

## Adolescencia

# Masa ósea en los trastornos de conducta alimentaria: elementos diagnósticos y terapéuticos

Dra. Raffaella Schiavon,\* Dr. Eduardo Gayón Vera,\* Dra. Nelly Altamirano\*\*

### Hipoestrogenismo y masa ósea en los trastornos de la conducta alimentaria

Las interrelaciones entre los trastornos de la conducta alimentaria, el estatus hormonal y las repercusiones de ambos sobre la masa ósea (MO) en una etapa tan crítica de crecimiento y desarrollo como la adolescencia, son muy complejas.

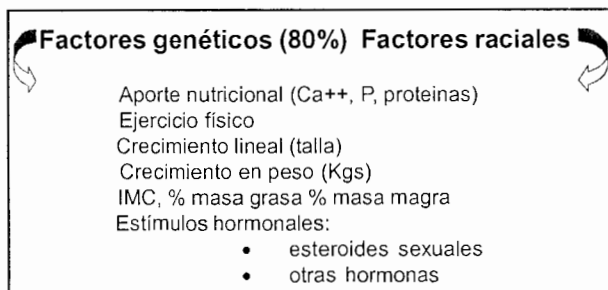
Hace varias décadas se sabe que la disminución aguda y crónica de la ingesta calórica por un lado, y la pérdida de peso y grasa corporal por el otro, conducen a la regresión pre-puberal del patrón de secreción de gonadotropinas, con hipoestrogenismo secundario<sup>1,2,3</sup>. Sin embargo, las alteraciones del ciclo, en forma de oligo-anovulación o de ausencia de la menstruación, pueden anteceder a la baja de peso corporal: aproximadamente el 25% de mujeres en edad reproductiva con anorexia nerviosa (AN) o atletas que realizan ejercicio físico intenso desarrollan amenorrea antes de experimentar una pérdida significativa de peso<sup>4-7</sup>.

Por otro lado, en adolescentes sanas el estadio puberal y el peso corporal son los dos factores más importantes relacionados con incremento de la densidad mineral ósea (DMO), hasta alcanzar una masa ósea máxima (MOM) aproximadamente al final de la segunda década de la vida. Se ha demostrado que el 90% de la masa ósea adulta ya está presente a los 18 años de edad<sup>8-11</sup>. En esta etapa, una serie de factores genéticos, raciales, nutricionales y hormonales, contribuyen de forma interrelacionada pero independiente, al aumento importante del contenido mineral óseo<sup>12-15</sup> (Cua-

dro 1). El déficit de MO será entonces más grave en adolescentes que inician con AN en edades tempranas, antes de haber alcanzado su MOM. La pérdida de MO en la AN no tratada afecta ambos tipos de hueso, trabecular y cortical, con una pérdida del 4 al 10% por año en casos severos<sup>16,17</sup>.

Estas observaciones clínicas y epidemiológicas, han permitido concluir que una de las consecuencias más importantes a largo plazo del hipoestrogenismo en la AN es la pérdida de masa ósea y que las mujeres con trastornos de alimentación son un grupo de alto riesgo para desarrollar osteoporosis en la edad madura<sup>18-20</sup>.

Cuadro 1. Masa ósea pico



### Definiciones

No existen parámetros internacionales en pediatría para valorar la masa ósea. La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó como parámetro diagnóstico la determinación de la densidad mineral ósea por DEXA (double photon absorptiometry) en la columna y en la cadera para definir normalidad y patología en mujeres adultas<sup>20,21</sup>. En mujeres postmenopáusicas el valor crítico es el T-score, que expresa la cantidad de gramos/cm<sup>2</sup> que el sujeto conserva respecto al máximo de la juventud. El Z-score se refiere a la cantidad de gramos/cm<sup>2</sup> con respecto a controles pareados por la edad. Los densitómetros tienen como parámetros de referencia, en el software, la DMO de mujeres caucásicas sanas por décadas de vida; sin embargo, cada población estudiada requerirá tener sus propios controles sanos para comparar a sus pacientes.

\* Servicio de Salud Reproductiva  
\*\* Servicio de Endocrinología  
Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Raffaella Schiavon. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Correo electrónico: rschiavon@popcouncil.org.mx  
Recibido: noviembre 2002. Aceptado: marzo, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La OMS define en mujeres adultas:

#### **DMO Normal**

- DMO:  $\pm 1$  D.E T - SCORE

#### **Osteopenia**

- DMO: <1.0 - 2.4 DE del T - SCORE

#### **Osteoporosis**

- DMO: <2.5 DE del T - SCORE.

#### **Osteoporosis establecida**

- T-score: <2.5 D.E. del T - SCORE *más* la presencia de fracturas.

Se acepta internacionalmente que para definir normalidad y patología (osteopenia y osteoporosis) en niños/as y adolescentes, en lugar del T-score, se utilice como referencia el Z-score correspondiente.

#### **Correlación entre DMO en AN: diferentes variables de la enfermedad**

Numerosos estudios que han analizado la DMO en pacientes con AN<sup>22-27</sup> han confirmado que ésta se relaciona con diferentes variables clínicas y somáticas, que contribuyen a agravar o a proteger parcialmente de la pérdida de masa ósea:

- Edad de inicio de la AN (r posit).
- Duración de la AN (r neg).
- Duración de la amenorrea (r neg).
- Peso corporal (r posit).
- IMC (r posit).
- % de grasa (r posit).
- % de peso magro (r posit).

Por el contrario, los hallazgos clínicos y epidemiológicos tienen relación inconstante entre la DMO en la AN y las siguientes variables<sup>28,29</sup>:

- Actividad física (generalmente considerada como protectora)
  - Ingesta de calcio y proteínas en la dieta.
  - Concentraciones circulantes de estradiol (E2), endógenas o exógenas, inducidas por el tratamiento hormonal de reemplazo.

Se puede concluir que cuanto más temprano aparezca la anorexia, más prolongada será su duración, más severa la amenorrea, más bajo el peso de la paciente; a menor grado

de actividad física, ingesta de calcio y de proteínas en la dieta, mayor y más prolongado será el impacto negativo sobre la masa ósea de la adolescente.

#### **Fisiopatología de la osteopenia en la AN**

Para poder analizar las opciones terapéuticas y su eficacia, es necesario revisar los factores implicados en la fisiopatología de la osteopenia en pacientes con AN<sup>30-32</sup>. Existen diferentes factores hormonales que pueden ser responsables de la pérdida de masa ósea en esta patología: (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Hormonas y hueso

#### **Hormonas Responsables del Crecimiento Óseo, Síntesis de Matriz Proteica y su Mineralización**

- **Familia de Hormonas Reguladoras de Calcio:**
  - Paratormona: PTH;
  - Vitamina D;
  - Calcitonina
- **Familia de Hormonas Esteroides Gonadales:**
  - Estrógenos;
  - Andrógenos?
- **Familia de Hormonas Tiroideas**
- **Sistema de Hormona de Crecimiento:**
  - HC;
  - IGF1;
  - IGF-BPs;
  - Insulina

El eje hipotálamo-hipófisis-ovárico (H-H-O) es afectado por un profundo hipoestrogenismo hipogonadotrópico<sup>5,6,33</sup>, que se expresa clínicamente con amenorrea, primaria o secundaria, dependiendo de la edad de inicio de la AN (Figura 1). En las fases iniciales del proceso patológico, así como en las etapas de recuperación, las pacientes pueden cursar con oligomenorrea y ciclos anovulatorios. En estas etapas, se ha postulado que la deficiencia selectiva de progesterona puede contribuir a la osteopenia como factor independiente<sup>34,35</sup>.

El eje H-H-suprarrenal puede cursar con grados variables de hipercortisolismo, que estaría directamente implicado en un aumento de los procesos de resorción ósea.

El eje H-H-tiroideas, en algunas pacientes con AN, cursa con grados variables de hipofunción; más frecuentemente se manifiesta como hipotiroidismo subclínico, con TSH normal (Figura 2). El remodelamiento y en especial la resorción ósea están aumentados en estados de hipertiroidismo<sup>36</sup>; sería menos clara la contribución del hipotiroidismo a esta patología.

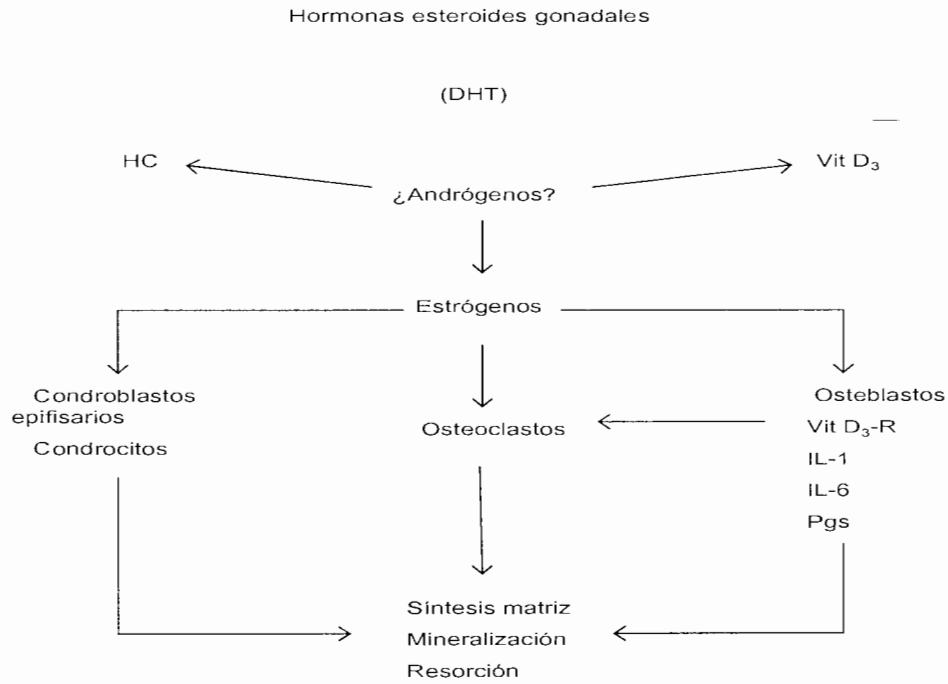


Figura 1. Papel de las hormonas esteroides gonadales

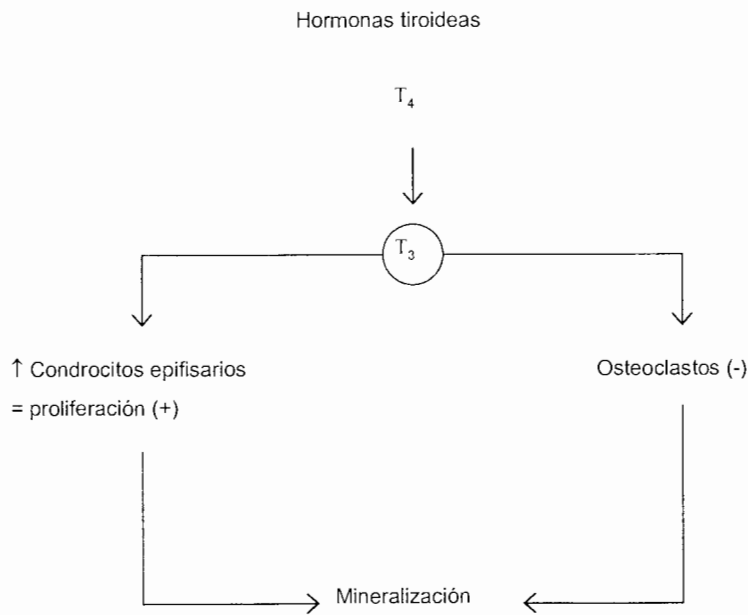


Figura 2. Papel de las hormonas tiroideas

El eje somatotrópico (hormona de crecimiento: HC) generalmente se encuentra dentro de límites normales para la edad; sin embargo, las concentraciones circulantes de IGF1 están muy reducidas y se relacionan con la reducción del IMC, en particular de la masa magra. Estas somatomedinas son factores tróficos muy importantes para el hueso, en particular para la síntesis de matriz proteica (Figura 3). También se han encontrado concentraciones muy disminuidas de leptina, directamente proporcionales a la pérdida de masa adiposa, que a su vez contribuyen como factor causal aditivo a la disminución de matriz y de mineralización ósea<sup>37</sup>. Por último, las hormonas calciotrópicas (paratohormona: HPT, vitamina D y calcitonina) no parecen estar significativamente ni constantemente alteradas en estas pacientes.

Además de los factores hormonales, existe déficit nutricional calórico, proteico y mineral específicos, que afectan las variables antropométricas de pacientes con trastornos de la alimentación, como el peso, el IMC, el porcentaje de grasa corporal y de músculo, o masa magra.

Algunas de estas variables afectan directamente el metabolismo y la calidad del hueso a través de acciones de

carga y estímulo locales; para otras, la relación es más indirecta, ya que actúan como indicadores más generales de estatus metabólico-nutricional. Otras más representan la intersección del estatus nutricional y hormonal.

En las adolescentes, la reserva energética del tejido adiposo es un factor predictivo importante de actividad ovárica. En base a la teoría clásica de Frisch y Revelle y al normograma de Frisch y McArthur, se ha calculado que el porcentaje de grasa necesario para iniciar la menarquia en condiciones normales es de 17%; sin embargo, esta cantidad necesita ser mayor hasta en un 10% para reiniciar ciclos menstruales después de una amenorrea secundaria prolongada, hasta alcanzar el 22% del peso corporal<sup>38</sup>.

### Técnicas diagnósticas de la calidad del hueso en AN

Para estudiar la calidad del hueso, se puede medir la DMO corporal total: cadera, hueso cortical y columna lumbar, trabecular o en sitios periféricos: tobillo, radio distal, falange, tibia distal, calcáneo, con diferentes técnicas (QCT, SXA, DEXA, PIXI, SXA, ecografía cuantitativa). El estándar de oro es la DEXA (absorciometría de doble fotón)<sup>39</sup>.

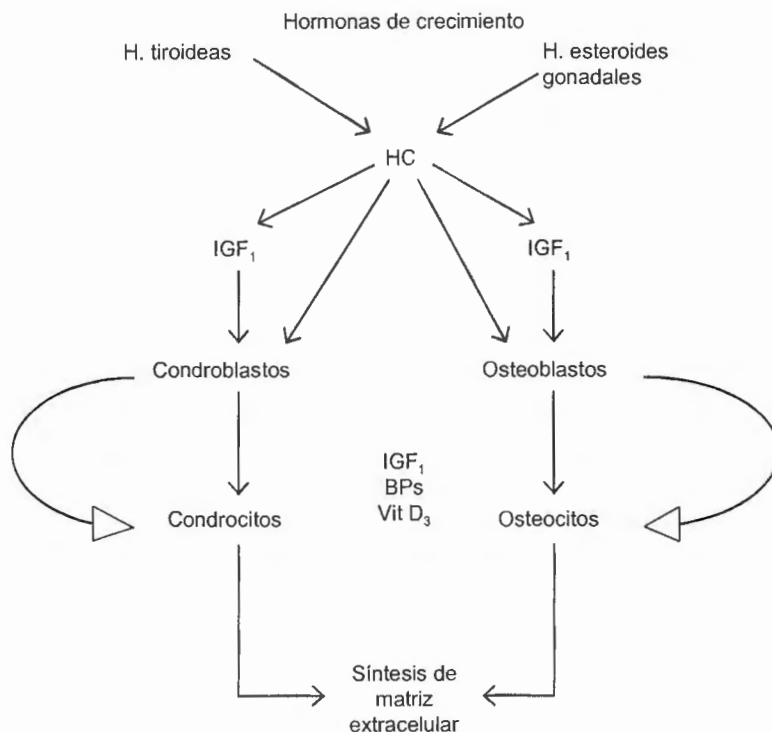


Figura 3. Papel del sistema de la hormona del crecimiento

Para conocer la tasa de recambio óseo de una paciente, lo ideal además del abordaje diagnóstico, es la determinación de marcadores de remodelamiento óseo (urinarios, séricos o ambos), indicativos del metabolismo de la matriz ósea (colágena) y del componente mineral (hidroxiapatita). Los marcadores de formación ósea más utilizados en clínica son osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea específica, propéptidos de procolágena I (PINP y PICP). Los marcadores de resorción ósea incluyen la excreción urinaria (en orina de dos o de 24 horas) de calcio (Ca) y de metabolitos de colágena: piridinolinas y desoxi-piridinolinas (DPD); telopéptidos de colágena I<sup>o</sup> (NTX y CTX) ajustados a la excreción de creatinina: relación Ca/Cr, relación DPD/Cr<sup>40</sup>. Estos marcadores de remodelamiento óseo han sido ampliamente estudiados en el climaterio, pero no en adolescentes con diferentes patologías que afectan las MO. En particular, la osteocalcina, en diferentes estudios prospectivos en mujeres postmenopáusicas bajo tratamiento con agentes antiresortivos, ha demostrado que se correlaciona y tiene valor predictivo para la pérdida de masa ósea y el riesgo futuro de fractura<sup>41,42</sup>.

En base a numerosos estudios que han utilizado estos marcadores para investigar los trastornos del metabolismo óseo asociados a la AN<sup>31,32,43,44</sup>, se ha confirmado que en estas pacientes existe un desacoplamiento entre la formación ósea, que puede ser normal o estar ligeramente disminuida, y la resorción, que se encuentra constantemente aumentada. Este parece ser un proceso diferente de la postmenopausia inmediata, y comparte similitudes con la osteomalacia. En la fisiopatología de estos procesos, la pérdida de peso y el anestrogenismo actúan nuevamente como factores independientes y aditivos de osteopenia.

### Tratamiento de la osteopenia en AN

Hay pocos estudios prospectivos longitudinales sobre la evolución de la DMO en pacientes tratadas o con recuperación espontánea de AN<sup>27,43,45,46</sup>. Son más numerosos los estudios retrospectivos que evalúan la masa ósea de pacientes con antecedentes de AN<sup>22,23,26,32</sup>. Estos estudios se han hecho en poblaciones muy diversas, de diferente origen étnico, con diseños diferentes y no controlados. Muy pocas pacientes recibieron tratamiento hormonal de reemplazo (THR), con dosis y esquemas diferentes; otras se recuperaron espontáneamente de la función ovárica, paralelamente a la recuperación ponderal. Por lo tanto es muy difícil generar y generalizar recomen-

daciones basadas en evidencias sobre el tratamiento de la osteopenia en adolescentes con trastornos de la alimentación.

Nos limitaremos a enunciar los hallazgos más constantes de estos estudios y las recomendaciones de la mayoría de los autores:

### Recuperación ponderal:

- La recuperación del IMC es el predictor más confiable de la recuperación de masa ósea.
- El IMC crítico para incremento de DMO lumbar es de  $16.4 \pm 0.3 \text{ Kg/m}^2$ .
- Los marcadores óseos se normalizan en pacientes con IMC entre  $16.4$  y  $18.5 \text{ Kg/m}^2$ <sup>27</sup>.

### Tratamiento nutricional:

- Aun cuando no hay estudios controlados, se sugiere complementar la alimentación con suplementos adecuados de calcio ( $1,500 \text{ mg/día}$ ), de vitamina D, y con ingesta balanceada de fosfatos.

### Tratamiento hormonal de reemplazo:

- En el proceso de reiniciación de ciclos menstruales espontáneos, la ganancia ponderal precede a la menstruación y se acompaña de la recuperación de MO.
- La recuperación ponderal y el estímulo hormonal (endógeno y exógeno) contribuyen de forma independiente a la recuperación de MO en la AN.
- Los estrógenos conjugados, a dosis substitutivas normalmente utilizadas en la menopausia, no son eficaces para prevenir pérdida de MO en AN.
- Los anticonceptivos orales (con dosis de etinilestradiol de  $30 \text{ mcg}$  o mayores) previenen la pérdida ulterior de masa ósea en la AN, pero no siempre permiten recuperar una DMO normal para la edad.
- En la adolescencia temprana, las dosis de estrógenos eficaces para detener la pérdida de MO, tienen la desventaja de adelantar la progresión de EO, y por ende de limitar el potencial de talla final.
- La deficiencia de progesterona (en los ciclos anovulatorios) puede contribuir a la pérdida de MO<sup>34,35</sup>.
- El papel relativo de la substitución con estrógenos y con progestinas en la recuperación de la MO requiere más investigación.

Por lo tanto, es necesario diseñar y realizar estudios prospectivos controlados capaces de determinar la contri-

bución relativa del THR y del incremento del IMC a la mejora del metabolismo óseo en este grupo de patologías.

En lo referente al tratamiento hormonal es necesario identificar:

- Las **dosis** y sus equivalentes para los diferentes compuestos y principios activos, así como para las diferentes formas de administración (oral, parenteral, transdérmica).

- Los **tiempos**: Cuándo iniciar el tratamiento y su duración recomendada.

- El **régimen** más indicado: Estrógenos solos en etapas iniciales del tratamiento, o un régimen combinado o secuencial estro-progestacional desde el principio.

Por último, será necesario determinar si el THR a largo plazo es eficaz exclusivamente para detener la resorción y prevenir una ulterior pérdida de MO o si dosis suficientemente elevadas, administradas por tiempos suficientemente prolongados, serían capaces de estimular la neoformación de MO y normalizarla en la edad adulta.

### Otros tratamientos de la osteopenia en AN

Igual que para el THR en el climaterio<sup>47</sup>, es necesario investigar el papel de otras opciones terapéuticas en la AN, en asociación o como alternativa al tratamiento con estrógenos. Una de estas alternativas podría ser la hormona de crecimiento o la administración de IGF1.

Se ha observado que concentraciones bajas de IgF1 en mujeres postmenopáusicas aumentan el riesgo de fracturas por osteoporosis, independientemente de la DMO<sup>42</sup>. Por otro lado, la administración aguda de IgF1 en pacientes con AN, revierte favorablemente los marcadores de remodelamiento óseo, en forma dosis-dependiente<sup>48</sup>.

Asimismo, si la alteración primaria en la pérdida de la MO en pacientes con AN es un aumento de resorción ósea, se deberá investigar el rol de los nuevos agentes antiresortivos, en particular los bifosfonatos (alendronato, etidronato, risedronato, etc). Hay estudios prospectivos controlados que han demostrado su valor para prevenir y tratar la osteoporosis en pacientes post-menopáusicas<sup>49</sup>.

El uso de estos medicamentos en los trastornos severos de la alimentación y en edades tempranas, no ha sido suficientemente evaluado. Tampoco existen suficientes estudios de efectos colaterales y de toxicidad a largo plazo de estos compuestos, sobre la calidad del hueso neoformado<sup>50</sup> ni sobre la función reproductiva futura. Sin embargo, conforme se demuestre su efectividad y su seguridad en tratamientos prolongados en mujeres climatéricas<sup>51,52</sup>, es proba-

ble que los agentes resortivos encuentren una indicación electiva también en la osteopenia/osteoporosis de la adolescente anoréxica.

### Conclusiones

La pérdida de MO en la AN se hace evidente poco tiempo después del inicio de la amenorrea. Se sabe que la MOP alcanzada en la adolescencia es el determinante más importante del riesgo de osteoporosis en la vida adulta. Los tratamientos para prevenir la pérdida de MO o promover la acreción de la MOP durante los años peri-y post-puberales, deberán instaurarse tempranamente en la AN, idealmente dentro de los primeros seis meses del inicio de la amenorrea.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cameron JL Metabolic clues for the onset of puberty *Horm Res* 1991;36:97-103.
2. Cameron JL Nutritional determinants of puberty. *Nutr Rev* 1996;54:517-22.
3. Foster DL, Olster DH. Effects of restricted nutrition on puberty in the lamb: patterns of tonic Luteinizing Hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system. *Endocrinol* 1985;116:375-81.
4. Poet JI, Galinier Pujol A, Tonolli Serabian I, et al. Lumbar bone mineral density in anorexia nervosa. *Clin Rheumatol* 1993;12(2):236-9.
5. Nussbaum MP. Anorexia Nervosa (pg 574-78), en *Medicina del Adolescente*, McAnarney ER ed, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina 1994.
6. Herzog DB, Copeland PM. Eating disorders. *N Engl J Med* 1985;313:295-303.
7. Warren MP. The effects of exercise on pubertal progression and reproduction function in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;61:1150-54.
8. Johnston CL Jr, Slemenda CW. Determinants of peak bone mass. *Osteoporosis Int* 1993;3(Supl1):54-5.
9. Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescence. *Curr Opin Pediatr* 1993;5(4):467-73.
10. Rubin K, Schirduan U, Gendreau P, et al. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatric* 1993;123(6):863-70.
11. Rico H, Revilla M, Villa LF. Body composition and Tanner's stages: a study with dual-energy x-ray absorptiometry. *Metabolism* 1993;42(8):967-70.
12. Hintz RL. Abnormalities in growth, Chapter 3, in *Pediatric and Adolescent Gynecology*, San Filippo JS, Muran D, Lee PA & Dewhurst G Edit, WB Saunders, 1994, Philadelphia PA, USA.
13. Clark PA, Rogol AD. Growth hormones and sex steroids interaction at puberty *End Metab Clin NA* 1996;25(3):665-81.
14. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulations during adolescence *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-58.
15. McCormick DP, Ponder SW, Fawcett HD, et al. Spinal bone mineral density in 335 normal and obese children and adolescents: Evidence for ethnic and sex differences. *J Bone*

- Mineral Res 1991;6:507-12.
16. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982;69:1302-09.
  17. Maugars S, Berthelot JM, Lalanche S. Osteoporotic fractures revealing anorexia nervosa in five females. *Rev du Rhum (Engl Ed)* 1996;63(3):201-6.
  18. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, et al. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med*, 1984;311:1601-5.
  19. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
  20. WHO Technical Report Series 843: Assessment of fracture risks and its application to screening for post-menopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva, 1994.
  21. Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendation of the WHO Task Force for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;10:259-64.
  22. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, et al. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990;86:440-47.
  23. Siemers B, Chakmakjian Z, Gench B. Bone density patterns in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1996;19(2):179-86.
  24. Klibansky A, Biller BMK, Rosenthal DI, et al. Effects of prolactin and estrogen deficiency in amenorrheic bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:124-30.
  25. Hergensoeder AC. Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex-steroid-therapy in female adolescents and young adults. *J Ped* 1995;126(5):683-89.
  26. Ward A, Brown N, Treasure J. Persistent osteopenia after recovery from anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997;22(1):71-75.
  27. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers. *Eur J Endocrinol* 1998;139(3):276-83.
  28. Seeman E, Szukler GI, Formica C, et al. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992;7:1467-73.
  29. Pearce G, Bass S, Young N, et al. Does weight-bearing exercise protect against the effect of exercise-induced oligomenorrhea on bone density?. *Osteopor Int* 1996;6:448-52.
  30. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, et al. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:548-54.
  31. Lennkh C, deZwaan M, Bailer U, et al. Osteopenia in anorexia nervosa: specific mechanisms of bone loss. *J Psych Res* 1999;33(4):349-56.
  32. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, et al. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4489-96.
  33. Krieppe RE, Hicks DG, Rosier RM, et al. Preliminary findings on the effects of sex hormones on bone metabolism in anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 1993;14:319-24.
  34. Prior JC, Vigna YM, Schechter MF, et al. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990;323:1221-27.
  35. Prior JC, Vigna YM, Barr SI, et al. Ovulatory premenopausal women lose cancellous spinal bone: a five year prospective study. *Bone* 1996;18:261-67.
  36. Mundy GR, Shapiro JL, Baudelin HG, et al. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58:529-34.
  37. Whitfield JF. Leptin—A new member of the bone builders' club? *Medscape Women's Health J*. 2002;7(4):U4-U7 (disponible online en [www.medscape.com](http://www.medscape.com)).
  38. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185(4155):949-51.
  39. Blake GM, Fogelman I. Monitoring treatment for osteoporosis by using bone densitometry. *Semin Nucl Med* 2001;31:212-22.
  40. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporosis Int*. 2000;11:467-480.
  41. Biarnason NH, Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve months changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 2001;12:922-30.
  42. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict post-menopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14(9):1614-21.
  43. Stefanis N, Mackintosh C, Abraha HD, et al. Dissociation of bone turnover in anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem* 1998;35:709-16.
  44. Calero JA, Munoz MT, Argente J, et al. A variation in bone alkaline phosphatase levels that correlates positively with bone loss and normal levels of aminoterminal propeptide of collagen I in girls with anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 1999;285(1-2):121-29.
  45. Caillot-Augusseau A, Lafage-Proust MH, Margaillan P, et al. Weight gain reverses bone turnover and restores circadian variation of bone resorption in anorexic patients. *Clin Endocrinol* 2000;52(1):113-21.
  46. Maugars YM, Berthelot JM, Forestier R, et al. Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 1996;135(5):591-97.
  47. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018-26.
  48. Grinspoon S, Baum H, Lee K, et al. Effects of short-term recombinant human insulin-like factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3864-70.
  49. Wasnick RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:231-36.
  50. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biochemical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000;15:613-20.
  51. Emkey R, Reid I, Mulloy A, et al. Ten-year efficacy and safety of alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2002;17(suppl 1)S139. Abstract 1059.
  52. Marcus R, Wong M, Heath III H, Stock JL. Antiresorptive treatment of post-menopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fractures as an end-point. *End Rev* 2002;23:16-37.