

OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA. UNA REVISIÓN

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS.
A REVIEW

Clarissa Botello González, Oscar Cerrud Botacio

Estudiantes de XI Semestre de la Carrera de Doctor en Medicina de la Universidad de Panamá.

Asesor: Doctor Konstantinos Tserotas

Ginecólogo-Obstetra, Endocrinólogo

RESUMEN

La osteoporosis es un trastorno crónico común. El tipo de osteoporosis más frecuente es debido a la reducción en la producción de estrógeno que sigue a la menopausia. Las fracturas osteoporóticas, ocasionadas por el aumento de la fragilidad del hueso, se asocian a disminución de la calidad de vida, incapacidad física, mortalidad creciente y costos más altos del cuidado médico. La incidencia de fractura aumenta con la edad y es una gran preocupación en salud pública, por esta razón se deben diagnosticar y prevenir las complicaciones de la osteoporosis tempranamente.

En este artículo se revisa la epidemiología de esta "epidemia silenciosa", los avances en su fisiopatología, el papel de las hormonas sexuales, de la vitamina D y de la hormona paratiroidea en el metabolismo del hueso. Igualmente, será descrito el diagnóstico de la osteoporosis y las estrategias terapéuticas actuales de la misma.

Palabras Clave: Osteoporosis, posmenopausia, fractura, estrógenos, bifosfonatos

ABSTRACT

Osteoporosis is a common chronic disease. The most common type of osteoporosis is the one produced by a reduction in estrogen production that follows menopause. Osteoporotic fractures, caused by increased bone fragility, are associated with an impaired quality of life, physical disability, increasing mortality and higher health care costs. The incidence of fracture increases with advancing age and is a great concern for public health, this is why osteoporosis and its complications should be diagnosed and prevented earlier everyday.

This paper reviews the epidemiology of this entity, called the "silent epidemic" by some experts, new developments in its pathophysiology, role of sexual hormones, vitamin D and parathyroid hormone on bone metabolism; furthermore, the diagnosis of osteoporosis and its new therapeutical strategies.

Key Words: Osteoporosis, post menopause, fracture, estrogens, bisphosphonates

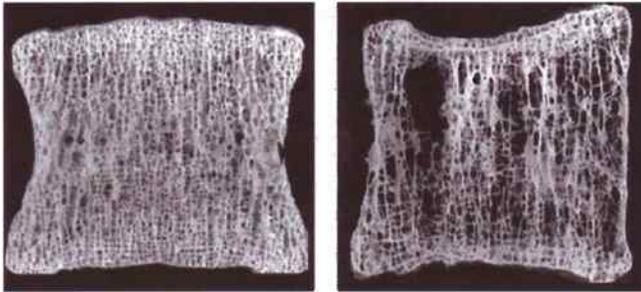
INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un padecimiento complejo, multifactorial y crónico del hueso, caracterizado por reducción de la masa ósea y alteración de la microarquitectura del hueso, lo cual lleva al aumento de la fragilidad ósea y consecuentemente, al incremento del riesgo de fractura¹. Las estadísticas publicadas son preocupantes, la probabilidad que una persona de 50 años desarrolle una fractura de cadera durante su vida es del 14 % para las mujeres y del 5 al 6 % para los varones, ambos de raza blanca; mientras que, para los afroamericanos, la probabilidad es de 6 % para las mujeres y 3 % para los hombres. Se estima que alrededor del mundo una de cada tres mujeres mayores de 50 años de edad, tienen osteoporosis.²

FISIOPATOLOGÍA

Se asume que las modificaciones en la masa ósea son secundarias a los cambios en el balance entre la resorción y formación óseas a lo largo de la vida. Durante la infancia y adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, lo que resulta en un aumento de la masa esquelética. Esta situación anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década de la vida, luego de la cual se inicia la pérdida progresiva de la misma, debido a que la resorción del hueso supera su formación.³

La osteoporosis es un trastorno esquelético que se caracteriza por la disminución de masa ósea y alteración de la microarquitectura del hueso¹ (figura 1). Los mecanismos de dicha alteración en la microarquitectura están relacionados con un incremento en el proceso de remodelado óseo,



Hueso Normal

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por la disminución de la masa ósea y desorganización de la microarquitectura del tejido óseo, teniendo como consecuencia el aumento de la fragilidad ósea.

Fuente: WHO. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis, 1998.

con la presencia de microfracturas, el desarrollo de perforaciones y la discontinuidad a lo largo de las trabéculas. Mientras que la disminución de la masa ósea, propia de la osteoporosis, puede deberse a un incremento en la resorción del hueso o a una disminución en la formación de éste, durante el proceso de remodelado. El papel de cada uno de estos factores por separado, es difícil de precisar, aunque se sabe que el incremento de la resorción con pérdida de la estructura ósea, es la de mayor impacto.^{3,4}

Además, factores nutricionales, especialmente los relacionados con la ingesta de calcio, factores ambientales y el ejercicio físico tienen un efecto importante sobre el pico de masa ósea, ya que se ha demostrado que el incremento en la ingesta de calcio y la actividad física durante la infancia y adolescencia tienen un efecto positivo sobre la masa ósea.⁵ Existen datos, que sugieren que la estructura y el remodelado óseo también pueden ser genéticamente determinados; estudios realizados en gemelos univitelinos han demostrado que los factores genéticos determinan entre el 40 y 80 % de la masa ósea.⁶

Las hormonas juegan un papel importante como mediadores bioquímicos de la patogénesis de la osteoporosis. La edad y la menopausia ocasionan una serie de cambios en la producción de distintas hormonas, entre las que están: aquellas que regulan el metabolismo del calcio, las hormonas sexuales y los factores de crecimiento.⁷

Elevaciones discretas de la hormona paratiroidea (PTH) o alteraciones en la función de la vitamina D pueden contribuir en la patogénesis de la osteoporosis. La disminución de la ingesta de calcio o vitamina D, así como la disminución de la exposición solar, pueden ocasionar cierto grado de hiperparatiroidismo secundario, que puede tener importancia en la pérdida de hueso relacionada a la vejez y las fracturas de cadera.⁸

El papel de los estrógenos es crucial en la fisiopatología de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La disminución de la actividad estrogénica genera una caída rápida de masa ósea, debido a un aumento de la resorción ósea. Esta pérdida de masa ósea tiene inicialmente una fase rápida que con el tiempo se hace más lenta.⁹ Existen evidencias del efecto de los estrógenos en la apoptosis de los osteoclastos y en la producción del factor transformador del crecimiento beta en los osteoblastos. Además, la deficiencia estrogénica promueve un aumento en la producción de prostaglandinas e interleucina 1, las cuales se considera que juegan un papel crucial en la formación de osteoclastos.¹⁰

Se ha demostrado que existe una correlación entre las concentraciones de estrógenos y la masa ósea, en adultos mayores del sexo masculino. De manera que, la deficiencia estrogénica tiene importancia crucial no sólo en las mujeres, pues recientemente se ha demostrado que en los hombres tiene aún más importancia que la misma testosterona, en la pérdida de masa ósea. Asimismo, se ha demostrado osteoporosis en hombres con deficiencia de aromatasa, la cual convierte la testosterona en estrógeno.¹¹

Otras hormonas como la progesterona se han relacionado con el proceso de remodelado óseo, pero existe poca evidencia al respecto. Asimismo las hormonas tiroideas, en pacientes con hipertiroidismo o pacientes tratados con exceso de esta hormona, desarrollan un cuadro de alto recambio óseo, pero no existe ninguna evidencia que involucre a ésta hormona en la fisiopatología de la osteoporosis.¹²

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Todo posible caso de osteoporosis debe ser sometido a anamnesis, exploración física y analítica básica, que excluya otra patología subyacente. El

diagnóstico de osteoporosis se establece con la realización de una densitometría ósea, el método utilizado como *gold standard* es la absorciometría radiológica de doble energía (figura 2), validado como predictor del riesgo de fractura.¹³ Sin embargo, existen muchos otros factores que se deben considerar a la hora de evaluar el riesgo de fractura, para así tener los fundamentos necesarios cuando se recomiende una densitometría ósea.¹⁴⁻¹⁶ La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una definición basada en la densidad mineral ósea (DMO), aceptando el diagnóstico de osteoporosis en los casos en que la DMO es $\leq 2,5$ desviaciones estándar inferior a la media encontrada en columna lumbar o en cuello de fémur de mujeres adultas, jóvenes y sanas. Este parámetro corresponde al *T-score* $\leq 2,5$, en los estudios de la DMO.¹⁷

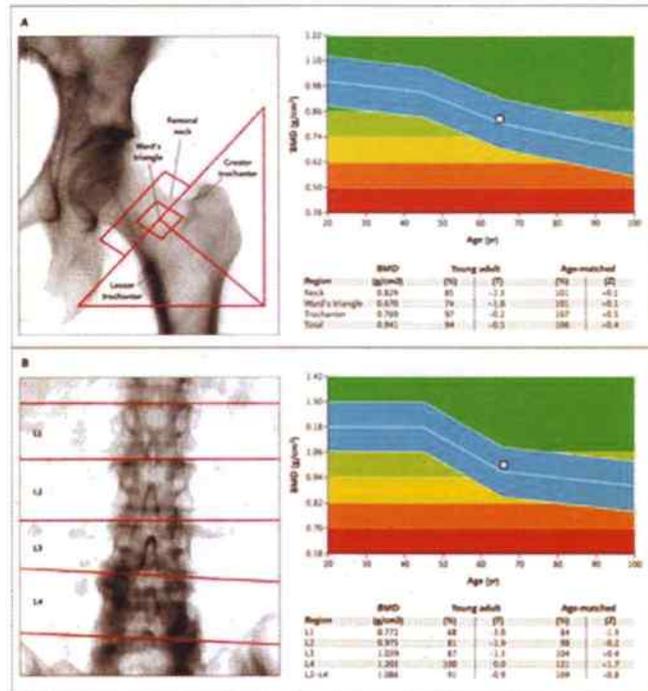
Otras técnicas de medición de la DMO, como ultrasonidos, tomografía computarizada o radiología digitalizada han obtenido valores predictivos similares de riesgo de fractura, si bien su uso está más limitado por razones técnicas, por menor reproducibilidad o por menor experiencia clínica.^{17,18}

Los otros factores que debemos considerar a la hora de evaluar a una paciente son los siguientes:^{19,20}

- El riesgo de fractura se incrementa en 1.5 a 3 veces más en mujeres blancas posmenopáusicas por cada descenso de 1.0 en el *T score*.
- El riesgo relativo aumenta de 2 a 3 veces más por cada década de vida luego de los 50 años.
- El riesgo relativo aumenta de 1.2 a 2 veces más en pacientes que tengan familiares en primer grado de consanguinidad con historia de fractura, en pacientes que tenga un peso menor de 57kg o en pacientes que tengan historia de tabaquismo.
- La historia de fractura por fragilidad aumenta, en un factor de 8, el riesgo de fractura futura, independientemente de la densidad ósea.

La confirmación diagnóstica se establecerá por la presencia de fracturas o, en su ausencia, por técnicas densitométricas. No se recomienda el tamizaje

Figura 2. Absorciometría radiológica de doble energía de la cadera y columna vertebral de una mujer posmenopáusicas de 66 años de edad.



Fuente: Raisz L. G. Screening for Osteoporosis. N Engl J Med 2005; 353:164-171, Jul 14, 2005

poblacional por no estar demostrada su relación coste-efectividad positiva.²⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas consiste en medidas farmacológicas y no farmacológicas.²¹

• TERAPIA NO FARMACOLÓGICA:

La terapia no farmacológica incluye cambios en la dieta, realización de ejercicio físico y abandono del consumo de tabaco y cafeína.

Dieta

Una dieta óptima incluye una adecuada ingesta de calorías (para evitar mal nutrición), de calcio y vitamina D.

El calcio es un tratamiento coadyuvante para todas las mujeres con osteoporosis establecida y debe ser parte de cualquier estrategia preventiva para disminuir la pérdida de masa ósea. El consumo de calcio reduce el hiperparatiroidismo asociado a la edad avanzada y puede aumentar la mineralización

del hueso recién formado. Un meta análisis reciente de 15 ensayos que incluían a mujeres sanas y mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con calcio, demostró un aumento de casi el 2 % en la DMO de la columna vertebral después de dos años de tratamiento, aunque el riesgo de fractura vertebral y no vertebral no fue reducido a un nivel estadísticamente significativo.²² Un consumo total de calcio de 1 200 a 1 500 miligramos por día (mediante dieta, suplementos, o ambos) se recomienda para todas las mujeres posmenopáusicas.²³ Después de tres años de tratamiento con calcio (1 200 miligramos) y vitamina D (20 µg/mL (800 U)), la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en pacientes mayores, es más baja que en los pacientes que no recibieron tal tratamiento y una ventaja significativa fue considerada después de los 18 meses.²⁴ Un adecuado aporte de calcio reduce la pérdida de masa ósea en adultos.²⁵ La terapia de la vitamina D puede tener ventajas adicionales para los pacientes mayores de 65 años, porque aumenta la fuerza muscular, lo cual puede reducir el número de caídas y posiblemente de fracturas.²⁶

Ejercicio

Se ha demostrado que la práctica regular de ejercicio en mujeres posmenopáusicas incrementa la masa ósea y disminuye el riesgo de fracturas de cadera. Caminar 30 minutos diarios parece suficiente.^{27, 28}

Consumo de tabaco

Se recomienda el abandono del consumo de tabaco, ya que acelera la pérdida de masa ósea.²⁹

Consumo de cafeína

El consumo de cafeína es un factor de riesgo para osteoporosis.³⁰ La ingesta de tres o más tazas de café por día, por más de diez años, está asociada a disminución de densidad ósea, a pérdida del 0,5 % del calcio total del cuerpo y a dos veces más riesgo de fractura de cadera. Hay evidencias de que todo esto puede ser reducido, e incluso eliminado, con una adecuada ingesta de calcio y el cese de consumo de cafeína.³¹

• TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las medidas comentadas anteriormente deberían ser aplicadas de manera universal en mujeres

posmenopáusicas, para reducir la pérdida de masa ósea. Las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con alto riesgo de desarrollarla deben ser tratadas, además, con medidas farmacológicas.

Actualmente, existen tres categorías de fármacos antiosteoporóticos: anticatabólicos, que actúan frenando la resorción ósea; anabólicos, cuya acción principal se produce estimulando la osteoformación, y de acción mixta, con propiedades anticatabólicas y anabólicas

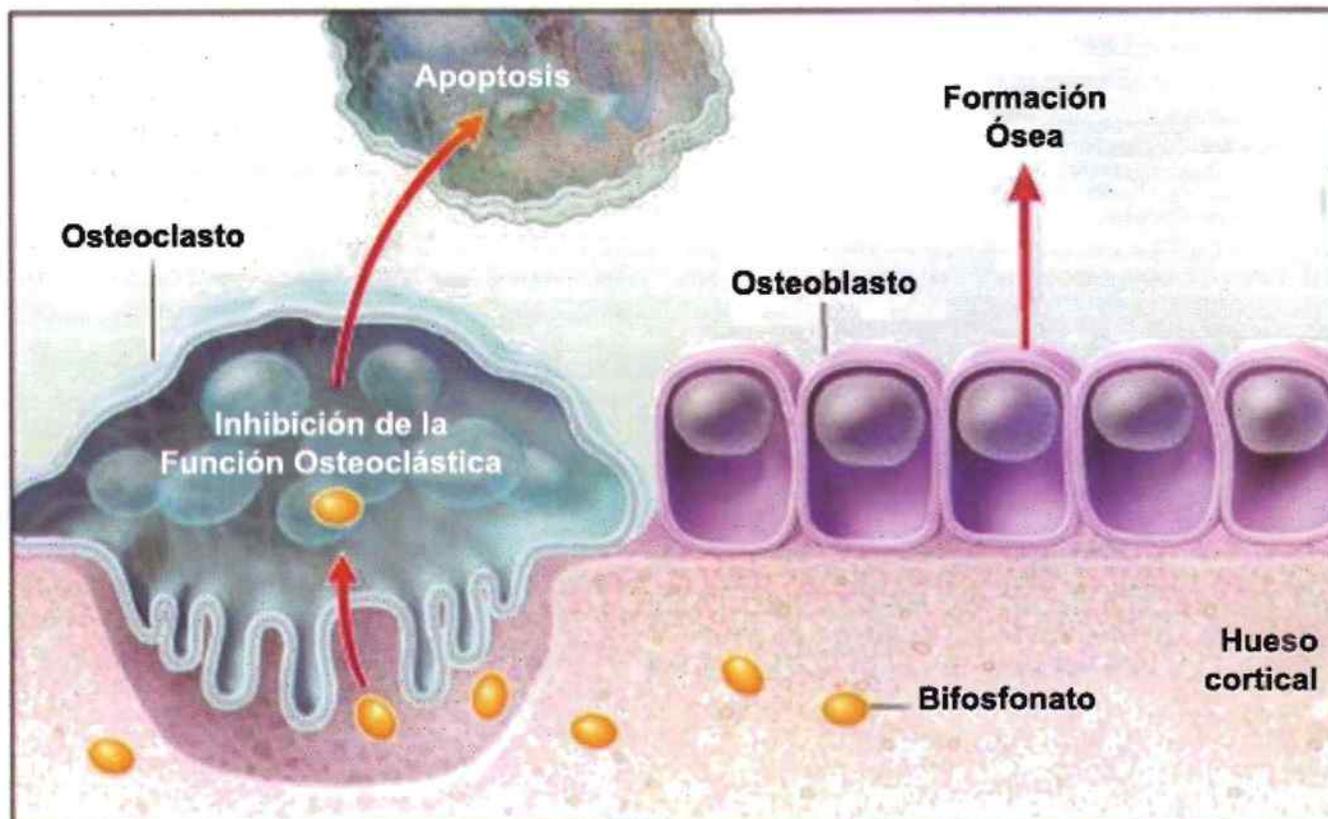
ANTICATABÓLICOS O ANTIRESORTIVOS:

1. Bifosfonatos

Estos agentes antiresortivos reducen la pérdida ósea al inducir la apoptosis de los osteoclastos e inhibir la tasa de resorción ósea (figura 3). Esto desplaza el balance a favor de la formación y del incremento de la masa ósea.³² Los bifosfonatos tienen una alta afinidad por la hidroxiapatita, propiedad que les confiere tropismo óseo y pocos efectos en otros sistemas del organismo.^{33,34} La vida media en plasma de los bifosfonatos es muy corta, pero la de los bifosfonatos depositados en hueso es aproximadamente de 10 años, y podría ser aún mayor.³⁴ Administrados diariamente han demostrado en estudios clínicos una gran eficacia para evitar fracturas y la capacidad para incrementar la DMO de la columna y cadera; además, los bifosfonatos son los únicos agentes antiresortivos, que a través de un meta análisis, han demostrado una reducción significativa en el riesgo de fractura no vertebral.³⁵ Los bifosfonatos orales son el tratamiento de primera línea en la osteoporosis posmenopáusica^{35,36}; sin embargo, en la práctica clínica los beneficios terapéuticos son comprometidos con frecuencia, debido a la baja adherencia de las pacientes hacia el medicamento prescrito diariamente.^{37,38} Lo cual podría solucionarse, con la dosis semanal de alendronato (70 mg), que ha demostrado un efecto parecido a la dosis diaria del mismo.³⁹

En un subanálisis del estudio IMPACT, con una base de datos de 2 302 mujeres con osteoporosis posmenopáusica prescritas con risendronato, se encontró que las pacientes con un escaso apego terapéutico tenían insuficiente supresión de la resorción ósea.⁴⁰

Figura 3. Mecanismo de acción de los bifosfonatos actualmente propuesto.



Fuente: Bisphosphonates and osteoporosis. NEJM 2002; 346:642, Feb 28, 2002

La tolerancia influye en el tratamiento actual con bifosfonatos. La mayoría de los estudios con bases clínicas que investigan el apego a los actuales bifosfonatos, han encontrado que los eventos adversos, particularmente en el tracto gastrointestinal superior, como la erosión esofágica, son la causa principal de interrupción prematura del tratamiento.⁴¹⁻⁴⁴ La dificultad en alcanzar el efecto óptimo de bifosfonatos orales debido a su biodisponibilidad baja y a los efectos secundarios gastrointestinales puede ser superada con una dosis mensual del aminobifosfonato más potente, el ácido ibandronico, cuya factibilidad está siendo estudiada. El estudio prospectivo MOBILE demostró que la dosis mensual de 150 mg de ibandronato tiene una eficacia superior que la dosis diaria oral, la cual ha demostrado una eficacia significativa antifractura, en relación con lo observado con los bifosfonatos nitrogenados actuales;^{45,46} y además, indicó que tiene un favorable perfil de tolerabilidad.⁴⁷ Igualmente, un informe reciente mostró un aumento constante en la DMO de las vértebras lumbares y la cadera

después de dos dosis por año o de una sola dosis anual del ácido zolendronico, el bifosfonato actual más potente, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.⁴⁸ Los resultados son prometedores y permitirían el tratamiento de las pacientes que lo ameriten.

2. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, como el raloxifeno, inhiben la resorción del hueso de igual forma que los estrógenos.⁴⁹ El raloxifeno aumenta levemente la DMO espinal y disminuye el riesgo de fractura vertebral en el 40 % de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, pero no tiene ningún efecto en el riesgo de fractura no vertebral.⁵⁰ Además, se han visto otros efectos beneficiosos; tales como, una disminución significativa (del 72%) de casos nuevos de cáncer de mama.⁵¹ Se requieren más estudios para comprobar su perfil de seguridad asociado a riesgo cardiovascular.

3. Terapia hormonal sustitutiva

La terapia hormonal sustitutiva hasta épocas recientes era considerada una terapia de primera línea para la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas. Sin embargo, los datos derivados del estudio Women's Health Initiative muestran que el tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos, no sólo no reduce el riesgo de enfermedad coronaria sino que además aumenta el riesgo de cáncer de mama, ictus y eventos tromboembólicos venosos.⁵² No obstante, en la práctica clínica, continúa siendo de utilidad terapéutica, especialmente, en pacientes perimenopáusicas.

4. Calcitonina

Es un péptido endógeno que inhibe parcialmente la actividad del osteoclasto. La calcitonina intranasal y la subcutánea fueron aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. Aunque se demostró en un estudio aleatorizado que el tratamiento de mujeres osteoporóticas con calcitonina nasal, en una dosis de 200 U por día, reduce la incidencia de fractura vertebral, sin disminuir la no vertebral, los errores metodológicos en este estudio han limitado el entusiasmo por el uso de este agente.⁵³ En estudios controlados con placebo, la calcitonina nasal ha reducido el dolor asociado a fracturas de la columna vertebral, aunque ahora se considera preferible tratar osteoporosis con agentes más potentes y manejar el dolor por separado.⁵⁴

ANABÓLICOS U OSTEOFORMADORES:

Hormona Paratiroidea

En el 2002, la PTH sintética (teriparatide) fue el primer agente anabólico aprobado por la Asociación de alimentos y drogas (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. A diferencia de los agentes anti-resortivos, la PTH estimula el remodelado óseo aumentando la formación de hueso nuevo. En un estudio randomizado de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa, se administraron 20 µg/día de PTH, vía subcutánea, durante 18 meses, lo cual aumentó grandemente la DMO y se redujeron las fracturas vertebrales y las no vertebrales en más del 50 % de las pacientes.⁵⁵

ACCIÓN MIXTA:

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es un agente oral activo que estimula la formación de tejido óseo nuevo y disminuye la resorción del hueso, como se ha demostrado *in vitro* y en experimentos en animales.⁵⁶⁻⁵⁸ El ranelato de estroncio previene la pérdida ósea en ratas ooforectomizadas, aumenta la masa ósea en animales osteopénicos, y aumenta la fuerza del hueso en animales normales.⁵⁶ Hasta la fecha, ningún efecto deletéreo ha sido reportado sobre la mineralización primaria o secundaria del hueso en animales de laboratorio⁵⁹ o en humanos.⁶⁰ Los resultados de un estudio controlado con placebo de dos años, fase dos, dosis-respuesta, que incluía a 353 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis sugirieron que la ingesta de dos gramos al día de ranelato de estroncio oral redujo la incidencia de fracturas vertebrales durante el segundo año de tratamiento y aumentó simultáneamente la DMO.⁶⁰ En otro estudio, en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el ranelato de estroncio redujo el riesgo de fractura vertebral en un 40 %.⁶¹ Esta droga fue aprobada recientemente por la Agencia Europea del Medicamento, pero en el momento en que se escribe el presente artículo, no está aprobada por la FDA.

CONCLUSIONES

- La osteoporosis tiene graves repercusiones en la salud de la mujer y es una de las principales causas de morbimortalidad femenina en la actualidad, por lo que la prevención, la identificación precoz de los cambios óseos y la instauración oportuna de las medidas terapéuticas son aspectos fundamentales en la práctica clínica.
- Existen factores de riesgo que se deben considerar a la hora de evaluar a todo posible caso de osteoporosis, como son: el sedentarismo, edad de la paciente, fracturas previas y niveles indetectables de estradiol.
- La prueba diagnóstica gold standard es la densitometría ósea y la OMS ha propuesto que en los casos donde exista una DMO igual o menor a 2.5, es diagnóstico de osteoporosis.

- La osteoporosis podría prevenirse desde temprana edad con las medidas no farmacológicas, realizando adecuaciones a la dieta de las pacientes y a su estilo de vida.
- La terapia farmacológica está dividida en tres categorías: anticatabólicos, anabólicos y de acción mixta.
- Los bifosfonatos son considerados el tratamiento de elección; sin embargo, las pacientes llegan a mostrar una baja adherencia al tratamiento oral debido a efectos adversos gastrointestinales, disminuyendo los beneficios terapéuticos del mismo, por lo que es recomendado el uso de dosificaciones menos frecuentes, como las semanales o mensuales.
- El raloxifeno es el medicamento de elección en la prevención de fracturas vertebrales de pacientes con osteoporosis.
- La terapia hormonal sustitutiva aumenta el riesgo de cáncer de mama, ictus y enfermedad cardiovascular; sin embargo, por sus efectos benéficos sobre el hueso, ésta podría considerarse en el tratamiento de pacientes premenopáusicas. No obstante, a largo plazo debemos pensar en medidas menos riesgosas.

REFERENCIAS

1. International Osteoporosis Foundation 2000. Annual Report. http://www.osteofound.org/iof/pdf/report_2000.pdf
2. 114ª reunión del CONSEJO EJECUTIVO, Organización Mundial de la Salud. 15 de abril de 2004
3. Seeman, Ego, Delmas, PierreD. Bone Quality-The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *N Engl J Med* 2006 354: 2250-2261
4. Lawrence G, Raisz MD, Gideon A, Roldan. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 15-24.
5. Taylor BC, Schreiner PJ, Stone KL. Long-term prediction of incident hip fracture risk in elderly white women: study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1479-1486.
6. Ralston SH. The genetics of osteoporosis. *QJM* 1997; 90: 247,251.
7. Cummings SR, Browner WS, Bauer D. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339:733-739
8. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343: 1863-1875.
9. Riggs BL, Sundeeep K, Melton III J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
10. Hughes DE, Dai I, Tiffée JC. Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF. *Nat Med* 1996; 2: 1132-1136
11. Amin S, Zhang Y, Sawin CT, Evans SR, Hannan MT, Kiel DP, et al. Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. *Ann Int Med* 2000 133: 951-963.
12. Slemenda C, Longscope C, Peacock M. Sex steroids, bone mass and bone loss. *J Clin Invest* 1996; 97:14-18.
13. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral – SEIOMM. Osteoporosis Postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. 2002
14. Gimeno EJ, Muñoz-Torres M, Escobar-Jimenez F. Identification of metabolic bone disease in patients with endogenous hyperthyroidism. Role of biological markers of bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 1997 ; 61: 370-376.
15. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
16. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
17. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000 March 27-29;17(1): 1-36.
18. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, et al. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2000; 13:523-526.
19. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B., et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-589.
20. Raisz, Lawrence G. Screening for Osteoporosis *N Engl J Med* 2005; 353: 164-171.
21. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. National Institute of Health (NIH) Consensus Development Panel on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-795.
22. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD, Tugwell P et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23:552-559.
23. Office of the Surgeon General. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, Md.: Department of Health and Human Services, 2004:436.
24. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation

- on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18:343-51.
25. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'connor MK, Kumar R, Melton LJ. Long-Term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 168-174.
 26. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.
 27. Gregg EW, Cauley JA, Seely DG, Ensrud KE, Bauer DC. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. *Ann Int Med* 1998; 129: 81-88.
 28. Kelley GA, Kelley KS. Efficacy of resistance exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Womens Health (Larchmt)* 2004;13:293-300.
 29. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2000; 15(4):710-20.
 30. Alleyne M, Correa R, Gómez LA, Montalván A, Pérez R, Rubin J, et al. Factores de riesgo asociados a osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Revista Médico Científica* 2005; 18 (1): 13-17.
 31. Harris SS. Effects of caffeine consumption on hip fracture, bone density and calcium retention. In *Nutritional Aspects of Osteoporosis* (ed. B Dawson-Hughes, RP Heaney). SA Publication. New York: Springer Verlag, 1998.
 32. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 2643-2658.
 33. Hirabayashi, H.; Takahashi, T.; Fujisaki, J.; Masunaga, T.; Sato, S.; Hiroi, J.; Tokunaga, Y.; Kimura, S.; Hata, T.; *J. Controlled Release* 2001; 70: 183.
 34. Fleisch H. *Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient*. 4th edition. Academic Press. California, 2000; p 27-66.
 35. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
 36. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
 37. Cramer J, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1453-60.
 38. Recker RR, Gallagher R, McCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 856-61.
 39. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
 40. Eastell R, Garnero P, Vrijens B, et al. Influence of patient compliance with risendronate therapy on bone turnover marker and bone mineral density response: the IMPACT study. *Calcif Tissue Int* 2003; 72 (Abstract p. 297).
 41. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risendronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259-62
 42. Lombas C, Hakim C, Zanchetta JR. Compliance with alendronate treatment in an osteoporosis clinic. *J Bone Miner Res* 2001; 15:S529 (Abstract M406).
 43. Segal E, Tamir A, Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens. *Isr Med Assoc J* 2003; 5:859-62.
 44. Turbi C, Herrero-Beaumont G, Acebes JC, Torrijos A, Grana J, Miguelez R, et al. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther* 2004; 26: 245-56.
 45. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis Int* 2000; 11:83-91
 46. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group JAMA* 1999; 282: 1344-52.
 47. Reginster J Y, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan J J, Silverman S L et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE (Monthly Oral Ibandronate In LadiEs) study. *Ann Rheum Dis*. In press.
 48. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.
 49. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-629. [Erratum, *N Engl J Med* 2003;348:1192.]
 50. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-645. [Erratum, *JAMA* 1999;282:2124.]