Simposio Internacional de Aterosclerosis, Endocrinología, Climaterio y Osteoporosis

Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

Eric Mora Morales

Definición: La diabetes mellitus es un grupo heterogéneo de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperglucemia crónica resultante de defectos en la secreción o en la acción de la insulina o ambos, que producen a largo plazo complicaciones crónicas en diversos órganos y tejidos.^{1,2}

Diagnóstico: Se establece por glucemia elevada en ayunas por lo menos en dos ocasiones. Antes del año 1997 el valor máximo después de una noche de ayuno se consideraba 140 mg/dl (7.8 mmol/l) y a partir de entonces el Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes en los Estados de Norteamérica^{1,2,4} redujo este valor a 126 mg/dl (7.0 mmol/l) al establecer que la mayoría de las personas con glucemia mayor o igual a 140 mg/dl tienen una glucemia dos horas postprandial igual o mayor a 200 mg/dl y sólo el 25% de las personas con glucemia igual o mayor a 140 mg/dl, no conocidas diabéticas, tienen una glucemia en ayunas igual o mayor a 140 mg/dl, lo que indica que la glucemia en ayunas define mejor el estado de hiperglucemia. Además, la glucemia mayor de 200 mg/dl como diagnóstico de diabetes dos horas después del desayuno es más útil porque a partir de esta cifra la presencia de complicaciones microvasculares aumenta significativamente y su mejor correlación se encuentra con la glucemia en ayunas en 126 mg/dl.⁴

Diagnóstico Clínico: Se hace por la presencia de los síntomas clásicos de la diabetes: poliuria, polidipsia, polifagia, cetonuria y pérdida de peso con glucemia postprandial o al azar mayor de 200 mg/dl o glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl. Durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr. una elevación mayor de 200 mg/dl a los 60 o 120 minutos hace el diagnóstico de diabetes mellitus.³

Diagnóstico epidemiológico: Se hace en presencia de historia clínica de diabetes realizada por un médico; glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl o glucemia mayor de 200 mg/dl en la

prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr% que es innecesaria si la glucemia en ayunas está consistentemente elevada.³ En estudios epidemiológicos de detección de diabetes, la glucemia tomada dos horas después de un desayuno que contenga un mínimo de 50 gramos de carbohidratos ha demostrado ser confiable y de gran utilidad, con valor diagnóstico igual o mayor a 200 mg/dl.

Diagnóstico por prueba de tolerancia oral a la glucosa:

Cuando está indicada, el criterio más aceptado es el del National Diabetes Data Group de los Estados Unidos de Norteamérica que considera a la persona diabética cuando, como se señaló anteriormente, la glucemia es mayor de 200 mg/dl a los 60 o 120 minutos, sin glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl o bien ambos valores alterados.² Es necesario tomar en cuenta los factores que pueden modificar su resultado como son la edad, la dieta previa, el estado de salud, la ingesta de alimentos o medicamentos, la función gastrointestinal y el estado emocional y desde luego no debe realizarse para diagnosticar o valorar hipoglucemia postabsortiva.³ En ocasiones especiales es necesario hacer pruebas de tolerancia oral a la glucosa a 3 o 5 horas con medición simultánea de insulina para valorar la fase intestinal de absorción, la producción pancreática de insulina, la captación hepática de glucosa y su catabolismo, particularmente en el diagnóstico diferencial de la diabetes secundaria o en los estados de intolerancia a los carbohidratos con hiperinsulinismo.

Cuadro 1

Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus

	Ayuno	2 hrs. postprandial
Normal	< 110	< 140
Intolerancia	> 110 < 126	> 140 < 200
Diabetes	> 126	> 200

Consideraciones sobre valores de glucemia en el rango de intolerancia: La glucemia en ayunas igual o inferior a 110 mg/dl se considera normal. Un valor mayor de 110 y menor de 126 mg/dl de glucemia indica intolerancia, en igual forma cuando el valor a las dos horas está entre 140 y 200 mg/dl. El rango de intolerancia amerita correlación clínica con antecedentes personales de hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus principalmente.

Diagnóstico de la Diabetes tipo I o tipo II según la concentración plasmática de péptido C: Los investigadores Rizza y Zimmerman⁷ después de establecer que los valores de péptido C iguales o menores de 0.17 pmol/l en condiciones basales y post-estímulo con glucagón un aumento menor de 0.07 pmol/l caracterizan al tipo I y todas las demás respuestas al tipo II, reportan una concordancia entre el estado clínico y este criterio en el 89% de sus pacientes, la cual se mantuvo por 8 años de seguimiento y en el 11% de diabéticos tipo I con discordancia inicial, el seguimiento por 2 a 8 años el patrón se mantuvo como diabetes tipo I. Puede concluirse que el criterio clínico para la clasificación de la diabetes correlaciona muy significativamente con la reserva de secreción de insulina medida por la concentración de péptido C, lo que es importante porque en el paciente diabético tipo I la insulino terapia preserva la función residual de las células beta pancreáticas; en tanto que en la diabetes tipo II produce un aumento de la obesidad y del riesgo potencial de la hiperinsulinemia. El reporte del año 93 del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group de los Estados Unidos de Norteamérica demostró con la medición de péptido C una sensibilidad del 88%, una especificidad del 91% y un valor predictivo del 93%, con la precaución de medir simultáneamente la glucemia para excluir su elevación.⁷

Utilidad de la determinación de hemoglobina glicada en el diagnóstico de la diabetes mellitus: Se ha establecido que la elevación de la hemoglobina A 1 C es presuntiva de diabetes y requiere comprobación con la medición de glucemia. A su vez, su valor normal no excluye intolerancia a la glucosa o diabetes moderada. Ha quedado demostrada la correlación entre la glucemia en ayunas y la hemoglobina A 1 C y se señala que un valor superior a tres desviaciones estándar es concluyente de diabetes en el 99% de los casos.⁵

Diagnóstico de la diabetes durante el embarazo: Cuando se administran por vía oral 50 gr. de glucosa a mujeres grávidas entre las semanas 24 a 28 se logra diagnosticar al 90% de las que tienen diabetes gestacional. Por su condición especial de embarazo, si una hora después la glucemia es igual o mayor de 140 mg/dl se debe practicar una prueba de tolerancia a la glucosa con 100 gramos e interpretarla según los siguientes criterios.

¿A cuáles personas hacerles estudios por Diabetes Mellitus?: A todas las personas mayores de 45 años. Si el resultado es normal, debe repetirse cada tres años. En personas menores a esa edad si son obesas con índice de masa corporal mayor de 27 o

Cuadro 2
Puntos de Corte de Niveles de Glucemias de acuerdo con O'Sullivan y NDDG

	O'Sullivan	NDDG
Ayunas	90 mg/dl	105 mg/dl
1 hora	165 mg/dl	190 mg/dl
2 horas	145 mg/dl	165 mg/dl
3 horas	125 mg/dl	145 mg/dl
	(Sangre venosa total Nelson Somogyi)	(Plasma, glucosa oxidada)

National Diabetes Data Group⁶

más del 120% del peso deseable, si tienen un pariente en primer grado diabético, si corresponden a poblaciones de alto riesgo como se señala en los Estados Unidos de Norteamérica con los afro-americanos, hispanos e indígenas; si es hipertenso, si tiene un colesterol HDL menor de 35 mg/dl o triglicéridos mayores de 250 mg/dl o bien si en estudios anteriores ha tenido intolerancia a la glucosa. En el caso particular de las mujeres, si han dado a luz niños mayores de 9 libras (4.15 kg.) o si se les diagnosticó diabetes gestacional.²

Referencias

1. Reporte del Comité de Expertos en Diagnóstico y Clasificación de Diabetes, Diabetes Care 1997; 20:1, 183-97.
2. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. Vol. 20 No. 7, July 1997, page 1153.
3. Williams, Text Book of Endocrinology, 9th. Edition, 1998 Cap. 20, pág. 939.
4. Criterios de la Asociación Americana de Diabetes para el diagnóstico de la Diabetes. Ponchner L. M. Editorial, Acta Médica Costarricense, Volumen 39 No. 2, Nov. 1997, pág. 5
5. Dunn PJ, Diabetología 1979; 17:213-220 y Singer, D E. Ann Int Med 1989 110:125-137.
6. Barry, D; Gabbe S. Gestacional Diabetes: Detection, management an implications. Clinical Diabetes, Vol 16 Number 1, page 6, 1998.
7. Clasificación de diabetes tipo 1 y 2 según la medición de péptido C. (Rizza RA y Zimmerman BR. Diabetes Care 1997; 20/2: 198-201).

Pie Diabético

Maricel Quirós Campos

El pie diabético es una de las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus que más hospitalizaciones prolongadas genera así como problemas de invalidez. Las condiciones clínicas más frecuentemente descritas como pie diabético incluyen: neuropatía, deformidades estructurales, callos, cambios en piel y uñas, úlceras, infecciones y enfermedad vascular.

El pie diabético ocurre fundamentalmente por la presencia de enfermedad vascular y neuropatía y el cuadro clínico dependerá de la combinación o predominancia de estas condiciones. La neuropatía periférica es la principal causa de las lesiones en el pie diabético, siendo su efecto más importante la pérdida de la sensibilidad en los pies, haciéndolos vulnerables aún a traumas mínimos, demostrándose en diversos estudios que la mayoría de los pacientes que se hospitalizan es a causa de una lesión secundaria a un trauma indoloro. La enfermedad vascular per se, es responsable de la disminución del flujo sanguíneo en las áreas afectadas, lo cual retarda la cicatrización y en presencia de sepsis limita la llegada de oxígeno y antibióticos.

El más común de los síndromes asociados con neuropatía diabética es la polineuropatía sensitivo-motora distal simétrica, que se caracteriza por dolor urente, parestesias, atrofia muscular, pérdida de la sensibilidad, piel caliente y seca.

Los signos y síntomas de enfermedad vascular incluyen: claudicación intermitente, pies fríos, dolor nocturno, dolor en reposo, ausencia de pulsos, palidez a la elevación de los miembros inferiores, llenado capilar retardado, atrofia del tejido graso subcutáneo, apariencia brillante de la piel, pérdida de vellos, engrosamiento de las uñas y gangrena.

La infección es el tercer factor más importante en la patogénesis de las lesiones en el pie diabético y cuando se asocia a isquemia frecuentemente lleva a amputaciones. Erosiones en la piel, fisuras en los callos y úlceras pueden ser la puerta de entrada a las bacterias. La infección en el paciente diabético cursa con la formación de microtrombos en las pequeñas arterias de los dedos lo cual lleva a gangrena, además la enfermedad vascular dificulta la llegada de oxígeno y antibióticos a los sitios lesionados. Por otra parte, la función leucocitaria está con frecuencia afectada y cursa con adherencia, diapedesis, quimiotaxis, fagocitosis y actividad microbicida defectuosas, particularmente en pacientes mal controlados de la Diabetes.

Luego de describir la etiopatogenia de esta importante complicación es prioritario resaltar la importancia de la Clínica de Pie Diabético la cual se puede definir como un equipo interdisciplinario cuya meta fundamental es salvar el pie de los diabéticos evitando las amputaciones y la discapacidad que estas

producen. El equipo debe estar conformado por especialistas en: endocrinología, podiatría, fisioterapia, ortopedia, dermatología, infectología, neurología, cirugía vascular, y por enfermeras educadoras en diabetes y con entrenamiento en el manejo del pie diabético, así como por la trabajadora social y la nutricionista. La Clínica de Pie Diabético debe proporcionar la educación para el cuidado podiátrico diario elemental, brindar tratamiento para lesiones específicas como úlceras o micosis y tener accesible el servicio para la atención de emergencias, con el fin principal de prevenir las lesiones del pie diabético. Este objetivo se alcanzará únicamente educando al paciente y a su grupo familiar sobre los aspectos prácticos del cuidado de los pies, reconocimiento de lesiones peligrosas y adecuada selección de medias y zapatos.

Fisiopatología del Climaterio, Apego al Tratamiento Hormonal Sustitutivo

Sonia Cerdas Pérez

Los avances de la medicina moderna han ofrecido a nuestras poblaciones la posibilidad de incrementar su expectativa de vida. Este hecho ha transformado en forma significativa la composición de nuestra pirámide poblacional, aumentando el número de costarricenses mayores de 50 años.

El interés creciente por las enfermedades de mayor prevalencia en el adulto mayor constituye una respuesta obligada de parte de los profesionales en salud y de las instituciones públicas. Un adecuado manejo del climaterio y de las consecuencias de la carencia estrogénica prolongada es parte de esta corriente.

La menopausia o última regla es el evento final de una serie de cambios hormonales que ocurren como parte del fenómeno de envejecimiento ovárico, en el cual participan fenómenos de atresia y resistencia folicular, los cuales se traducen endocrinológicamente por insuficiencia progestacional, insuficiencia estrogénica premenstrual, hasta desembocar en insuficiencia ovárica global. El climaterio es el conjunto de fenómenos hormonales y consecuencias clínicas que ocurren antes, durante y después de la menopausia.

No solo el aumento en la expectativa de vida, ha hecho de primera importancia el interesarse por la Salud Integral de la mujer madura; debemos mencionar también acúmulo de conocimientos relacionados con los mecanismos de acción celular de los estrógenos y el establecimiento de una relación causal entre la carencia prolongada de estrógenos y el aumento de enfermedades crónicas en la mujer madura de tipo cardiovascular, osteoporosis, incontinencia y sepsis urinaria y algunos datos que sugieren una relación con una mayor incidencia de Enfermedad de Alzheimer y cáncer de colon. Además de los datos mencionados, cabe resaltar un aspecto que usualmente no es considerado en los análisis de población y es el que se refiere a una mejor calidad global de vida, observada en las poblaciones de mujeres en las cuales se sustituye, en forma adecuada, la carencia estrogénica.

Tal vez es importante mencionar algunos datos nacionales obtenidos de una encuesta en 1070 mujeres costarricenses mayores de 50 años. Este estudio reveló que solo un tercio de ellas recibían terapia de reemplazo hormonal sustitutivo; quienes recibían esta terapia eran las mujeres pertenecientes a las clases socioculturales más elevadas. La sintomatología relacionada con la carencia estrogénica fue reportada en un 75% de las mujeres entrevistadas y perduraron en 1/3 de ellas por más de 3 años. Es importante mencionar que la sintomatología, tanto en lo que se refiere a la intensidad, como a la duración, no fue afectada por el nivel sociocultural de las entrevistadas, afirmando el origen biológico y no psicosocial de estas manifestaciones.

Otro punto interesante de este estudio es el analizar el porqué abandonaron la terapia hormonal las mujeres que la habían iniciado. En un 40% de los casos se reportó que el médico les había indicado suspenderla ante la aparición de síntomas como mastodinia, sangrado o simples temores sobre las posibles consecuencias del uso prolongado de la terapia hormonal.

Este dato nos debe hacer reflexionar sobre el hecho de que los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal a mediano y largo plazo solo son observados cuando se utiliza por tiempo prolongado. El apego de las pacientes a las indicaciones terapéuticas está determinado con las acciones del profesional en salud. Por lo tanto es fundamental que informemos a las pacientes sobre los riesgos y beneficios del uso de hormonas durante este período de la vida, sobre los posibles efectos secundarios de los mismos y que estemos disponibles, para aclarar dudas y solventar molestias como mastodinia y sangrados, durante toda la terapia sustitutiva. Es importante también que inculquemos en nuestras pacientes estilos de vida saludables y que seamos vigilantes de la realización regular del control mamográfico, papaniculau y vigilancia del grosor endometrial; con el fin de minimizar los riesgos y ofrecer el mayor número de beneficios a nuestras pacientes.

Diagnóstico y Prevención de la Osteoporosis

Alejandro Cob Sánchez

La osteoporosis es una enfermedad que se caracteriza por una densidad mineral ósea disminuida y una fragilidad aumentada que le confiere al hueso un mayor riesgo de fractura. Sin embargo, la pérdida ósea es un proceso que avanza en forma asintomática, lo cual ha obligado a un mayor esfuerzo por desarrollar nuevas técnicas radiológicas que permitan obtener una evaluación adecuada de la integridad ósea con alta precisión, fácilmente reproducible y baja dosis de radiación que nos lleve a un diagnóstico oportuno y que sirva como ayuda en la decisión de tratamiento. La absorciometría de doble energía por rayos-X (DXA) es una técnica excelente para establecer el diagnóstico de osteoporosis que la mantiene en la actualidad como el método de primera elección en el estudio de estos pacientes.

Los primeros estudios en evaluar la asociación entre la medida de la densidad mineral ósea y el riesgo de fractura iniciaron en los años 70's. Actualmente, esta relación está totalmente confirmada y hay suficiente evidencia para establecer que el riesgo de fractura es un sitio esquelético determinado se debe evaluar mediante la medición densitométrica en ese mismo sitio. El valor clínico de la densitometría ósea va a depender del correcto uso que le demos a la misma y para esto se requiere de un conocimiento adecuado de cuáles son sus ventajas y cualidades al igual que reconocer las limitaciones y todas las variables que pueden influir en la medición de la densidad mineral ósea.

La interpretación y evaluación adecuada de un reporte densitométrico debe tomar en cuenta las diferentes velocidades de recambio metabólico del hueso así como establecer el significado pronóstico que tienen las mediciones en diferentes puntos de una misma región global de interés como es la cadera.

Un nuevo método diagnóstico para osteoporosis y que en los últimos años ha adquirido mayor popularidad es la técnica de medición ósea por medio de ultrasonido cuantitativo. Esta técnica ofrece algunas ventajas principalmente por el hecho de no utilizar fuente de radiación, es portátil, de menor costo que otros métodos radiológicos y hay evidencia que los valores obtenidos mediante ultrasonido tienen correlación con parámetros histomorfométricos y con valores densitométricos obtenidos por DXA.

Una masa ósea disminuida es un componente fundamental en la definición de osteoporosis. Su valor es el resultado de la diferencia del pico máximo de masa ósea alcanzado y toda la cantidad de hueso perdido luego de la obtención de ese pico máximo. Varias estrategias pueden ser utilizadas para optimizar el pico máximo de masa ósea con lo cual actuaríamos a favor de la prevención de osteoporosis.

La densidad mineral ósea (DMO) es la variable a la que le corresponde más del 70% de la fortaleza del hueso. Por lo tanto, es ampliamente utilizada como una medida independiente en el desarrollo de osteoporosis. Sin embargo, existen otros factores que contribuyen en la fortaleza global del hueso incluyendo el tamaño, la forma y su arquitectura trabecular. Otro importante factor en la producción de fracturas es el riesgo de caídas el cual aumenta rápidamente conforme aumenta la edad. Cuando pensamos en estrategias preventivas de fracturas osteoporóticas, debemos sin duda, establecer medidas dirigidas a evitar la pérdida progresiva de la densidad mineral ósea pero también a disminuir el riesgo de caídas. El ejercicio físico adecuado puede contribuir doblemente en este sentido. Primero, puede aumentar la fortaleza del hueso al mejorar la DMO y promover cambios adaptativos en la geometría y arquitectura ósea. Segundo, tiene el potencial de reducir el riesgo de caídas mediante la mejoría del tono y fuerza muscular.

Actualmente contamos con varias posibilidades farmacológicas para la prevención de fracturas osteoporóticas, principalmente mediante la mejoría en la DMO y probablemente otros mecanismos que son independientes de ésta.

El suplemento de calcio en la dieta produce un pequeño beneficio en la masa ósea a través de la vida posmenopáusica, sin embargo puede reducir la tasa de fractura en algunos estudios hasta en un 50%. La vitamina D es una sustancia diferente con un papel distinto en la fisiología ósea. Hay poca evidencia que justifique su uso en gente joven, pero el riesgo de deficiencia de vitamina D en el anciano aumenta significativamente. La mayoría de los estudios que muestran mayores reducciones en la tasa de fracturas han usado protocolos con calcio junto con vitamina D. Pareciera ser que esta combinación es necesaria para una eficacia óptima.

Agentes farmacológicos que suprimen la resorción ósea han sido usados satisfactoriamente en el tratamiento y la prevención de osteoporosis. La terapia hormonal de reemplazo sigue siendo la terapia antirresorptiva de elección en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, sin embargo, en aquellas que presenten alguna contraindicación para su uso o que no estén dispuestas a utilizarla, existen otras opciones terapéuticas que han demostrado en diversos estudios clínicos ser sustancias eficaces y seguras. Tal es el caso de los bisfوسفonatos y la calcitonina. Estas drogas parecen tener un papel muy importante en la prevención y tratamiento de la osteoporosis, sin embargo, todavía es necesario más investigación que nos resuelva algunas interrogantes en cuanto a dosis óptimas, vías de administración, comparación con otras drogas y el uso combinado entre ellas.

Cómo y Cuándo Tratar la Osteoporosis

Orlando Gei Guardia

La osteoporosis es "una enfermedad sistémica del esqueleto, la cual se caracteriza por una reducción de la masa ósea y el deterioro micro estructural del tejido del hueso, seguido de un aumento en la fragilidad ósea y en la susceptibilidad para fracturas".

Recientemente el grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud, ha cuantificado esta definición, utilizando mediciones de densidad ósea o contenido óseo mineral con técnicas de rayos x no invasivas, llamadas Densitometría, que dan mediciones precisas de la "cantidad" de hueso.

Osteoporosis está presente cuando la densidad mineral ósea (BMD) está 2.5 D.S. o más por debajo del promedio de mujeres caucásicas de 25 años (-2.5 T-scores).

Si hay presencia de fracturas se habla de "osteoporosis severa". Los individuos con BMD entre -1 y -2.5 D.S. se designan osteoporóticos y con más de -1 normales.

Se discute cómo estos criterios no son completamente adecuados, no considerando diferencias étnicas ni controles en hombres o niños. El paciente con una o más fracturas con traumas leves se considera osteoporótico sin tomar en cuenta la BMD.

Se considerará la composición del tejido óseo normal y su recambio, los múltiples factores locales y sistémicos que intervienen en la resorción y formación ósea, como también la importancia de la masa ósea pico.

Se habla del laboratorio general y de los indicadores bioquímicos del recambio óseo, de las indicaciones para biopsia de hueso y de los estudios radiológicos convencionales y con DEXA, constituyendo este último el mejor test diagnóstico porque ayuda al clínico a determinar el riesgo de fractura, identificar los candidatos para tratamiento y monitorizar la respuesta.

El ultrasonido no ha sido validado como una técnica aceptable, su precisión y exactitud son inciertos y se limita al esqueleto periférico.

Se subraya la utilidad y costo-beneficio de la prevención con ejercicio regular, cambios en el estilo de vida, calcio y/o vitamina D y/o estrógenos, la más poderosa estrategia para preservar la masa ósea y proteger contra fracturas a las mujeres menopáusicas, además de sus efectos beneficiosos en el perfil lipídico, mortalidad cardiovascular y calidad de vida.

La decisión terapéutica implica un juicio clínico basado en el perfil global del paciente y no debe basarse exclusivamente sobre la medición densitométrica. Incluye consideración cuidadosa de los valores de B.M.D., aceptación por parte del paciente del tratamiento, edad, status menopáusico, nivel de actividad, estilo

de vida, factores de riesgo, esperanzas del paciente, posibilidad de cumplimiento y seguimiento del tratamiento.

Se discute finalmente el tratamiento farmacológico: estrógenos, Raloxifeno, Calcitonina y Bifosfonatos y terapia combinada, así como tratamientos experimentales.

Referencias

1. World Health Organization. Assessment of Fracture Risk and Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. (Technical report series 844). Geneva: WHO, 1994.
2. Riggs BL, Melton LJ III. Involutional osteoporosis. *N. Engl J Med.* 1986; 9: 1005-1010.
3. Cummings S, Nevitt M, Browner W, et al. Risk factors for fracture in white women: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N. Engl J Med.* 1995; 332: 767-773.
4. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1991; 90: 107-110.
5. Kiel D, Felson D, Anderson J, Wilson P, Moskowitz M. Fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: Framingham Study. *N. Engl J Med.* 1987; 317: 1169-1174.
6. The Postmenopausal Estrogen/Progestins Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on bone disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA.* 1995; 274: 199-208.
7. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurse's Health Study. *N Engl J Med.* 1991; 325: 756-762.
8. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 75-78.
9. Liberman U, Weiss S, Broll J, et al. (for the Alendronate Phase 3 Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1443-1449.
10. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in treatment of bone pain associated with osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1991; 49 (Suppl 2): S9-S13.
11. Overgaard K, Riis B, Christiansen C, Hansen M. Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ.* 1989; 299: 477-479.
12. Liberman U, Weiss S, Broll J, et al. (for the Alendronate Phase 3 Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N. Engl J Med.* 1995; 333: 1443-1449.
13. Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1637-1642.
14. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94: 646-650.