.208	(-381.6-87.4)
CaU (mg/vol)	86 ± 118	65 ± 90	1.479	0.261	(-40.9-82.9)
TSH	2.22 ± 2	1.79 ± 1.44	2.291	0.02	(-0.6-1.5)
CRP (mg/dl)	0.19 ± 0.764	0.19 ± 0.93	0.071	0.255	(-0.537-0.524)
VSG (mm/s)	23.9 ± 34	18.64 ± 21	0.724	0.402	(-9.5-20.2)
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.3	0.6 ± 0.2	0.701	0.001	(0.13-0.4)
T cadera	-2.3 ± 1.23	2.18 ± 1.16	0.11	0.7	(-0.7-0.5)
DMO de cadera (g/cm ²)	0.629 ± 0.27	0.606 ± 0.2	-0.022	0.73	(-0.15-0.1)
T CF	-2.4 ± 1.25	-2.3 ± 1.12	-0.033	0.924	(-0.9-0.14)
DMO de cuello femoral (g/cm ²)	0.57 ± 1	0.55 ± 1.15	-0.01	0.78	(-0.76-0.48)
T columna	-3.45 ± 1.05	-2.9 ± 1.15	0.45	0.11	(0.289, -1.03)
DMO de columna vertebral (g/cm ²)	0.71 ± 0.11	0.717 ± 0.13	0.006	0.83	(-0.69-0.569)

FA: fosfatasa alcalina; CRP: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular; T cadera: score T de cadera; T CF: score T de cuello femoral; T columna: score T de columna vertebral.

alteran en diferentes puntos el metabolismo óseo, la enfermedad que dio indicación a su uso también tiene un papel importante en la disminución de la DMO.

Existe controversia en cuanto al papel de omeprazol en el metabolismo óseo. La creencia de que los IBP disminuyen la absorción de calcio ha sido descartada en diferentes estudios⁸. Por otra parte, estudios como el de Mizunashi, et. al.⁹ proponen que los IBP producen una alteración en la función de los osteoclastos que tiene como resultado una disminución de la remodelación ósea y un incremento de las micro y las macrofracturas. El efecto de omeprazol, sin embargo, parece ser independiente de la DMO¹⁰.

Las enfermedades inflamatorias por sobreproducción de citocinas como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) pueden incrementar la resorción ósea¹¹; la artritis reumatoide es una de ellas, y fue la más frecuente en nuestro estudio. El hipotiroidismo ha sido asociado a osteoporosis en pocas ocasiones. En el estudio de Tárrega López, et al. se encontró una prevalencia de osteoporosis del 14% en sujetos con hipotiroidismo subclínico¹²; sin embargo, en la cohorte de Tuchendler, et al. no se demostró afectación alguna de la DMO por el hipotiroidismo establecido¹³. Es necesaria una mayor investigación para determinar el efecto del hipotiroidismo sobre la DMO. La hepatitis autoinmune como enfermedad inflamatoria disminuye la DMO por medio de las citocinas, además de presentar una deficiencia de vitamina D cuando la enfermedad produce función hepática disminuida.

De las 14 fracturas registradas, las principales fueron no osteoporóticas mayores y, aunque en número absoluto las mujeres se fracturaron más que los hombres (como sucede en mujeres posmenopáusicas), no hubo diferencia estadística por falta de poder estadístico; sin embargo, el tamaño del efecto fue mayor al 15% (42%).

CONCLUSIONES

La osteoporosis en jóvenes es poco frecuente, pero tiene importancia clínica. La mayoría de las personas con osteoporosis en edad temprana tienen causas secundarias, como las enfermedades inflamatorias o las inducidas por medicamentos. Los pacientes jóvenes también presentan fracturas cuando la enfermedad es grave y afecta de manera importante a la DMO. Es necesario el reconocimiento de estas causas secundarias para la detección temprana de la osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of Osteoporosis. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation; 2013.
2. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991;90(1):107-10.
3. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone.* 2007;41:486-95.
4. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom.* 2008; 11:75-91.
5. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas.* 2009;62:105-8.
6. Kanis JA, Melton 3rd LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137-41.
7. Gower BA, Casazza K. Divergent effects of obesity on bone health. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):450-4.
8. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res.* 2010;25(12):2786-95.
9. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993;53(1):21-5.
10. Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(1):13-9.
11. Clayton ES, Hochberg MC. Osteoporosis and osteoarthritis, rheumatoid arthritis and spondylarthropathies. *Curr Osteoporos Rep.* 2013; 11(4):257-62.
12. Tárrega López PJ, López CF, de Mora FN, et al. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(3):44-8.
13. Tuchendler D, Bolanowski M. Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol.* 2013;64(1):40-4.