

Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres menopáusicas de origen étnico mestizo-maya

Canto-Cetina T¹, Polanco-Reyes L¹, Ballote-Zapata M¹, Ordóñez-Luna M¹,
Cetina-Manzanilla JA²

Resumen

ANTECEDENTES: la osteoporosis se caracteriza por la disminución de la densidad de la masa ósea, la cual es determinada por una interacción de factores genéticos, metabólicos y ambientales.

OBJETIVO: identificar los factores de riesgo que afectan la densidad mineral ósea en mujeres menopáusicas de origen étnico mestizo-maya.

MATERIAL Y MÉTODOS: se aplicó un cuestionario a 600 mujeres posmenopáusicas de origen étnico mestizo-maya para identificar factores de riesgo y se midió la densidad mineral ósea en la cadera total y columna lumbar con densitometría por absorción de rayos X de doble energía (DEXA). Se extrajo ADN y se determinaron los polimorfismos *Pvull* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) del gen ER- α . Se utilizó estadística descriptiva, χ^2 , ANOVA y razón de momios.

RESULTADOS: 28.8% tuvo densidad mineral ósea normal, 41.8% osteopenia y 29.3% tuvo osteoporosis. Los factores de riesgo que presentaron asociación con densidad ósea baja fueron: edad mayor de 60 años, antecedentes de fractura por fragilidad y más de diez años de menopausia. Por el contrario, no encontramos diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica de los polimorfismos *Pvull* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) del gen ER- α .

CONCLUSIONES: debido a las diferentes raíces étnicas de nuestra población no es conveniente extrapolar resultados de otros estudios, aún los realizados en México.

PALABRAS CLAVE: densidad mineral ósea, mujeres posmenopáusicas, factores de riesgo, osteoporosis, polimorfismos del gen ER- α .

Rev Esp Méd Quir. 2016 Jan;21(1):15-23.

Risk factors and bone mineral density in menopausal women of mestizo-maya ethnicity

Canto-Cetina T¹, Polanco-Reyes L¹, Ballote-Zapata M¹, Ordóñez-Luna M¹,
Cetina-Manzanilla JA²

Abstract

BACKGROUND: Osteoporosis is characterized by the decrease of bone mass density, which is determined by an interaction of genetic, metabolic and environmental factors.

¹Centro de Investigaciones Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

²Hospital Star Médica de Mérida, Yucatán.

Recibido: 16 de noviembre 2015

Aceptado: 10 de febrero 2016

Correspondencia

Dra. Thelma Canto Cetina
tcetina@correo.uday.mx

Este artículo debe citarse como

Canto-Cetina T, Polanco-Reyes L, Ballote-Zapata M, Ordóñez-Luna M, Cetina-Manzanilla JA. Factores de riesgo y densidad mineral ósea en mujeres menopáusicas de origen étnico mestizo-maya. Rev Esp Med Quir. 2016;21(1):15-23.

OBJECTIVE: To identify the risk factors which affect the bone mineral density in mestizo-maya women with menopause

MATERIAL AND METHODS: a questionnaire was applied to 600 post-menopausal women of mestizo-maya ethnicity to identify risk factors, and bone mineral density(BMD) was measured in total hip and lumbar spine by dual-energy x-ray absorptiometry

DNA was extracted: Pvull (rs2234693) and Xbal (rs9340799) polymorphisms of the gen ER- α were determined. Statistical analysis consisted of descriptive statistics χ^2 -ANOVA and Odds ratio

RESULTS: BMD was normal in 28.8% osteopenia was detected in 41.8% and osteoporosis in 29.3%. We found association between low bone density and over 60 years of age, fragility fracture history, and more than ten years of postmenopause. On the contrary, we found no significant difference in the distribution of genotypic and allelic polymorphisms (rs2234693) Pvull and Xbal (rs9340799) of ER- α gene.

CONCLUSIONS: Due to the different ethnic roots of our population is not suitable to extrapolate results from other studies, even those made in Mexico

KEYWORDS: Bone mass density; posmenopausal women; osteoporosis risk factors; osteoporosis; ER- α gen polymorphisms

¹Centro de Investigaciones Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

²Hospital Star Médica de Mérida, Yucatán.

Correspondence

Dra. Thelma Canto Cetina
tcetina@correo.uady.mx

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es la enfermedad más frecuente del hueso. Ha sido definida como un desorden esquelético generalizado, caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del hueso, con el consecuente incremento en la fragilidad ósea y aumento en la susceptibilidad a las fracturas.¹ Esta enfermedad es asintomática, generalmente el diagnóstico clínico se realiza después de una fractura. Desafortunadamente, dichas fracturas se producen en una fase tardía, cuando la osteoporosis está establecida y la pérdida de masa ósea ha sido extensa; sin embargo, con el desarrollo de los equipos de densitometría es posible identificar la osteoporosis antes de que se presenten las fracturas.

En México el riesgo de presentar fractura de cadera en mayores de 50 años es de 8.5% y de 3.8% en mujeres y hombres, respectivamente.

te.^{2,3} La prevalencia de fracturas vertebrales, según una encuesta radiológica en este grupo de edad, fue de 19.2% para las mujeres y de 9.8% para los hombres.^{4,5} La causa principal de fracturas por fragilidad es la disminución de la densidad mineral ósea y aunque muchos factores ambientales como el tipo de dieta, la actividad física, educación, etcétera,⁶⁻⁸ desempeñan un papel importante ésta se hereda y se sabe que los factores genéticos desempeñan un papel importante en su patogenia, representando > 50% de la varianza en el pico de la masa ósea.⁹ Son varios los genes implicados en la disminución de la densidad mineral ósea en la osteoporosis, entre los más estudiados está el gen del receptor de estrógenos (ER- α) localizado en el cromosoma 6q25 y compuesto por 8 exones y 7 intrones con un tamaño total de 140 kilobases.¹⁰ Dos polimorfismos de nucleótido único (SNPs) se han identificado en el intrón 1 del gen ER- α : el

polimorfismo T-397C reconocido por la endonucleasa de restricción *PvuII* (rs2234693) y el polimorfismo A-351G que es reconocido por *XbaI* (rs9340799);¹¹ ambos han sido de los más estudiados pero con resultados contradictorios ya que algunos estudios sugieren que existe relación entre dichos polimorfismos y la densidad mineral ósea en tanto que otros niegan dicha asociación.¹²⁻¹⁹

Investigaciones efectuadas en varios grupos étnicos han mostrado diversos factores que deben tomarse en cuenta, y que demuestran que no es recomendable extrapolar los datos obtenidos en países diferentes. Es de suma importancia llevar a cabo estudios en diversas poblaciones para implementar programas específicos para cada una de ellas. Por otra parte, es importante tener en cuenta que aunque algunos factores no son modificables (sexo, edad, grupo étnico, herencia, menopausia, fenotipo pequeño) hay otros susceptibles de cambiarse (factores nutricionales, estilo de vida, peso bajo, caídas, tabaco, alcohol, café, medicamentos)^{6,8,20} sobre los cuales sí se puede actuar.

Teniendo en cuenta que la población mestiza mexicana parece ser el resultado de la mezcla genética entre amerindios, individuos blancos y negros, se ha propuesto la necesidad de efectuar más investigaciones para evaluar el papel de la etnicidad en relación con el estilo de vida y factores de riesgo para entender mejor las diferencias étnicas en la densidad mineral ósea y la osteoporosis. Sobre estas bases, el objetivo de este estudio fue analizar varios factores de riesgo relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas de origen mestizo-maya.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo y comparativo, de enero de 2010 a diciembre de 2012, en 600 mujeres posmenopáusicas (ame-

norrea de al menos un año) con muestreo no probabilístico de casos consecutivos que acudieron a la consulta externa de la Unidad de Inserción Social de la Universidad Autónoma de Yucatán.

Todas las mujeres nacieron en Yucatán, así como sus padres y abuelos, de origen étnico mestizo-maya resultante de la mezcla entre las poblaciones maya y española con al menos un apellido maya en las últimas tres generaciones. Se excluyeron las pacientes con historia de ooforectomía, menopausia antes de los 40 años (incluyendo la inducida por cirugía), quimioterapia o radiación, uso de medicamentos como tratamiento para la gota o hiperuricemia, corticoides, anticonvulsivos, flúor, litio, historia de enfermedades de la tiroídes, Cushing, feocromocitoma y cualquier enfermedad metabólica o crónica y degenerativa que afectase la densidad mineral ósea; adicionalmente se excluyeron las mujeres con terapia de estrógenos.

A todas se les aplicó un cuestionario estructurado cara a cara con variables sociodemográficas, conductuales y reproductivas, así como factores de riesgo que incluye el cuestionario modificado de Albrand.²¹ Entre las primeras se consideraron: edad, historia familiar de enfermedad cerebro vascular, diabetes e hipertensión. Entre las conductuales se consideraron: consumo habitual de cigarros en cualquier cantidad, ingestión de alcohol, ingestión de más de cuatro tazas de café al día, bebidas carbonatadas y ejercicio físico de al menos 30 minutos tres días por semana. La historia reproductiva fue evaluada por medio de las siguientes variables: edad de la menarquía, número de hijos, edad de la menopausia y tiempo transcurrido posterior a la misma.

El estudio fue aprobado por un comité de ética y todas las participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio de acuerdo a las normas de la declaración de Helsinki.

El peso y la talla se midieron con procedimientos convencionales, con ropas ligeras y sin zapatos.

El índice de masa corporal se calculó al dividir peso en kilogramos/talla en metros al cuadrado.

Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea se determinó en la cadera total (trocánter, área de Ward y cuello femoral) y en la columna lumbar (L2-L4) con densitometría por absorción de rayos X de doble energía (DEXA) con un densímetro DPX-NT. El coeficiente de variación del equipo fue de 0.5 a 1.0% para L2-L4 y menos de 1.5% para el cuello femoral.

Se obtuvieron 5 mL de sangre periférica de cada participante, colectándolos en un tubo con ácido etilendiaminotetracético como anticoagulante. Posteriormente se aisló el ADN a partir de los leucocitos de sangre periférica por el método de fenol cloroformo y precipitación alcohólica salina; se cuantificó utilizando un espectrofotómetro ND-1000, NanoDrop, para determinar la calidad de la muestra genómica. Se realizó la reacción en cadena de la polimerasa utilizando la siguiente pareja de iniciadores: 5' -CTG CCA CCC TAT CTG TAT CTT TTC CTA TTC TCC- 3' y 5' -TCT TTC TCT GCC ACC CTG GCG TCG ATT ATC TGA- 3', con las siguientes condiciones de amplificación: 5 minutos a 94°C, 35 ciclos de 1 minuto a 94°C, 1 minuto a 62°C, 4 minutos a 72°C y 7 minutos a 72°C. Después del ciclado se verificó el producto obtenido por electroforesis utilizando geles de agarosa a 1.5% teñidos con bromuro de etidio. Se obtuvieron los fragmentos de restricción polimórfica sometiendo el producto de 1.3 kb, que corresponde a una parte del intrón 1 y del exón 2 del gen ER- α , a restricción enzimática con las endonucleasas *PvuII* y *XbaI*. Se visualizaron los fragmentos de restricción a través de electroforesis en geles de agarosa a 1.5% teñidos con bromuro de etidio. Los polimorfismos *PvuII* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) se genotipificaron como PP, Pp, pp y XX, Xx, xx, respectivamente; las letras mayúsculas represen-

tan la ausencia de restricción y las minúsculas la presencia del sitio de restricción.²²

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en porcentaje, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó χ^2 para variables nominales y ANOVA de una vía para variables cuantitativas. Para determinar la asociación entre los factores de riesgo y la osteoporosis u osteopenia se calculó la razón de momios con el paquete estadístico SPSS 21. Se evaluó si los polimorfismos analizados siguieron el equilibrio de Hardy-Weinberg y se analizaron las frecuencias alélicas y genotípicas. Se empleó la prueba de χ^2 para saber si existía asociación genética de un alelo con un determinado fenotipo.

Aspectos éticos

Según la declaración de Helsinki, de la asociación Médica Mundial de 1983, se siguieron los lineamientos éticos de participación voluntaria. Nos comprometimos a proporcionar confidencialidad y se garantizó el anonimato haciéndolo constar en una carta de participación voluntaria.

RESULTADOS

Aceptaron participar en el estudio 600 mujeres con diagnóstico de menopausia y edad promedio de 60.3 ± 8.6 (rango 42-80 años). Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud²³ 29.3% de las mujeres posmenopáusicas tenía osteoporosis, 41.8% osteopenia y 28.8% densidad mineral ósea normal.

En el Cuadro 1 se presentan las características generales de las 600 mujeres posmenopáusicas. Cuando se compararon las variables de edad, años transcurridos después de la menopausia, edad de la menarquia, número de embarazos y abortos, peso, talla e índice de masa corporal en los diferentes grupos de densidad mineral

Cuadro 1. Características generales de las 600 mujeres posmenopáusicas

Variable	Media (DE)
Edad	60.3 ± 8.6
IMC	29.9 ± 4.8
DMO de columna (g/cm ²)	0.989 ± 0.157
DMO de cadera (g/cm ²)	0.975 ± 0.139
DMO de cuello de fémur (g/cm ²)	0.868 ± 0.127
Edad de la menarquia	12.7 ± 3.4
Número de hijos	4.1 ± 2.4
Edad de la menopausia	47.59 ± 4
Años posteriores a la menopausia	12.9 ± 9.3
Uso de tabaco, n (%)	4 (0.7)
Ingestión de alcohol, n (%)	6 (1.0)
Ingestión de bebidas carbonatadas, n (%)	572 (98%)
Actividad física, n (%)	114 (19.5%)
Historia familiar de diabetes	282 (47%)
Historia familiar de hipertensión, n (%)	420 (70%)
Historia familiar de CVD, n (%)	330 (55%)

CVD: enfermedad cerebro vascular; IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; n: número de mujeres posmenopáusicas.

ósea (normal, osteopenia y osteoporosis), solamente el índice de masa corporal elevado fue significativo (31.8 ± 5.8 , 29.8 ± 5.0 y 28.5 ± 4.7 respectivamente) Cuadro 2.

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) de osteoporosis/osteopenia con edad

mayor de 60 años, antecedente personal de fractura por fragilidad y número de años posmenopausia. Las mujeres con más de 60 años presentaron 2.29 más riesgo de desarrollar osteoporosis u osteopenia. Se encontró que el antecedente personal de fractura por fragilidad se asoció con 4.97 veces más riesgo de desarrollar osteoporosis u osteopenia; así mismo, las mujeres con menopausia mayor de diez años tenían 2.56 más riesgo de desarrollar osteoporosis u osteopenia (Cuadro 3).

En 23 muestras el ADN fue insuficiente, razón por la cual sólo se determinaron los polimorfismos *PvuII* y *XbaI* en 577 mujeres; ambos genotipos estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). No encontramos diferencia significativa en la distribución genotípica y alélica de los polimorfismos *PvuII* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) del gen ER- α (Cuadro 4). Tampoco se encontraron diferencias en la densidad mineral ósea de columna, cadera y fémur con respecto a la distribución de los genotipos de ambos polimorfismos (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

La osteoporosis es un problema de salud pública que afecta a millones de personas de la tercera edad en todo el mundo. Las referencias epide-

Cuadro 2. Diferencia de factores sociodemográficos entre mujeres con densidad mineral ósea normal, con osteopenia y con osteoporosis

Variables	Osteoporosis N=176		Osteopenia N=251		DMO normal N=173		Valor de p*
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad	64.61	9.05	58.66	8.52	56.87	7.59	N.S.
Edad de la menopausia	46.22	5.1	46.45	4.73	46.22	5.43	N.S.
Años posmenopausia	18.48	10.77	12.31	9.97	10.91	8.91	N.S.
Edad de la menarquia	12.78	1.732	12.78	1.73	12.44	1.68	N.S.
Embarazos	4.541	2.97	4.21	2.56	3.59	2.19	N.S.
Abortos	0.045	0.47	0.12	0.5	0.04	0.34	N.S.
Peso	60.78	10.42	65.2	11.65	72	13.46	N.S.
Talla	1.45	0.055	1.47	0.05	1.5	0.06	N.S.
IMC	28.55	4.75	29.89	5.03	31.81	5.88	0.000
DMO	0.82	0.1	0.94	0.1	1.09	0.14	N.S.

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea.

Cuadro 3. Razón de momios del factor de riesgo para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas en análisis bivariado ($n = 600$)

Factor de riesgo	Osteoporosis/ osteopenia (RM)	IC 95%	Valor de p
Edad > 60 años	2.29	1.58–3.33	0.0001
Antecedentes familiares de osteoporosis	1.52	0.86–2.70	0.1811
Antecedentes hereditarios de fractura por fragilidad	0.11	0.60–2.07	0.8412
Antecedentes personales de fractura por fragilidad	4.97	2.35–10.52	0.0000
Sedentarismo	1.36	0.86–2.14	0.2220
Ingestión café	1.01	0.31–3.27	0.7820
Consumo bebidas embotelladas	0.98	0.61–1.58	0.9526
Tabaquismo	0.97	0.46–2.16	0.9058
Años posteriores a la menopausia	2.56	1.78–3.68	0.0000

RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza; N: número de mujeres posmenopáusicas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Cuadro 4. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos *PvuII* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) del gen ERS- α

SNP*	<i>PvuII</i> (rs2234693)			<i>XbaI</i> (rs9340799)		
	Genotipo	N	%	Genotipo	N	%
Distribución genotípica	P/P	38	7.0	XX	19	3.0
	P/p	208	36.0	Xx	181	31.0
	p/p	331	57.0	xx	377	65.0
Frecuencia alélica	P	219	25.0	X	219	19.0
	p	870	75.0	x	935	81.0
Hardy-Weinberg	$P = > 0.05$			$P = > 0.05$		

*SNP: polimorfismo de nucleótido único.

miológicas la señalan como la enfermedad ósea metabólica más común,^{24,25} no solamente aumenta la morbilidad si no que disminuye la calidad de vida de hombres y mujeres mayores de 65 años. Es conocido que la raza y la etnicidad influyen en la prevalencia de la osteoporosis y de las fracturas

Cuadro 5. Distribución de los genotipos de los polimorfismos *PvuII* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) del gen ERS α y densidad mineral ósea

	No.	Media	DE
<i>PvuII</i> (rs2234693)			
DMO columna g/cm ²	PP	38	0.983
	Pp	208	0.977
	pp	331	0.972
DMO cadera g/cm ²	PP	38	0.975
	Pp	208	0.958
	pp	331	1.000
DMO fémur g/cm ²	PP	38	0.872
	Pp	208	0.855
	pp	331	0.901
<i>XbaI</i> (rs9340799)			
DMO columna g/cm ²	XX	19	0.976
	Xx	181	0.987
	xx	377	0.945
DMO cadera g/cm ²	XX	19	0.973
	Xx	181	0.964
	xx	377	0.938
DMO fémur g/cm ²	XX	19	0.869
	Xx	181	0.864
	xx	377	0.827

DMO: densidad mineral ósea.

concomitantes. De manera general se sabe que las mujeres de origen caucásico y asiático son más susceptibles a la osteoporosis que las del grupo étnico negro. En mujeres de origen étnico chino, mayores de 40 años, se ha documentado una prevalencia de 13.2% y en españolas de 23.8%.^{26,27}

En México, durante los últimos 25 años se ha ido formando un modelo polarizado de transición epidemiológica en el que las enfermedades con origen infeccioso coexisten con enfermedades crónico-degenerativas. Los factores más importantes que contribuyen a esta transición son el aumento en la esperanza de vida, la disminución de la mortalidad, el incremento de la población de edad avanzada (65 años y más) y la repercusión económica de estos factores,²⁸ lo que condiciona un aumento en la prevalencia de osteoporosis y de las fracturas por fragilidad que representan una considerable carga económica para los servicios de salud.

En nuestro país se ha reportado una prevalencia de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

de 16-20%, que varía en las diferentes regiones de México.^{8,29-33} Esta variación puede deberse a las diversas raíces étnicas de nuestra población, a la diferente tecnología usada y a la falta de uniformidad en el patrón de referencia.^{8,29-33} Nuestros resultados muestran una vez más esta diferencia ya que fueron similares a los de otros estudios llevados a cabo en posmenopáusicas de origen mestizo-mexicano^{8,30,32} pero superior a la reportada en mujeres posmenopáusicas de otras regiones de la república.^{29,31,33} En forma similar a lo reportado en otros estudios encontramos como factores de riesgo: edad mayor de 60 años, antecedente de fractura por fragilidad y menopausia con una duración de más de 10 años.^{8,27,31}

Una vez más encontramos en mujeres yucatecas posmenopáusicas un índice de masa corporal elevado, como ya se había reportado en estudios previos.^{35,36} Es importante señalar que de las 600 mujeres estudiadas 83% tenía sobrepeso u obesidad y solamente en un caso se encontró un índice de masa corporal inferior a 18.5 (considerado bajo peso).

Aunque numerosos estudios han investigado la posible asociación de los polimorfismos de restricción *PvuII* (rs2234693) y *XbaI* (rs9340799) del gen ER- α y el riesgo de osteoporosis, los resultados son contradictorios;³⁷⁻⁴⁰ nosotros no encontramos asociación con osteoporosis en las mujeres estudiadas, lo cual difiere de los resultados de Loannidis y sus colaboradores,¹² quienes encontraron que sólo el polimorfismo *XbaI* (rs9340799) del gen ER- α se asoció con fracturas por osteoporosis; en contraste también con lo reportado en un metanálisis de estudios efectuados en mujeres de origen étnico chino¹⁶ donde se encontró asociación solamente entre el polimorfismo *PvuII* (rs2234693) y la densidad mineral ósea del cuello del fémur. En tanto que en mujeres vietnamitas ambos polimorfismos del gen ER- α se asociaron con la densidad ósea determinada por ultrasonido calcáneo.⁴⁰

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran que la prevalencia de densidades minerales óseas bajas (osteoporosis y osteopenia) en nuestro estado es alta, con el consiguiente riesgo de fracturas; lo que a su vez tiene implicaciones clínicas adversas incluyendo un aumento en la mortalidad (hasta tres veces más alta que en la población general)⁴¹ así como mala calidad de vida y un aumento de la carga económica.

Los factores de riesgo son similares a los hallados en otros estudios efectuados en mujeres posmenopáusicas mexicanas y las prevalencias de la osteoporosis y de la osteopenia se encuentran dentro del rango hallado en posmenopáusicas mexicanas. Otro hallazgo importante es la elevada frecuencia de sobrepeso y obesidad (índice de masa corporal de 25-29.9 y de 30-39.9, respectivamente). Aunque no podemos extrapolar los resultados a todas las mujeres de Yucatán sí debemos considerar que en otros estudios se ha documentado menor talla e índice de masa corporal más elevado en nuestras mujeres comparadas con las de otras regiones de México.³⁵⁻³⁶ Se confirma que existen diferencias geográficas en el peso y la talla de las mujeres mexicanas y en la densidad mineral ósea,⁴² por lo que no es conveniente extrapolar resultados de otros estudios.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), México (SALUD 2009-114840).

REFERENCIAS

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-795.
2. Clark P, Lavielle P, Franco-Marina F, Ramirez E, Salmeron J, Kanis JA, et al. Incidence rates and life-time risk of hip

- fractures in Mexicans over 50 years of age: a population-based study. *Osteoporos Int* 2005;16(12):2025-30.
3. Clark P. Osteoporosis in Mexico. The challenge". *Salud Pública de México* 2009;51(suplemento 1):S2-S3.
 4. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, et al. The prevalence of vertebral fractures in Latin American countries: The Latin-American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009;20(2):275-282.
 5. Clark P, Cons-Molina F, Delezé M, Talavera JO, Palermo L, Cummings SO. The presence of radiographic vertebral fractures in Mexican men. *Osteoporos Int* 2010;21(9):1523-8.
 6. Tucker KL. Colas but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(4):936-42.
 7. Young CM. Simple, novel physical activity maintains proximal femur bone mineral density, and improves muscle strength and balance in sedentary, postmenopausal Caucasian women. *Osteoporos Int* 2007;18:1379-87.
 8. Rojano MD, Aguilar MG, López MG, Cortés EL, Hernández CM, Canto CT, et al. Risk factors and impact on bone mineral density in postmenopausal Mexican mestizo women. *Menopause* 2011;18(3):302-06.
 9. Ralston SH, de Crombrugge B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev* 2006;20:2492-2506.
 10. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231:1150-1154.
 11. Massart F, Brandi ML. Bone mass pharmacogenetics and ethnic health implications. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2007;4(2):131-38.
 12. Loannidis J, Stavrou I, Trikalinos T, Zois C, Brandi ML, Gennari L, et al. Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density and fracture risk in women: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2002;17:2048-2060.
 13. Yamada Y, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H. Association of polymorphisms of the estrogen receptor α gene with bone mineral density of the femoral neck in elderly Japanese women. *J Mol Med* 2002;80:452-460.
 14. Nam HS, Shin MH, Kweon SS, Park KS, Sohn SJ, Rhee JA, et al. Association of estrogen receptor- α gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Korean women. *J Bone Miner Metab* 2005;23:84-89.
 15. Ivanova JT, Doukova PB, Boyanov MA, Popivanov PR. Pvull and XbaI polymorphisms of the estrogen receptor gene and bone mineral density in a Bulgarian population sample. *Hormones* 2007;6:36-43.
 16. Wang CL, Tang XY, Chen WQ, Su YX, Zhang CX, Chen YM. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with bone mineral density in Chinese women: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:295-305.
 17. Erdogan MO, Yıldız H, Artan S, Solak M, Taşçıoğlu F, Dündar U, et al. Association of estrogen receptor alpha and collagen type I alpha 1 gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011;22(4):1219-1225.
 18. Ozlem K, Yilmaz-Aydogan H, Uyar M, Isbir T, Fatih Seyhan M, Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Mol Biol Rep* 2012;39:6723-6730.
 19. Jian WX, Yang YJ, Long JR, Li YN, Deng FY, Jiang DK, Deng HW. Estrogen receptor α gene relationship with peak bone mass and body mass index in Chinese nuclear families. *J Hum Genet* 2005;50:477-482.
 20. Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, McGowman J, Papaioannou A, AM, Hodsman AB, Leslie WD, Siminoski K, Jamal SA. Risk factor for low bone mass in healthy 40-60 year old women: A systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2009;20:1-21.
 21. Mendoza-Romo MA, Ramírez-Arriola MC. Confiabilidad del cuestionario de Albrand modificado para el diagnóstico de osteoporosis. *Rev Med Inst Mex Segur Soc*. 2007;45:329-34.
 22. Becherini L, Gennari L, Masi L. Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor α gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum Mol Genet* 2000;9:2043-50.
 23. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Technical Report Series* 843. Geneva.
 24. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-18.
 25. González LA, Vásquez GM, Molina JF. Epidemiología de la Osteoporosis. *Rev Colomb Reumatol* 2009;16(1):61-75.
 26. Ya-jun Han, Xiao-jia Tie, Tuoheti Yilihamu. Meta-analysis on the prevalence rate of osteoporosis in the middle-aged and elderly in China. *Chin J Tissue Eng Res*. 2014;18:1129-1134.
 27. Martínez-Pérez JA, Palacios S, Chavida García F, Pérez M. Assessing osteoporosis risk factors in Spanish menopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(10):807-813.
 28. Clark P, Carlos F, Vázquez Martínez JL. Epidemiología, costos y carga de la osteoporosis en México. *Rev Metab Óseo y Min* 2010;8(5):152-161.
 29. Murillo-Uribe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons F, et al. Osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. *Ginecol Obstet Mex* 1999;67(5):227-233.
 30. Zuñiga GS, Galindo EE, Pérez RP. Densidad ósea en mujeres postmenopáusicas en una muestra de población del norte de México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004;12(2):69-72.
 31. Padierna Luna JL. Factores de riesgo y prevalencia de osteoporosis. Estudio por ultrasonometría del calcáneo. *Medicina Interna de México* 2008;24(4):278-83.
 32. Gonzalez Mercado A, Sánchez López Y, Ibarra B. Factores de riesgo para osteoporosis en mujeres posmenopáusicas de Guadalajara, Jalisco. *Salud Pública de México* 2013;55(6):627-30.

33. Rosales-Aujang E, Muñoz Enciso JM, Arias Ulloa R. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y su relación con factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:223-28.
34. Oros S, Ianas O, Vladoiu S, Giurcaneanu M, Ionescu, Neacsu E, et al. Does obesity protect postmenopausal women against osteoporosis? *Acta Endocrinol Buch* 2012;8:67-76.
35. Malacara M, Canto de CT, Bassol S, González N, Cacique L, Vera RL, Nava L. Symptoms at menopause in rural and urban women from three different regions of Mexico. *Maturitas* 2002;43:11-19.
36. Aguilar-Zavala H, Pérez-Luque E, Luna-Martínez F, Bassol-Mayagoitia S, Canto-de-Cetina T, López-Conesa M, Malacara JM. Symptoms at postmenopause: genetic and psychosocial factors. *Menopause* 2012;19(10):1140-1145.
37. Abdel AA, Abbas ES, Effat LK, Sharaf HA. Association of Polymorphisms of the Estrogen Receptor alpha Gene with Bone Mineral Density in Postmenopausal Egyptian Women. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2006;7(2):115-125.
38. Jakimiuk AJ, Nowicka MG, Bogusiewicz M, Adamia A, Skorupski P, Miota P et al. Prevalence of estrogen receptor Pvull and XbaI polymorphism in population of Polish postmenopausal women. *Folia Histochemica et Cytobiologica* 2007;45(4):331-38.
39. Ulla M, Pérez A, Elías V, Binci M, Pretel E, Castro M et al. Genotypes of Vitamin D and Estrogen receptors in pre and perimenopausal women from Cordoba, Argentina. *Medicina* 2007;67:32-38.
40. Tran QB, Toshikatsu S, Nguyen CK, Vu Thi TH, Nguyen TL, Le BM et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms and lifestyle factors with calcaneal quantitative ultrasound and osteoporosis in postmenopausal Vietnamese women. *J Hum Genet* 2006;51:1022-29.
41. Panula J, Pihlajamaki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011;12:105 doi 10.1186/1471-2474-12-105.
42. Delezé M, Cons-Molina F, Villa AR, Morales-Torres J, Gonzalez-Gonzalez JG, Calva JJ, et al. Geographic differences in bone mineral density of Mexican women. *Osteoporos Int*. 2000;11(7):562-9.