

## Conducta terapéutica actual para la osteoporosis en la mujer y el hombre

Arturo Zárate,\* Lourdes Basurto,\* Marcelino Hernández,\* Renata Saucedo\*

*Los datos no existen por sí mismos, solamente su interpretación.*

FRIEDRICH NIETZSCHE (1844-1900)

### RESUMEN

La osteoporosis implica el riesgo de fractura ósea; en consecuencia, el objetivo primario es prevenir estas lesiones. El tratamiento busca impedir o detener la pérdida de masa ósea, conservar la resistencia del hueso y eliminar riesgos que provoquen fracturas. Es importante considerar las recomendaciones no farmacológicas, seguir la dieta adecuada y rica en calcio, practicar actividad física y recurrir a los medicamentos sólo cuando sea necesario. La osteoporosis tiene prevalencia particularmente alta en mujeres después de la menopausia y con edad avanzada, que es cuando se produce la mayor parte de las fracturas tanto en columna vertebral como en cadera, lo que se vincula con alta morbilidad y mortalidad. El hombre padece osteoporosis con menor frecuencia, casi siempre como efecto secundario al uso de medicamentos o por inmovilización prolongada. La farmacoterapia incluye productos que ejercen acción antirresorciva o anabólica en el tejido óseo; pero la falla principal del tratamiento es la dificultad para lograr adherencia y continuidad, lo que es ocasionado por el elevado costo de los medicamentos y la escasa información que se da al paciente, quien generalmente no muestra síntomas graves, sobre la necesidad de que el tratamiento sea a largo plazo.

**Palabras clave:** osteoporosis, bisfosfonatos, raloxifeno, estrógenos, parathormona, densitometría ósea.

### ABSTRACT

It is now generally accepted that the primary goal of osteoporosis management is to prevent fractures, which is accomplished by stopping bone loss and improving bone strength. Elderly postmenopausal women show a high prevalence of osteoporosis which in turn increases the risk of fracture. Men suffer of osteoporosis when either cortisone therapy is used or long periods of immobility. Antiresorptive drugs and bone anabolic are the two types for pharmacologic treatment; calcium and vitamin D should be considered adjuvant therapy for all individuals. Choice of treatment depends of age, the presence of fractures, and the degree of bone mineral density measured at the spine and hip. The main inconvenient for the adherence of treatment is the high cost of the medicaments as well as the poor information given to the patients. Probably one of the single most important factor for administering therapy for a condition that is largely asymptomatic is the patients compliance with the regimen that has been selected.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, raloxifene, parathyroid hormone, estrogens, bone mineral densitometry.

**L**a osteoporosis es una enfermedad sistémica que se distingue por deterioro de la calidad del hueso; al afectar la resistencia, constituye riesgo de fractura, particularmente en la columna vertebral y cadera. La resistencia del hueso depende de su calidad y densidad mineral, y esta última sólo se puede estimar en la práctica clínica. No

se ha establecido cuándo debe iniciarse el tratamiento, ya que la densidad ósea sólo se refiere a la cantidad de hueso mineralizado y es uno de los varios factores que determinan la calidad del hueso y en consecuencia su resistencia, que se relaciona directamente con el riesgo de fractura.<sup>1-2</sup> No existen signos que anuncien osteoporosis, así que la primera manifestación puede ser una fractura. Todas las fracturas no vertebrales son consecuencia de caída, lo que no sucede con las vertebrales.<sup>3</sup>

La osteoporosis puede ser primaria o secundaria. La primaria se produce por envejecimiento; la secundaria surge por el uso de ciertos medicamentos (cuadro 1) y como complicación de otras enfermedades (cuadro 2). Se estima que casi 15% de las mujeres de 50 años tiene osteoporosis y 40% puede padecer osteopenia;

\* Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS. Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas. Tel.: 5588-7521.

E-mail: zaratre@att.net.mx

Recibido: enero, 2007. Aceptado: abril, 2007.

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

**Cuadro 1.** Medicamentos que pueden ocasionar osteoporosis

Tradicionales	Nuevos
Glucocorticoides	Medroxiprogesterona
Anticonvulsivos	Agentes citotóxicos
Anticoagulantes	Ciclosporina
Medicación tiroidea	Inhibidores de la aromatasa
	Análogos de la GnRH

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

**Cuadro 2.** Enfermedades que ocasionan osteoporosis

Artritis reumatoide	Mieloma múltiple
Síndrome de Cushing	Diabetes tipo 1
Hiperparatiroidismo	Osteogénesis
Gastrectomía	Linfoma y leucemia
Nefropatía crónica	Cirrosis hepática

además, en mujeres mayores de 50 años existe riesgo cercano a 40% de sufrir fracturas por osteoporosis. La mayor ocurrencia de estas lesiones sucede después de los 70 años,<sup>4</sup> aunque debe considerarse que las fracturas pueden deberse a causas ajenas a la osteoporosis, como el caso de las caídas traumáticas. En otras palabras, no debe confundirse el riesgo de fractura por osteoporosis detectada mediante densitometría ósea (BMD, del inglés *bone mass density*) con otros riesgos no relacionados con la mineralización del esqueleto. Sin embargo, la regla es que toda mujer posmenopáusica debe evaluarse por el riesgo de padecer osteoporosis y sufrir fracturas.

## DIAGNÓSTICO

La BMD sólo informa del grado de mineralización sin implicar la calidad total del hueso, pero en la actualidad es el método general para identificar a la osteoporosis. El diagnóstico se basa en la densitometría ósea que se realiza con aparato de absorciometría de rayos X de doble energía, ya que aún no existen instrumentos para estimar la fortaleza y calidad del hueso de manera integral. Existe la escala denominada T, que expresa la desviación estándar de la cifra media obtenida en un grupo de mujeres jóvenes escandinavas. Se acepta que la cifra igual o mayor a -2.5 de desviación estándar establece el diagnóstico de osteoporosis; el valor

entre -1 y -2.5 indica osteopenia. Existen otros instrumentos como el ultrasonido, pero es impreciso y tiene variaciones entre 30 y 40%, por lo que es inaceptable en clínica. En el hombre, el diagnóstico de osteoporosis utiliza la misma escala T, por lo que la limitación es obvia.

Es conveniente obtener la BMD en toda mujer mayor de 65 años o en casos de existir antecedentes familiares o personales de fractura, delgadez, tabaquismo y uso de medicamentos (cuadro 1), independientemente de la edad. La BMD sólo revela cambios en períodos largos, no menores de uno a tres años, por lo que no se utiliza para valorar la reacción al tratamiento. Existen marcadores bioquímicos de la restructuración ósea,<sup>5</sup> pero sin valor diagnóstico para la osteoporosis y sólo se utilizan, con limitaciones, en pacientes que ya reciben algún medicamento (figura 1).

## Marcadores bioquímicos

### Neoformación

#### Sangre:

- Osteocalcina
- Fosfatasa alcalina
- Procolágeno I

### Resorción

#### Sangre:

- Fosfatasa ácida
- Piridinolina libre
- Telopeptido I

#### Orina:

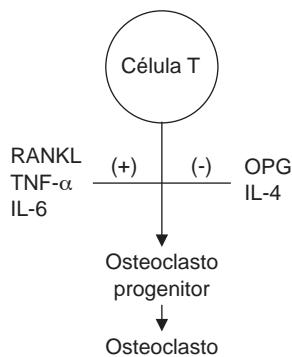
- Hidroxiprolina
- Calcio
- Piridinolina

**Figura 1.** Los marcadores bioquímicos ofrecen información acerca del equilibrio fisiológico del hueso, y estiman el grado de destrucción y la formación de nuevo tejido, tanto mineral como proteico. Se utilizan para evaluar la efectividad del tratamiento.

## BASE DEL TRATAMIENTO

Algunos conceptos fisiológicos relacionados con los huesos son útiles para entender la base del tratamiento. La restructuración del esqueleto resulta de equilibrio entre la resorción ósea y la formación de nuevo hueso. Los osteoclastos promueven la resorción al producir ácido y enzimas que disuelven el hueso mineralizado y las proteínas vecinales. Los osteoblastos inducen la formación de matriz proteica (colágeno), que de inmediato se mineraliza. Se han encontrado nuevas vías metabólicas que participan en la restructuración ósea y determinan la interacción

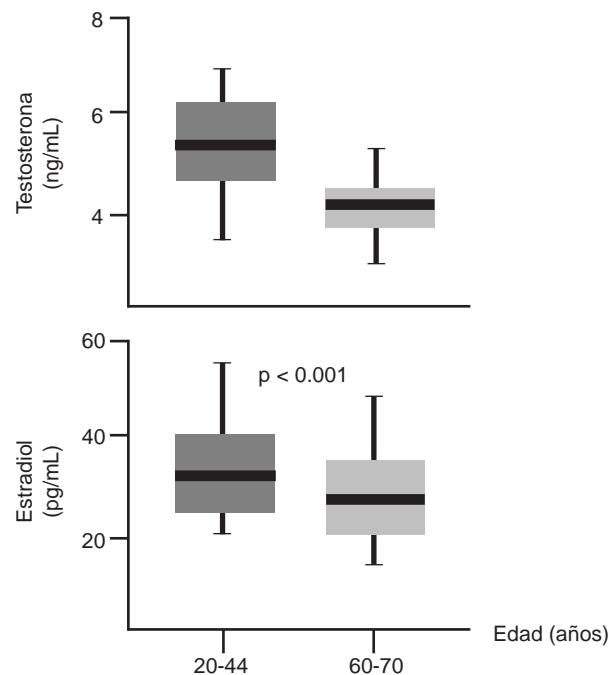
de los osteoblastos y osteoclastos mediante el activador del receptor nuclear del factor κ-B (denominado con las siglas del inglés RANK) y la contraparte osteoprotegerina (del inglés OPG). Existe comunicación intracelular permanente entre osteoblastos y osteoclastos mediante un trío de mensajeros de naturaleza citosina: RANK, ligando de RANK y osteoprotegerina (figura 2). Este sistema metabólico



**Figura 2.** El activador del receptor del factor nuclear κB (RANK) y su ligando (RANKL) constituyen un sistema regulador de la osteoclastogénesis. El RANKL se localiza en la superficie del osteoblasto y al establecer contacto con el RANK del precursor del osteoclasto, promueve su diferenciación. La osteoprotegerina (OPG) puede unirse y neutralizar al RANKL, retrasando la maduración del osteoclasto.

funcional se estudia con el fin de hallar posibilidades terapéuticas para la osteoporosis.<sup>6</sup> El desequilibrio en la regeneración ósea conduce a la osteoporosis; en la posmenopausia hay pérdida de hueso como resultado del decremento en los estrógenos circulantes que se encargan de inhibir la resorción. La prevención de fracturas es la parte importante de su tratamiento y se logra retrasando o deteniendo la pérdida de hueso, manteniendo la fortaleza ósea y evitando situaciones que favorezcan fracturas.<sup>7</sup> En el hombre, los estrógenos circulantes también intervienen de manera importante en la constitución del hueso (figura 3), pero aún no se ha determinado la participación de los andrógenos, aunque se cree que pueden participar mediante la aromatización periférica de la testosterona para convertirse en estradiol.

El primer propósito en el tratamiento de la osteoporosis es utilizar medidas no farmacológicas, como conseguir el peso corporal adecuado mediante la alimentación correcta, tomar complementos de calcio y



**Figura 3.** Concentraciones séricas de testosterona y estradiol en hombres de dos grupos de edad. En la gráfica se muestran las medianas de testosterona y estradiol. Se observa reducción significativa de ambas hormonas en el grupo de mayor edad (modificado de Saucedo et al.<sup>27</sup>).

vitamina D, practicar la actividad física regular, evitar el tabaquismo y, de manera capital, evitar golpes y caídas.<sup>8</sup> Los medicamentos deben prescribirse a toda mujer posmenopáusica con antecedentes de fractura vertebral o prueba de osteoporosis por BMD.<sup>9</sup> Todavía se discute la conveniencia de administrar fármacos preventivos a personas con cifras correspondientes a osteopenia.

Los medicamentos que se prescriben para tratar la osteoporosis se dividen en dos grupos según su efecto predominante sobre el hueso: 1) inhibidores de la resorción, y 2) neoformadores óseos. La eficacia del tratamiento se determina por el porcentaje de prevención de fracturas vertebrales o de otro sitio, mientras que la BMD sólo se considera complementaria.

#### Inhibidores de la resorción

##### Estrógenos

Ejercen acción decisiva en el esqueleto, desde la infancia hasta la senectud, y regulan la regeneración ósea.

En particular, el estradiol inhibe la resorción y por ello en la menopausia, al reducirse la concentración de estrógenos, se pierde anualmente cerca de 2% de la masa ósea, lo que puede generar osteoporosis. El uso de estrógenos busca sobre todo aliviar los síntomas climáticos, y de manera colateral previene la osteoporosis y reduce en 30% el riesgo de fractura de cadera.<sup>10</sup> Los estrógenos no se usan para tratar la osteoporosis ya establecida, pero la pueden prevenir. La medicación con estrógenos es variada en cuanto a componentes, vía de administración y dosis; por ello, la eficacia e inocuidad también varían.<sup>10-11</sup>

#### *Moduladores selectivos del receptor de estrógenos*

Se les conoce como SERMs (siglas inglesas para *Selective Estrogen Receptor Modulators*), por su acción de tipo estrógeno en algunos tejidos y antiestrógeno en otros. El primero que se administró fue el tamoxifeno, como auxiliar en el tratamiento del cáncer de mama, pero adicionalmente mostró efecto antirresorcivo óseo. Sin embargo, tiene el inconveniente de producir hiperplasia del endometrio y trombosis venosa periférica.<sup>12</sup> Después se usó el raloxifeno, que tiene mayor efecto sobre el hueso (antirresorcivo) y la mama (antiestrógeno), pero mínimo sobre el endometrio y el aparato cardiovascular, por lo cual se aceptó en el tratamiento de osteoporosis pues reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.<sup>13</sup> Tiene el inconveniente de acentuar los síntomas climáticos (bochornos, disomnía, disforia y dispareunia). El raloxifeno se administra diariamente por vía oral y se puede usar a largo plazo, aunque no se ha establecido su efecto preventivo sobre el cáncer de mama.<sup>13</sup>

#### *Tibolona*

Es un corticosteroide sintético formado a partir de la progestina. Tiene efectos específicos según el tejido donde actúe; se metaboliza y puede originar tres compuestos diferentes con actividad estrogénica, androgénica o progestacional.<sup>14</sup> Es ampliamente eficaz en el tratamiento de los síntomas climáticos, pero tiene mínimo efecto sobre la mama y el endometrio, lo cual le confiere cierto grado de inocuidad. Además del efecto benéfico antirresorcivo óseo, puede normalizar las concentraciones circulantes de lipoproteínas sin ocasionar episodios tromboembólicos venosos de

manera importante. Es bien tolerado y se administra en forma de tabletas para uso diario durante la posmenopausia temprana.<sup>15</sup>

#### *Bisfosfonatos*

Alendronato y risedronato son los más conocidos y poseen efectiva y sostenida potencia antirresorciva (inhiben a los osteoclastos) que se mantiene aun después de suspender la administración. No modifican la microarquitectura o matriz ósea ni inducen la formación de hueso nuevo, pero se les considera la primera opción para tratar la osteoporosis. Sólo tienen efecto sobre el hueso y no en otros tejidos.<sup>16</sup> Existen presentaciones comerciales para uso diario (alendronato), semanal (risedronato) y mensual (ibandronato), por lo cual se puede lograr mayor aceptación, tolerancia y continuidad en el paciente. Los efectos indeseables son mínimos e incluyen molestias del tubo digestivo alto; el inconveniente es la necesidad de ingerirlos en ayuno y mantenerse en posición erecta durante media hora. Los bisfosfonatos tienen efecto antirresorcivo que se mantiene aun tras descontinuarlos, por lo que tendrían el riesgo de producir huesos más frágiles, ya que no se forma nuevo hueso.<sup>16,17</sup> Esto es contrario al efecto óseo del tratamiento con estrógenos, que característicamente desaparece al suspenderlos.

#### *Calcio y vitamina D*

La administración complementaria de comprimidos de calcio es costumbre generalizada porque reduce la resorción de hueso, sobre todo en pacientes de edad avanzada; sin embargo, no es suficiente para el tratamiento de la osteoporosis.<sup>18</sup> El efecto del complemento de calcio se relaciona con factores geográficos y climatológicos por la diferente exposición a los rayos solares y, en consecuencia, la formación de vitamina D; por ello se debe considerar el consumo de esta vitamina, pues algunos estudios muestran que la administración adecuada de vitamina D podría reducir en 20% las fracturas no vertebrales en la población abierta.<sup>19</sup>

Un análogo sintético de la vitamina D es el calcitriol (vitamina D3), que se ha usado ampliamente en el tratamiento del hipoparatiroidismo para mejorar la absorción intestinal de calcio y, secundariamente, regular la mineralización del hueso. Con este antecedente, se supuso que el calcitriol podría ser útil como

análogo potente de la vitamina D para el tratamiento de la osteoporosis; pero no mostró mayor eficacia que la administración de la vitamina tradicional. Además, puede ocasionar hipercalcemia o estado semejante a la hipervitaminosis D.<sup>19</sup>

#### *Calcitonina*

La calcitonina sintética de salmón es un recurso para el tratamiento de la osteoporosis; pero debido a su efecto moderado en la resorción ósea y a que no es seguro que ayude a evitar fracturas, en la actualidad se prescribe poco. Recientemente se ha propuesto su administración por vía nasal o intramuscular para aliviar el dolor, pero los resultados no son los esperados.<sup>20</sup> Los bisfosfonatos han reducido el uso de calcitonina y calcitriol.

#### *Estatinas*

Las prescritas para corregir dislipidemias tienen efecto colateral en la formación de hueso, por su capacidad de estimular la diferenciación y actividad osteoblástica al tiempo que inhiben moderadamente la resorción ósea; sin embargo, no se han evaluado en la prevención de fracturas.<sup>21,22</sup> No se incluyen en el tratamiento de la osteoporosis, pero su frecuente prescripción en las dislipidemias les confiere la propiedad benéfica adicional. También se menciona que los diuréticos parecen tener moderado efecto antirresorcivo óseo, pero tampoco se usan en osteoporosis.

#### **Estimulantes de neoformación ósea**

##### *Hormona paratiroides (PTH 1-34)*

Hasta ahora, la hormona paratiroides o parathormona obtenida en forma sintética (PTH 1-34), denominada teriparatida, es el anabólico óseo más efectivo por su efecto inmediato en la estructura ósea, por promover la formación de hueso nuevo tanto subperióstico como cortical y porque se ha establecido que reduce levemente la resorción. La PTH previene fracturas tanto vertebrales como no vertebrales e incluso ejerce efecto directo sobre la línea de fractura; por este motivo se cree que acelera la consolidación del hueso en personas con fracturas recientes. La limitante de este tratamiento es la necesidad de administrar diariamente, vía subcutánea, los fármacos, mediante jeringas como las que se usan al aplicar insulina.

La teriparatida es el recurso más eficaz para tratar fracturas recientes cuando es necesario inducir la neoformación de hueso, ya que estimula directamente la actividad de los osteoblastos.<sup>23</sup> Como efectos indeseables, pueden aparecer calambres y náusea así como hipercalcemia; el costo es elevado y el tratamiento no debe extenderse durante mucho tiempo.<sup>24</sup> Una vez conseguido el efecto inmediato con teriparatida, es conveniente cambiar a un bisfosfonato para el tratamiento a largo plazo.

#### *Hormona del crecimiento*

Aunque se ha propuesto que la hormona del crecimiento, por su efecto anabólico sistémico, podría favorecer la formación de hueso nuevo, tanto en el hombre como en la mujer, en la actualidad se prefiere el uso de teriparatida.

#### **Fármacos con acción dual**

##### *Ranelato de estroncio*

Tiene efecto combinado sobre el hueso, ya que estimula la formación y antirresorción; por lo cual resulta efectivo para evitar fracturas tanto vertebrales como de la cadera. Se puede prescribir a mujeres posmenopáusicas para prevenir y tratar la osteoporosis, en lo cual tiene alta aceptación y continuidad por su cómoda forma de administración: tomada por la noche, en forma de gránulos que se disuelven en medio vaso de agua, sin necesidad de ayuno ni de mantener la posición erecta durante tiempo prolongado. Los efectos indeseables son mínimos: náusea y diarrea pasajeros a corto plazo.<sup>25,26</sup>

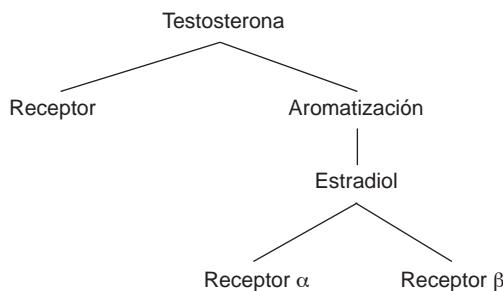
#### **Expectativas terapéuticas**

##### *Inhibidores del sistema RANKL*

En la maduración de los osteoclastos interviene el sistema molecular formado por un activador del receptor κ-B que se une a un ligando específico (RANK-B/RANKL); por eso se desarrolló el denosumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra este sistema, para evitar la formación de osteoclastos y así reducir la resorción ósea. Los resultados de los estudios clínicos iniciales son favorables y se considera una ventaja que la administración de este anticuerpo sea por vía subcutánea cada 3 a 6 meses, lo que podría eliminar la falta de apego al tratamiento.<sup>9</sup>

## OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE

Durante mucho tiempo se pensó que la osteoporosis era exclusiva de la mujer.<sup>27</sup> El envejecimiento en el hombre se acompaña de disminución de la mineralización ósea, que también favorece las fracturas, aunque con menor frecuencia comparada con la mujer, relación de 1 a 3. En el hombre, los cambios óseos durante la senectud se vinculan con modificaciones que ocurren en las concentraciones de varias hormonas como la del crecimiento, somatomedina, dehidroepiandrosterona y en particular testosterona. Pero ahora se propone que el decremento en la producción de estrógenos favorece el surgimiento de osteoporosis. La testosterona circulante se aromatiza y forma estradiol, éste se fija a los receptores que existen en el hueso, sitio en donde ejerce su efecto antirresorcivo (figura 4). También se ha demostrado que hay receptores de testosterona en el hueso;<sup>27</sup> sin embargo, hay mayor relación entre las concentraciones de estradiol y la BMD.<sup>28,29</sup> La variedad más frecuente de osteoporosis en el hombre es la secundaria o iatrógena, en particular por el uso prolongado de glucocorticoides. Todavía se desconoce la efectividad e inocuidad del uso de bisfosfonatos, raloxifeno, estroncio y teriparatida.



**Figura 4.** Representación simplificada del mecanismo de acción ósea de la testosterona en el hombre. En el hueso existen receptores para testosterona y además ésta se puede aromatizar y convertir en estradiol, y así actuar sobre los receptores específicos.

## CONCLUSIONES

La osteoporosis estimada por BMD implica sobre todo el riesgo de fractura; requiere tratamiento, pero la prevención de fracturas es aún más importante. Es fundamental considerar los antecedentes personales y familiares para decidir el tipo de tratamiento y el tiem-

po de inicio. En presencia de osteopenia, de acuerdo con la escala generada por BMD, sin otros riesgos de fractura, aún no se ha establecido la necesidad de tratamiento con fármacos. Para valorar la eficacia del tratamiento no tiene utilidad repetir la BMD en períodos menores de dos años, ya que los cambios óseos detectables por ese estudio tardan mucho tiempo en notarse. La osteoporosis es prácticamente asintomática, pero se puede sospechar clínicamente cuando en una persona adulta se encuentra fractura aparentemente espontánea; reducción mayor a 3 cm en la talla en el año previo, dolor continuo de espalda y padecimiento de cifosis. La tolerancia, efectividad y costo de los medicamentos son determinantes para la adherencia al tratamiento, que es fundamental (cuadro 3). En los artículos de revisión se publican conocimientos derivados de estudios clínicos controlados que se refieren a la población en general, pero debido a que ésta es heterogénea, resulta impráctico aplicarlos a un paciente en particular; por ello el juicio del clínico es relevante.

**Cuadro 3.** Costo de los fármacos más prescritos en el tratamiento de la osteoporosis

Medicamento	Costo aproximado mensual (pesos mexicanos)
Risedronato (Actonel)	690
Alendronato (Fosamax)	720
Raloxifeno (Evista)	650
Ranelato de estroncio (Protos)	600
Tibolona (Livial)	450
Calcitriol (Rocaltrol)	470
Calcitonina (Miacalcic)	670
Teriparatida (Forteo)	5700

### Agradecimientos

Al Fondo de Investigación del IMSS (FOFOI) y del CONACYT; asimismo al Sistema Nacional de Investigadores, por los estímulos dados a estos autores.

### Declaración de conflicto de interés

El Dr. Arturo Zárate ha sido invitado por Servier, Eli Lilly y Organon (industria farmacéutica) a simposios internacionales sobre osteoporosis.

## REFERENCIAS

1. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet 2002;359:1929-36.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med

- 2006;354:2250-60.
3. McGarry KA, Kiel DP. Postmenopausal osteoporosis: strategies for preventing bone loss, avoiding fracture. *Postgraduate Med* 2000;108:79-91.
  4. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
  5. Basurto L, Saucedo R, Zárate A. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea. *Rev Med IMSS* 2002;40:193-6.
  6. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821-31.
  7. Frost HM. Emerging views about "osteoporosis" bone health strength fragility, and their determinants. *J Bone Miner Metab* 2002;20:319-25.
  8. Zárate A, MacGregor C, Basurto L. Fundamento del manejo de la osteoporosis en la menopausia para evitar el consumismo diagnóstico y terapéutico. *Gac Med Mex* 1999;135:535-9.
  9. Gold DT, Silverman S. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:21-27.
  10. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2002;285:2891-7.
  11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
  12. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Eng J Med* 2003;348:618-29.
  13. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, et al. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2197-202.
  14. Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to hormone therapy? *Contemporary Ob Gyn* 2003;48:54-68.
  15. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:16-23.
  16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
  17. Dunn CJ, Goa KL. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resorptive bone disease. *Drugs* 2001;61:685-712.
  18. Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006;166:869-75.
  19. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PU. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-82.
  20. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
  21. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-101.
  22. Jadhay SB, Jain GK. Osteoporosis: the new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3-18.
  23. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932-41.
  24. Marcus R, Wong M, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocrine Rev* 2002;23:16-37.
  25. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
  26. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis, a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-66.
  27. Saucedo R, Fonseca ME, Basurto L, Ochoa R, et al. Decremento de los andrógenos circulantes en el hombre durante la senescencia. *Gac Med Mex* 2000;136:335-9.
  28. Vanderschueren D, Vandenput L, Boonen S, Lindberg MK, et al. Androgens and bone. *Endocrine Rev* 2004;25:389-425.
  29. Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006;119:426-33.