

Eficacia del tratamiento farmacológico de la osteoporosis en la prevención de fracturas

Felipe Gómez-García*

Hospital de Ortopedia "Dr. Victorio de la Fuente Narváez". Ciudad de México

RESUMEN. En el presente artículo se hace una exhaustiva revisión bibliográfica de las investigaciones y resultados clínicos de las drogas más utilizadas para el tratamiento de la osteoporosis, así como de la efectividad de cada una de ellas para prevenir una fractura. También se discuten los problemas más importantes para prevenir, diagnosticar y tratar esta enfermedad con un costo-beneficio razonable. Al final se discuten algunas estrategias y sugerencias para definir si es necesaria o no una intervención farmacológica, y si ésta se considera necesaria, de qué tipo debe ser.

Palabras clave: osteoporosis, postmenopáusica, involucional, tratamiento, prevención, fracturas, costo, beneficio, adulto mayor.

La OP se define como una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y deterioro microarquitectónico del tejido óseo con un incremento subsecuente en la fragilidad del hueso y un aumento en la susceptibilidad al riesgo para sufrir fracturas. Este padecimiento ha despertado un renovado interés en fechas recientes y probablemente se debe al aumento en la frecuencia de fracturas en el adulto mayor (individuos mayores de 65 años), al reconocimiento del impacto que ocasionan sus consecuencias en el ámbito de la salud pública en casi todo el mundo^{22,115} y a que se cuenta con nuevas y efectivas herramientas para su diagnóstico y tratamiento. En el contexto de esto último, el advenimiento de nuevas formas de intervención farmacológica para el tratamiento de la OP nos obliga a mantenernos en actividades de actualización continua que nos permitan ajustar criterios y definir conductas terapéuticas.

SUMMARY. In this article an exhaustive bibliographical review of the most employed drugs for osteoporosis treatment is made, as well as their efficiency to prevent fractures. The most important problems to prevention, diagnosis and treatment of this disease with a reasonable cost-benefit are also discussed. Finally some strategies and proposals are discussed to define if it is appropriate or not the drug administration and if necessary, what kind of drug to use.

Key words: osteoporosis, postmenopausal, involutional, treatment, prevention, fractures, cost-effectiveness, aged.

La pretensión general del presente escrito es actualizar los conocimientos en el campo del tratamiento farmacológico de la OP y analizar su impacto y eficacia en la prevención de fracturas. Para alcanzar esta pretensión se efectúa una exhaustiva revisión bibliográfica que analiza y discute los resultados clínicos y experimentales de las modalidades terapéuticas farmacológicas más utilizadas. Otras pretensiones son las de ayudar a definir si es necesaria o no una intervención farmacológica, revisar cuales son los principales problemas para prevenir, diagnosticar y tratar la OP en función de un costo-beneficio razonable para prevenir fracturas, comentar algunas estrategias de tratamiento y alertar en cuanto a las precauciones que debemos adoptar en caso de decidir una intervención farmacológica. A continuación se presenta el análisis de los principales agentes farmacológicos que se usan para la prevención y tratamiento de la OP y cuál es su eficacia en la prevención de fracturas.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son los agentes antirresortivos más potentes que existen por el momento y se ha descrito un gran número de ellos pero sólo pocos se usan en la práctica clínica y aunque todos disminuyen la tasa de fracturas, su eficacia para prevenir las difiere en cada uno de ellos. Los más usados son el alendronato, el etidronato, el risedronato y el pamidronato entre otros. Sin embargo, todos estos fármacos

* Jefe de la División de Cirugía del Hospital de Ortopedia "Dr. Victorio de la Fuente Narváez" del IMSS. Académico de Número de la Academia Mexicana de Cirugía. Certificado por *The International Society for Clinical Densitometry*.

Dirección para correspondencia:
Dr. Felipe Gómez García.
Hospital Mocel. Gelati 29-213 San Miguel Chapultepec. México D.F.
C.P. 11850. E-mail: SLA@prodigy.net.mx

se absorben muy pobremente (menos del 1%), no se metabolizan y se secuestran por el tejido óseo en donde ejercen profundos efectos.^{20,134} Todos los bifosfonatos incrementan la densidad mineral ósea (DMO) y disminuyen los marcadores bioquímicos de resorción durante los primeros años de tratamiento.^{46,59,98,156} Estos hechos se asocian a una mejor mineralización del hueso.¹³ Aunque no hay un acuerdo general, estos agentes deben prescribirse preferentemente cuando se demuestra un recambio metabólico alto, es decir que existe una gran actividad osteoclástica.

Para identificar el tipo de remodelamiento óseo y para monitorizar la respuesta al tratamiento, se usan marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo y diversos métodos osteodensitométricos donde el "estándar de oro" es la osteodensitometría central con doble haz de rayos X de baja energía (DXA). Desgraciadamente los cambios densitométricos sólo se pueden observar a largo plazo (entre 1 y 2 años). Debido a lo anterior, se ha tenido que recurrir a métodos bioquímicos que nos permitan una mayor sensibilidad y rapidez para monitorizar la respuesta al tratamiento en un relativo corto plazo. Sabemos que dependiendo del tipo de respuesta al tratamiento se produce una modificación más o menos rápida en los niveles de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. Sin embargo, este método de evaluación ofrece una elevada variación individual en los pacientes (aproximadamente un 30%) y se han descrito diferencias en las tasas de medición cuando se utilizan diferentes marcadores. Sabemos por ejemplo, que los telopéptidos disminuyen casi al doble de que como lo hacen con piridinolina o desoxipiridinilodina. Debe mencionarse que como en el ejemplo anterior, también se puede observar esta característica de variación en otros marcadores. También debe mencionarse que cuando se combinan la variabilidad personal propia de cada enfermo y los diferentes marcadores, puede incrementarse el índice de error del análisis. Por lo tanto, debe tenerse mucho cuidado con la interpretación de los resultados con estos estudios.^{15,121}

Alendronato

En estudios hechos a gran escala se ha demostrado que el tratamiento con alendronato sódico (Fosamax®) no sólo incrementa la densidad ósea axial –y la del calcáneo–, sino que también se reduce la tasa de fracturas.^{23,24,35,164} Estos estudios son lo suficientemente grandes –miles de casos– para demostrar que aún con una modesta ganancia de masa ósea se puede obtener una reducción estadísticamente significativa en la tasa de fracturas.

Debe mencionarse que el mayor efecto sobre la tasa de fracturas se presenta en mujeres con DMO axial por abajo de un Score T de -2,5 DS; en particular si estos pacientes habían tenido una fractura previa.^{11,12,41,118,144} Wasnich y Miller¹⁶³ examinaron recientemente 13 estudios de agentes antirresortivos y demostraron que la reducción de la tasa de fracturas es proporcional al incremento de la DMO.

Por lo anterior es de suponer que una DMO baja es la clave que indica un éxito potencial de la terapia antirresortiva.

No obstante que la mejoría en la masa ósea no equivale a una prevención de fracturas, toda vez que hay otros factores que pueden influir en el riesgo de sufrirlas como por ejemplo: una historia materna de fractura osteoporótica, el uso por largos períodos de corticosteroides o de otras drogas desmineralizantes, un peso corporal inferior a 60 kg, tabaquismo y/o alcoholismo excesivo, presencia de enfermedades que ocasionan trastornos del metabolismo óseo, entre otros. Además de lo anterior, debe destacarse el importante papel que juega el riesgo de caída y el mecanismo con que ocurre la misma para la presentación de una fractura. Estos factores en conjunto con una DMO baja –y otros que se tienen que discutir– podrían utilizarse como un mejor indicador de la necesidad de intervención farmacológica en este segmento de mujeres postmenopáusicas,^{12,41,118,144} o bien como parámetros que fundamenten el establecimiento de modificaciones en el estilo de vida de cada sujeto en riesgo y la generación de campañas comunitarias para prevenir caídas.

Con respecto a la eficiencia para prevenir fracturas Eddy³⁷ estima con base a los datos actualmente disponibles puede asumirse que en general los bifosfonatos disminuyen las fracturas vertebrales en alrededor de un 50%, y que este fármaco también puede disminuir las tasas de fracturas de cadera y muñeca en un 50%.

Los bifosfonatos también han sido utilizados para mejorar la disminución de la DMO en OP inducida por corticoides. El alendronato es el bifosfonato que en conjunto con la vitamina D se han usado más para tratar este segmento de pacientes. Debe mencionarse que el alendronato recibió la aprobación por la *Food Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la pérdida ósea en OP inducida por corticosteroides en junio de 1999.

En un metaanálisis reciente efectuado por Homik y colaboradores⁶⁹ en el segmento de pacientes con OP inducida por corticoides, se demostró que la diferencia promedio de DMO de la columna comparada con controles después de 1 año de tratamiento con bifosfonatos, reflejó un aumento de un 4% y la diferencia con el fémur fue sólo de la mitad (2%). Por lo tanto, el mayor efecto radicó en la columna vertebral.

La reducción de la tasa de fractura con estos agentes en pacientes con osteoporosis inducida por esteroides ha sido menor a la esperada, ya que sólo puede prevenir alrededor de un 25%.¹³⁵ Estos resultados sugieren que hay un defecto causado por los corticosteroides que no es reparable a las mismas dosis de suministro de alendronatos que como lo hacen en las fracturas de pacientes seniles, o mujeres postmenopáusicas. Por lo anterior, deberán implementarse estudios en este segmento de pacientes, acerca de los efectos en prevención de fracturas cuando se suministra este tipo de antirresortivos a mayores dosis.

Un inconveniente en el uso de este tipo de medicamentos es que cada vez hay más reportes de trastornos secundarios en tubo digestivo, en especial esofagitis químicas, por lo que en pacientes con hernias hiatales o reflujos gastroesofágicos se deberán prescribir con precaución y algunas reservas.^{44,45}

Etidronato

El etidronato es otro agente de la familia de los bifosfonatos. En un estudio realizado con etidronato por Miller y colaboradores¹⁰³ en mujeres que controlaron durante 7 años, se pudo demostrar que este fármaco previno nuevas fracturas en mujeres que presentaban una baja DMO en la columna y fracturas vertebrales previas. En este estudio se incluyeron mujeres que no tenían OP, en éstas también se pudo observar una disminución en la tasa de fracturas. Cuando se analizaron los resultados mezclando ambos grupos –con OP y sin ella–, se demostró un efecto estadísticamente significativo en la tasa de reducción de fracturas. Con esto, se comprobó que los efectos preventivos de fracturas por bifosfonatos no sólo se observan en mujeres con OP sino también en mujeres sin ella, por lo que este medicamento es efectivo en ambos segmentos de pacientes.

Otros bifosfonatos

Se han descrito otros agentes antirresortivos de la familia de los bifosfonatos. Los más estudiados son: el etidronato, el risedronato, el pamidronato y el ibandronato.

Mientras que el alendronato es el bifosfonato que se ha utilizado con más éxito en muchos países, hay otra serie de medicamentos de la misma familia que están en espera de la aprobación por la FDA. El risedronato (Procter & Gamble) es uno de los más nuevos³⁹ y probablemente recibirá la aprobación para el tratamiento de la OP por la FDA en fecha próxima. Este agente es más potente que el etidronato para el tratamiento de la enfermedad de Paget.¹⁰²

Numerosos estudios presentados en el último *European Calcified Tissue Symposium* mostraron que el tratamiento con risedronato a dosis de 5 mg por día, fue seguro y efectivo para tratar OP y prevenir fracturas en mujeres postmenopáusicas y mujeres osteoporóticas.^{36,43,50,70,132} Este mismo agente, también demostró eficacia para tratar la OP inducida por corticosteroides.¹²⁵

Uno de los principales problemas secundarios de estas nuevas drogas –tal y como ocurre con el alendronato– es la esofagitis, y no hay una clara evidencia de que las diferentes solubilidades del alendronato y el risedronato tengan ventajas en relación con sus efectos gastrointestinales. Hay cada vez más especialistas que consideran que los inconvenientes y eficacia entre el alendronato y el risedronato son muy similares.^{9,113}

Los efectos secundarios del etidronato, risedronato, pamidronato y alendronato sobre el tubo digestivo parecen depender en gran parte del estado de salud en que se encontraba la mucosa gástrica antes del tratamiento, y del método de administración (una dosis única alta contra dosis bajas a largo plazo).¹⁵⁸

Otro nuevo y muy potente bifosfonato es el ibandronato (Roche) que ha mostrado ser muy efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Paget, la hipercalcemia por tumores

malignos y la OP. El ibandronato se suministra intravenosamente a dosis de 1 a 2 mg una vez cada tres meses^{34,114} y su única diferencia con otros bifosfonatos es la vía de aplicación. Tal vez esta diferencia y el empleo de estrategias similares de administración de otros agentes como sería por ejemplo el suministro de 70 mg de alendronato cada semana en vez de 10 mg diarios, sean una esperanza futura para evitar la alta tasa de abandono en el uso de estos agentes.

Calcitonina

La calcitonina se ha utilizado preferentemente para el tratamiento de la OP que se acompaña de dolor, ya que tiene un efecto no sólo antirresortivo sino también analgésico. La disponibilidad de la administración intranasal de esta hormona (Miacalcic®-Novartis) no sólo facilita la aplicación, sino que también permite su uso por largo plazo. Los efectos de la calcitonina sobre la DMO son más pequeños que los que se logran con los bifosfonatos¹⁶ y sus efectos se localizan fundamentalmente en el ámbito de la columna vertebral. Es muy interesante consignar que el tratamiento con calcitonina desarrolla un efecto significativo sobre la DMO medida con ultrasonografía en el calcáneo⁶⁰ tanto en OP postmenopáusica como en la atrofia de Sudeck.⁴³ Tal vez los pacientes con osteoporosis postmenopáusica que presentan fracturas de los cuerpos vertebrales de naturaleza osteoporótica con dolor, así como los pacientes con atrofia de Sudeck podrían constituir el segmento de elección para el empleo de esta hormona.

La eficacia del tratamiento con calcitonina en la prevención de fracturas por OP ha sido seriamente cuestionada toda vez que hay pocos estudios prospectivos, al azar, y a largo plazo; y existen aún menos a doble ciego para evaluar correctamente esta eficacia preventiva. En un metaanálisis hecho por Kanis y McCloskey⁷⁷ se observó una substancial reducción del riesgo de fracturas vertebrales y en menor proporción en no vertebrales. Esto confirma lo descrito por Cardona¹⁶ en un reporte anterior. De hecho, el riesgo relativo fue $RR = 0.45$ para fracturas vertebrales y $RR = 0.34$ para fracturas no vertebrales. Una publicación de la *National Osteoporosis Foundation*¹⁹ también comparte este punto de vista. Es conveniente hacer referencia al estudio “PRO-OF”¹¹⁹ que consistió en una investigación multicéntrica, prospectiva, aleatorizada y controlada a doble ciego que se practicó a cientos de mujeres en Estados Unidos e Inglaterra. En este trabajo se concluye que la calcitonina de salmón suministrada intranasalmente a dosis de 200 UI + 1,000 mg de calcio elemental + 400 UI de vitamina D, durante un lapso de 3 a 5 años, reduce en un 33% el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Los resultados positivos con calcitonina son un tanto difíciles de entender en función del escaso efecto que tiene esta hormona sobre la masa ósea. Esta dificultad para entender los mecanismos por los cuales esta hormona previene fracturas la comparten otros agentes como son los metabolitos activos de la vitamina D y los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM's), que también son capaces

de prevenir fracturas sin que se desarrolle una hipertrofia ósea como la que se observa con el tratamiento con bifosfonatos. En forma aún más contradictoria existen otros agentes –los fluoruros– que producen una gran mineralización con una franca mejoría en los valores densitométricos pero no son efectivos para la prevención de fracturas; aún más, se observa con ellos una mayor incidencia de las mismas. Algunos clínicos se preguntan ¿Cuáles pueden ser los efectos que ejercen ciertas drogas en el margen endocortical óseo y por qué otras drogas no pueden ejercer los mismos efectos para prevenir fracturas sin incrementar la microestructura del hueso? Esta es una pregunta que muy probablemente podrá contestarse en un futuro cercano.

Con relación a otros efectos de la calcitonina (además de los antirresortivos y analgésicos), en un estudio reciente realizado por investigadores Belgas⁹⁶ se sugiere que el tratamiento con calcitonina puede inhibir el deterioro sinovial, la pérdida del cartílago articular y en general los cambios degenerativos en la artrosis. Esto será una excelente veta de investigación futura.

Fluoruros

Los fluoruros son anabólicos y representan uno de los más potentes estimulantes de la actividad osteoblástica hasta ahora descritos. Producen un gran aumento en la mineralización trabecular y por consiguiente en la densidad mineral ósea,⁴ lo que contrasta francamente con los antirresortivos convencionales (bifosfonatos, estrógenos y calcitonina) que aumentan en diversos grados la densidad mineral ósea a través de una hipertrofia que se desarrolla en las trabéculas óseas.¹³ Es decir; los fluoruros ejercen un gran efecto mineralizante pero no de hipertrofia. Lo anterior se ha demostrado en estudios hechos con métodos histomorfométricos en biopsias de cresta ilíaca. En estos estudios se ha demostrado que la hipertrofia cortical que se obtiene con el tratamiento de fluoruros son relativamente escasos (12-14%). Los métodos histomorfométricos tampoco han sido capaces de explicar el incremento de la densidad mineral que se observa con fluoruros cuando se suministra en períodos similares a los antirresortivos, por lo que hay una gran laguna en la comprensión de los mecanismos mediante los cuales ejercen los efectos hasta ahora observados.

Con relación a los patrones de administración de estos agentes y su eficacia en la prevención de fracturas, Ringe y cols.¹²⁹ compararon dos grupos de pacientes a los cuales se prescribió un fluoruro –monofluorofosfato– con diferentes patrones de suministro acompañándose de 1,000 mg de calcio al día. En el grupo tratado a dosis bajas intermitentes por más de tres años, se demostró un incremento del 13% de DMO de columna con una reducción en la tasa de fracturas vertebrales en casi un 75%. En cambio, cuando se suministró el medicamento a dosis altas continuas se ocasionó un aumento en la DMO de la columna en más del 20%, pero a pesar de esta ganancia en densidad, la eficacia para la prevención de fracturas fue pobre. Como se puede ver, en este estudio se sugiere que

el tratamiento con dosis bajas intermitentes con fluoruro pueden ser casi tan efectivas como la terapia antirresortiva. Se han hecho muchos estudios en los que se suministran dosis altas, fórmulas de liberación inmediata y sin ningún período de “reposo” que permita “tomar” la mineralización. La observación de que diferentes patrones de suministro de estos agentes desarrollan diferentes efectos sobre la estructura, remodelamiento y mineralización del hueso, ya ha sido documentada por otros autores.⁴ Todos estos estudios nos muestran que deben explorarse diferentes abordajes para un uso efectivo de éstos y quizás también de otros agentes anabólicos, pero sobre todo definir criterios confiables de selección de pacientes en los cuales se esperaría un mejor efecto con estos agentes.

Moduladores selectivos de receptores estrogénicos

La aprobación del raloxifeno (Evista®-Lilly) en muchos países para la prevención de OP postmenopáusica, ha contribuido para la comprensión de los efectos clínicos de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos, y ha conducido a un mayor interés en el uso de estos agentes en mujeres sanas; no sólo para prevenir la pérdida ósea, sino que también para disminuir los niveles de lípidos y la prevención de cáncer de mama.^{49,76,150}

Los antecedentes de los efectos benéficos de los SERM's, provienen del uso del tamoxifeno en mujeres portadoras de cáncer de mama. En estas mujeres que recibían tratamiento con quimioterapia, se presentaba una pérdida de la masa ósea y sufrían fracturas vertebrales en una tasa más alta (aproximadamente cinco veces) que las mujeres de la misma edad y sexo sin este problema.^{78,91} Lo anterior no acontecía cuando recibían tamoxifeno, ya que cuando se exploró con osteodensitometrías a las pacientes que estaban recibiendo esta droga se descubrió que la DMO se mantenía. Posteriormente se demostró en estudios prospectivos que la DMO se conservaba mejor cuando se consumía este medicamento, sobre todo en columna, y que surtía menos efectos en el fémur y casi ninguno en el radio.⁵⁵ No obstante esta ganancia de hueso, cuando se suspendía el tratamiento con tamoxifeno se ocasionaba una rápida pérdida de la DMO,¹²⁶ de tal forma que era necesario continuar el tratamiento para mantener la masa ósea.

Debe mencionarse que el tratamiento con tamoxifeno a largo plazo (más de 5 años) no es recomendable; aún en pacientes con cáncer de mama, en razón de que el valor de esta droga a largo plazo no está bien definido ya que por el contrario sí se pueden ocasionar serios efectos secundarios deletéreos que incluyen proliferación endometrial y cáncer del intestino.^{75,108}

Además, el tamoxifeno no está indicado para la prevención o el tratamiento de la OP ya que no se ha podido demostrar una reducción en la tasa de fracturas.¹²⁹

El raloxifeno y el tamoxifeno tienen efectos similares en el hueso de las ratas, pero el raloxifeno actúa por diferentes mecanismos.¹²⁰ En humanos, el raloxifeno parece tener efectos comparables con el tamoxifeno en cuanto al hueso y los lípidos.^{75,81,129} El estudio “MORE” ha demostrado que el raloxife-

no reduce la tasa de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas de un 40 ó 50% después de tres años, aunque no tiene efectos estadísticamente significativos en fracturas no vertebrales (9% de reducción).⁶⁰ El raloxifeno no ocasiona los efectos secundarios del tamoxifeno, incluyendo el estímulo al endometrio. Por esta causa, en teoría puede usarse como un sustituto a largo plazo del tamoxifeno.

Otros estudios demuestran que el raloxifeno no ocasiona síntomas negativos en la vagina o en el sistema nervioso central, pero se ha descrito que en algunas mujeres puede haber aumento en la frecuencia de calambres en extremidades pélvicas y/o en la frecuencia e intensidad de los “bochornos”.²⁶ El mayor potencial clínico del raloxifeno si se compara con el tamoxifeno, es que podría eventualmente hacer del raloxifeno la droga de elección para tratar el cáncer de mama o a pacientes con alto riesgo de sufrirlo. Craig Jordan,⁷⁶ uno de los principales desarrolladores del tamoxifeno, menciona que el bajo perfil de efectos secundarios del raloxifeno lo podrían convertir en un agente muy útil para tratar a un amplio rango de mujeres. El riesgo relativo y el beneficio de estas drogas se podrá comparar en el estudio de tamoxifeno y raloxifeno (estudio “STAR”) que se está efectuando en Estados Unidos y Canadá en 22,000 mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Los resultados preliminares de este estudio muestran que el raloxifeno podría tener efectividad en la prevención de cáncer de mama a una tasa comparable a la que ya ha obtenido el tamoxifeno.

Artículos recientes muestran que el tratamiento con raloxifeno por más de 40 meses reduce el riesgo de cáncer de mama de todo tipo en un 76%, y en cánceres en donde se involucran fundamentalmente los receptores estrogénicos, puede llegar hasta un 90%.²⁶ Esta reducción dramática en la incidencia de cáncer de mama ocurre principalmente en mujeres postmenopáusicas que han sufrido fracturas vertebrales y/o evolucionan con baja DMO axial. Sin embargo, para prevenir un caso de cáncer de mama en una población de bajo riesgo, es necesario dar tratamiento a aproximadamente 120 mujeres. Por lo anterior es obvio que la prevención tiene que ser enfocada a las mujeres con alto riesgo, tal y como se ha hecho con el tamoxifeno.

Cuando se han comparado los efectos secundarios entre raloxifeno y tamoxifeno, la enfermedad tromboembólica se incrementó con el primero, pero no hubo aumento en el riesgo de cáncer endometrial con el uso de raloxifeno. Es muy probable que en un futuro el raloxifeno podría reemplazar al tamoxifeno debido a su mejor seguridad y eficacia.

Vitamina D

En la última década se han acumulado suficientes evidencias con relación a que un elevado porcentaje de adultos mayores tiene deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (vitamina D) y elevación de la hormona paratiroidea (PTH) o posiblemente de ambos trastornos. En los últimos años, ha habido una explosión en la investigación de esta área. Estudios recientes muestran que la disminución de los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ en

valores menores de 20 ng/ml, y elevaciones de la PTH (por arriba de 50 pg/ml) se presentan en rangos de entre 20 a 50% de los adultos mayores estudiados. Por lo general se considera que niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ por debajo de 12 a 15 ng/ml (según la técnica de medición empleada) representan una franca deficiencia, y que en el viejo pueden ocasionar serios problemas. Existe cierta controversia con relación a estos hallazgos. Esta controversia se da en función de las diferencias geográficas que ocasionan distintas exposiciones a la luz solar, a las variaciones estacionales y/o por el suministro complementario o no de vitamina D. La controversia también se origina debido a la observación de que la tasa de hiperparatiroidismo secundario en Estados Unidos parece ser mucho más baja (en ese país hay elevada ingesta de vitamina D)^{51,82} que en Europa, en donde es más rara la suplementación vitamínica.^{1,130} Otra parte de esta controversia se deriva de la forma en que se efectúan las pruebas de determinación de $25(\text{OH})\text{D}$, toda vez que éstas son muy variables.⁹³

En estudios hechos en Estados Unidos de Norteamérica se ha encontrado que el hiperparatiroidismo secundario es el doble de lo habitual en pacientes que se encuentran en asilos, cuando se comparan con controles ambulatorios no internados. Sin embargo, no todos los estudios confirman lo anterior. Ringister y cols.¹²³ encontraron que el 60% de adultos mayores con una DMO baja en fémur –Score T < -2 DS– no tenían una PTH elevada. En este estudio llama la atención que se detectaron bajos niveles de vitamina D sérico tanto en los individuos recluidos en asilos como en los controles ambulatorios. Por otro lado se ha encontrado que se pueden detectar niveles bajos de vitamina D, si la gente se cubre demasiado con la ropa o si se evita la exposición al sol. Lo que es de llamar la atención es que se ha detectado baja de vitamina D en individuos que viven en sitios soleados pero no reciben suplementación alimenticia de esta vitamina.³⁹

En pacientes recluidos en asilos es frecuente encontrar una disminución en la DMO con tasas elevadas de fracturas asociadas a deficiencia de vitamina D y elevaciones de la PTH.^{8,161,169} Sin embargo, en otro estudio se detectó que la PTH puede no encontrarse elevada, lo cual suena contradictorio. Una probable explicación a esta aparente contradicción podría ser que el sedentarismo de esos pacientes causa una movilización de calcio que a su vez suprime el hiperparatiroidismo y por lo tanto mejora los niveles de $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$. Esto sugiere que la intervención farmacológica no debería suministrarse sin un programa de ejercicio complementario.

Bischoff y cols.¹⁰ también encontraron la asociación de deficiencias de calcitriol e hiperparatiroidismo. En su estudio estos autores detectaron una deficiencia de vitamina D en el 86% de los pacientes geriátricos, pero llama la atención que sólo un 25% de ellos tenía una PTH elevada. En este mismo sentido se ha encontrado que pacientes adultos mayores con accidentes vasculares cerebrales también tienen bajos niveles de vitamina D pero sin elevación de la PTH. Una posible explicación a lo anterior es la misma que se aplica a los pacientes geriátricos de los asilos en que el sedentarismo libera enormes cantidades de calcio del hueso.

Muchos estudios han demostrado un hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes femeninos con fractura de cadera. Hallazgos similares se han reportado en pacientes masculinos. LeBoff y cols.^{32,90} confirman estos descubrimientos en un estudio reciente con pacientes fracturados de cadera. En estos pacientes, alrededor del 50% tenía hiperparatiroidismo secundario y en el 75% de ellos se encontraron alteraciones en los niveles de 25(OH)D y de PTH que concordaban con la presencia de una OP de media a severa.

De lo anterior podemos concluir que la PTH y también la 1,25-(OH)₂D₃ se suprimen cuando existen altos niveles de calcio sérico,^{140,142} que los pacientes hospitalizados tienen aún más hiperparatiroidismo secundario que los viejos ambulatorios, posiblemente derivados de una vida sedentaria,^{67,154} y que los pacientes con fracturas osteoporóticas – en especial con fractura de cadera –, se caracterizan por una disminución del calcitriol, un aumento de la PTH y dificultades para la asimilación del calcio.

No debe olvidarse que el hiperparatiroidismo secundario también se presenta en: a) diversos síndromes de mala absorción,¹⁴⁵ b) como un efecto secundario al tratamiento con drogas antiepilépticas,¹⁴⁶ c) con la administración de corticosteroides a largo plazo¹⁶⁸ y d) en pacientes post-transplantados renales.¹¹¹ Por lo que todos estos pacientes, así como los sujetos viejos aparentemente normales, deberían ser tratados con ejercicio y suplementos de vitamina D a dosis de 800 a 1,000 UI por día. Este tratamiento es de bajo costo y seguro.^{21,159}

Sabemos que la suplementación con vitamina D en el viejo aumenta rápidamente los niveles de calcitriol circulante y disminuye los de PTH y en ciertos casos puede incrementarse ligeramente la DMO.^{1,54} Lo anterior ocurre también en mujeres postmenopáusicas, a las cuales se suministra una dosis baja de suplementación –300 UI por día–, con esto se mejora la DMO y pueden reducir a la mitad las fracturas no vertebrales.⁸⁵ Una alternativa para el tratamiento diario es la administración de una dosis elevada (50,000 UI) en forma episódica, por ejemplo una vez cada 2 ó 3 meses. La suplementación con dosis bajas de vitamina D administrada a la población de ancianos también puede ofrecer beneficios secundarios ya que mejora el sistema inmune, la fuerza muscular y aún más, se ha encontrado que puede ofrecer efectos benéficos en la artrosis.⁸⁸

En un editorial reciente titulado “Deficiencia de vitamina D: Es tiempo de acción” publicado en el *British Medical Journal*, Juliette Compston²¹ menciona que los nutriólogos han centrado indebidamente la atención en la ingesta de calcio ya que éste tiene un escaso efecto a largo plazo sobre el hiperparatiroidismo secundario⁸² en comparación con el que se puede obtener con la vitamina D que es mucho más efectiva, de bajo costo y segura.

El tratamiento con la forma activa de la vitamina D es efectivo en ciertos pacientes osteoporóticos o en pacientes con OP inducida por corticosteroides. Esto no ocurre cuando este grupo de pacientes se trata con precursores de la D-3.^{124,136,141} Un estudio retrospectivo hecho a gran escala, ha demostrado que el uso terapéutico de la forma activa de la vitamina D dismi-

nuyó en 765 pacientes osteoporóticos (más de 11 mil controles), la tasa de fracturas de cadera a sólo el 25%.¹⁵³ Los individuos que se mantuvieron fuera del tratamiento, registraron una elevada tasa de fracturas. No debe perderse de vista que este estudio fue retrospectivo y observacional, en donde se pueden identificar algunos sesgos; por ejemplo, el incluir a pacientes que recibían tratamiento con calcitonina. No obstante lo anterior, si se confirman estos hallazgos en estudios con mayor validez y peso metodológico, el suministro sistemático de la forma activa de la vitamina D podría constituirse en el agente más efectivo para reducir el riesgo de fracturas en este segmento de pacientes seniles.

La razón exacta para que la vitamina D ejerza un efecto protector en las fracturas de columna y cadera no es clara, toda vez que el tratamiento con alfacalcidol o el calcitriol no generan un gran incremento de la DMO como se observa con los antirresortivos. Una explicación es que quizá exista una ventaja esquelética aún no identificada, que se asocie con las drogas que tienen un efecto anabólico óseo directo.⁴² Otra posibilidad es que el efecto protector no esté relacionado con ningún efecto específico de la vitamina D sobre el hueso, sino que éste se ejerza sobre otros órganos y sistemas que indirectamente ocasionen el ya mencionado efecto protector contra las fracturas, en especial contra la caída.

Con respecto a la prevención de caídas, una de las investigaciones más sorprendentes en años recientes ha sido la confirmación que la vitamina D interviene en la conservación de la potencia muscular. Se ha podido comprobar que su ausencia produce un cierto tipo de miopatía que es particularmente evidente en los pacientes con fractura de cadera.⁵⁷ Es muy probable que la vitamina D pueda ayudar a prevenir caídas al corregir la miopatía de los pacientes ancianos, en particular en aquellos susceptibles a sufrir una caída.

Algunas de las dificultades para demostrar los efectos antes mencionados de la vitamina D pueden estar asociados al estatus de sus receptores (RVD). La relación entre el polimorfismo de los RVD, la densidad ósea y el riesgo de fractura no es del todo clara; incluso se han encontrado estudios contradictorios.^{3,40,47,71} Diversas investigaciones recientes sugieren que la respuesta terapéutica a la vitamina D puede estar relacionada al estatus de los RVD, y que esta interrelación podría explicar algunos de los fracasos del tratamiento en la población de viejos.⁶² Llama la atención que la respuesta a la terapia estrogénica puede también estar asociada con el gene de los RVD.⁸⁶ En un estudio presentado en el último *European Calcified Tissue Symposium*⁵⁸ demostró que la severidad de la miopatía por deficiencia de vitamina D, así como su respuesta al tratamiento se asoció con el polimorfismo de los RVD. Debe mencionarse que el genotipo receptor de la vitamina D y la miopatía del anciano ya habían sido vinculados con anterioridad a una baja DMO y fracturas de cadera.⁴⁸

Estrógenos

La terapia de reemplazo hormonal estrogénico (TRHE) se prescribe frecuentemente a mujeres postmenopáusicas,

pero su aceptación a largo plazo ha sido más baja de lo esperado. En Dinamarca se ha documentado que sólo alrededor del 10 al 20% de mujeres postmenopáusicas usan TRHE¹⁰⁹ y aunque en Estados Unidos la tasa de aceptación es mayor,⁸⁰ no deja de ser baja. En términos generales se calcula que alrededor del 70% de las mujeres que inician un tratamiento con TRH lo abandonan antes de un año. En México desconocemos este dato, pero estimaciones hechas por diversos ginecólogos hacen suponer que la tasa de abandono en nuestro país es similar a las ya descritas.

Una observación que se ha hecho en las mujeres quienes deciden iniciar y continuar con la TRHE a largo plazo, es que poseen una mayor educación médica y un elevado conocimiento de aquellos aspectos relacionados con su salud, que aquéllas que abandonan el tratamiento. Sin embargo, en general, la mayoría de las pacientes no asocian o asocian escasamente este tipo de terapia con prevención de enfermedades cardíacas o el riesgo de OP. También debe comentarse que muchos médicos no dedicamos tiempo suficiente durante nuestras consultas habituales para informar a las pacientes acerca de los beneficios que proporciona la TRHE. En este sentido, es de llamar la atención que en cambio sí hacemos comentarios con relación al incremento en el riesgo de cáncer; comentarios que por otro lado pueden causar temor en las pacientes.¹³³ También debe llamar la atención que aún en los casos de mujeres que han padecido fracturas osteoporóticas, tampoco reciben suficiente información acerca de la protección esquelética que le puede proporcionar la TRHE. Es una gran verdad que la educación a las pacientes aumenta en gran proporción la aceptación al tratamiento, al mismo tiempo que desincentiva el abandono de la terapia. Hemos observado que el monitoreo densitométrico de rutina también refuerza la aceptación al tratamiento, posiblemente porque hay contactos más frecuentes con su médico. Por lo anterior, es necesario informar a las pacientes candidatas a recibir THSE acerca de los beneficios adicionales del tratamiento en las esferas musculoesqueléticas y cardíacas así como esforzarse por desincentivar los temores y la propensión al abandono del tratamiento.

El sangrado periódico transvaginal y el riesgo de cáncer endometrial son las principales causas para que muchas mujeres con útero intacto rechacen la TRHE.¹³³ El empleo de una terapia combinada continua puede disminuir el riesgo de sangrado transvaginal y por lo tanto las objeciones que ponen algunas pacientes a la presentación de períodos menstruales.

A pesar que se ha demostrado que el suministro concomitante de agentes progestágenos con estrógenos previenen la proliferación del endometrio y disminuyen el riesgo de cáncer endometrial (aún con dosis bajas de estrógenos), aún existe en médicos y pacientes un cierto nivel de desconfianza para prescribir y recibir este reemplazo hormonal,^{33,166} aunque se ha observado que las mujeres a las cuales se ha retirado el útero, aceptan con mucha mayor confianza los estrógenos, por lo que en este segmento la TRHE tiene una aceptación varias veces más grande que en la población general.⁸⁰

Mientras que la mayoría de los ginecólogos opinan que el tratamiento con estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer de mama,¹⁴³ la mayoría de los epidemiólogos opinan lo contrario; estos últimos convencidos por el gran acúmulo de evidencias que la TRHE puede aumentar las tasas de este tipo de cáncer.^{52,63,94,95} Magnuson y cols.⁹⁵ reportaron que el riesgo de cáncer de mama en mujeres suecas se incrementó 2.4 X con el suministro de TRHE a largo plazo. Sin embargo, esos cánceres tuvieron una histología más benigna. Las características histológicas de benignidad, además de una observación clínica más estrecha para detectarlo en etapas tempranas, disminuyen el impacto fatal de un cáncer invasivo.⁵² No obstante lo anterior, se ha encontrado que aún una moderada exposición al reemplazo hormonal puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, en particular en aquellas mujeres con historia familiar de este padecimiento y/o una DMO alta,⁹⁴ quienes aumentan tres veces el riesgo de padecer este tipo de cáncer. El mecanismo exacto que genera este incremento en el riesgo aún está en debate.

Una observación que hicieron Greendale y cols.,⁶³ en apoyo a los beneficios de la TRHE combinada, fue que cuando se administran estrógenos conjugados solos, se mantiene la densidad de los tejidos mamarios, pero cuando se suministran estrógenos y progestágenos concomitantemente, se experimenta un mayor desarrollo de la densidad en estos tejidos.

Es posible que algunos factores exógenos y/o endógenos puedan tener repercusiones en cuanto al riesgo de sufrir cáncer de mama. Cauley y cols.¹⁷ encontraron que en mujeres con altos niveles de estradiol se tuvo 3.6 veces más riesgo de cáncer que en aquellas mujeres que tenían un cuartil más bajo. La testosterona también incrementa el riesgo de cáncer de mama en varias veces, pero cuando se combina con altas dosis de estradiol, el riesgo se incrementa más de 10 veces.

En el estudio ya referido de Gapstur,⁵² se demostró que el riesgo de sufrir cáncer mamario fue particularmente alto en pacientes quienes recibieron estrógenos con una progestina derivada de testosterona. Este aumento en el riesgo puede prevenirse usando terapia combinada de estrógenos-progestágenos. Sin embargo, con relación a esto último, algunos clínicos han invocado que esto puede producir disminución de la libido y cierto grado de pérdida ósea.^{27,28,147}

Es de llamar la atención que el incremento en el riesgo de cáncer de mama se asocia a una elevación significativa de los niveles del estradiol por una dieta alta en grasas.¹⁶⁷ La disminución en el consumo de grasa puede reducir el riesgo de cáncer de mama; sin embargo este tema necesita ser investigado en quienes se someten a un tratamiento a largo plazo con TRHE.⁵ Otro factor que puede incrementar el riesgo de cáncer es la utilización de tibolona, un esteroide con efectos estrogénicos, androgénicos y algunos progestacionales que se utilizan para inhibir la menstruación.^{2,7} La noretistrona, una progestina androgénica, también deberá investigarse más profundamente ya que se le ha atribuido un posible papel en el incremento en riesgo del cáncer de mama. No obstante las evidencias anteriores, la experiencia clínica nos ha mostrado que las dosis habi-

tuales utilizadas con estos agentes por lo general son seguras y muy raramente aumentan este riesgo.

Podríamos resumir que los riesgos de suministrar a largo plazo una THSE son: que se puede desarrollar una hiperplasia endometrial, cáncer de endometrio y cáncer de mama. No obstante lo anterior, hoy por hoy contamos con herramientas farmacológicas (terapia hormonal combinada) que permiten disminuir los dos primeros riesgos. En cuanto a que la TSHE puede aumentar riesgo de padecer cáncer de mama, existen grandes controversias en este tema. Esta controversia se desata en función que algunos autores han encontrado evidencias que en pacientes con historia familiar de cáncer de mama y densidad mineral alta, o bien la presencia de algunos factores exógenos y endógenos como la presencia de altos niveles de estradiol por una dieta alta en grasas y la administración de dosis elevadas de testosterona más estradiol, pueden aumentar el riesgo de sufrir cáncer. De cualquier forma debe ponerse especial cuidado en la vigilancia de estos segmentos de mujeres en los cuales existe un mayor riesgo de desarrollar cáncer mamario.

Uno de los mayores argumentos que favorecen el uso a largo plazo de TRHE ha sido la evidencia del efecto cardioprotector en mujeres con elevado riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.^{100,131} De acuerdo a un estudio en 1,684 mujeres francesas postmenopáusicas sometidas a TRHE,¹⁵⁵ alrededor del 40% de ellas no presentaron factores de riesgo para enfermedades cardíacas y sólo el 20% tuvieron alto riesgo (este estudio consideró alto riesgo a las mujeres que presentan dos o más factores considerados por estos autores como de riesgo). En México tenemos insuficientes datos a este respecto.

Las mujeres menopáusicas o en etapas de la vida más tardías que son portadoras de una DMO baja, deben considerarse dentro del grupo de alto riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.⁶¹ Davis²⁸ hizo un seguimiento a largo plazo de alrededor de 300 mujeres en quienes ninguna había recibido TRHE, se demostró que por cada desviación estándar de disminución en la DMO se duplica el riesgo (2.3 X) de mortalidad cardiovascular, en edades por arriba de los 57 años. El riesgo de mortalidad cardiovascular en mujeres de 70 o más años de edad (n = 754), también casi se duplicó (1.8 X) por cada desviación estándar de disminución de DMO. Por lo tanto, las mujeres postmenopáusicas con un T-Score por debajo de -2 DS son candidatas para TRHE ya que tienen alto riesgo de padecer no solamente OP sino también enfermedades cardiovasculares.

Sabemos que los estrógenos ejercen efectos positivos sobre: a) la disminución de los niveles de lípidos e incremento del HDL colesterol,^{29,162} b) la disminución del fibrinógeno,¹⁴ c) la reducción en los niveles de homocisteína,^{14,74,127} d) la prevención de la hipertrofia ventricular izquierda⁶⁵ y e) la mejoría de la vascularidad y del flujo sanguíneo.⁶⁵ Debe mencionarse que aunque la elevación de la homocisteína es un buen marcador de riesgo miocárdico, debe considerarse que también se pueden reducir los niveles de este marcador mediante el suministro dietético de ácido fólico o por la sim-

ple ingestión de un multivitamínico,⁷⁴ por lo que debe tenerse cuidado en la evaluación de este marcador como indicador de un supuesto beneficio. Otra ganancia adicional de esta forma de tratamiento que ha sido poco explorada, pero que ya se ha documentado, es la observación que la administración de la TRHE está asociada a una disminución del riesgo (RR = 0.66) de cáncer colorrectal.^{64,105}

Aunque los estrógenos tienen efectos benéficos en pacientes con riesgo de enfermedades cardiovasculares,^{74,92,149} también tienen efectos negativos con pacientes en quienes ya se ha establecido la enfermedad. Durante el estudio "HERS", Hulley y cols.⁷² reportaron que la tasa de muerte en pacientes tratadas con estrógenos y antecedentes de enfermedad cardiovascular fue elevada, y que la hospitalización por angina de pecho se duplicó en las mujeres en quienes se iniciaron estrógenos después del primer infarto. En fechas recientes investigadores del *American College of Cardiology* en la Universidad de Duke, también confirmaron que la hospitalización por angina inestable se duplicó (33% vs 17%) por el uso de TRHE en mujeres que habían sufrido un infarto. Estos datos negativos pueden servir de mucho a los opositores al uso de estrógenos. No obstante lo anterior, no pueden negarse los numerosos estudios positivos que demuestran la disminución de enfermedades cardíacas y de las tasas de mortalidad ocasionadas por la TRHE en mujeres que no tienen anomalías cardiovasculares preexistentes.

El efecto protector sobre el hueso que ejercen los estrógenos ya ha sido demostrado en estudios prospectivos y retrospectivos en los pasados 25 años. Sabemos que la TRHE disminuye la resorción ósea pero no aumenta significativamente la formación¹¹² y que el incremento en los niveles de estradiol que se observa en pacientes con implantes con estrógenos puede tener un efecto estimulante en la formación ósea.¹¹² Las amplias evidencias en el incremento en la DMO axial y del calcáneo que se observa con el tratamiento con estrógenos^{31,53,56,79} se puede explicar en función que esta hormona favorece la mineralización del osteoide y disminuye la actividad osteoclástica; es decir, se disminuye la resorción y se aumenta en forma discreta la formación.^{89,97}

Un aspecto que vale la pena comentar es que en ratones se ha podido observar un estímulo de la actividad osteoclástica con el suministro de dosis altas de estrógenos,¹³⁷ y aunque Turner¹⁵⁷ también afirma que puede desarrollarse un "efecto tóxico por exceso de estrógenos", debe hacerse la observación que los estudios referidos en este párrafo fueron hechos en animales, y aunque estos datos nos deben hacer pensar en cuanto a posibles efectos negativos para la conservación de la masa ósea por el suministro de dosis elevadas de estrógenos, es indudable que los estrógenos administrados a dosis terapéuticas en mujeres previene la pérdida mineral ósea.

Las modalidades de tratamiento que emplean dosis bajas continuas de TRHE y se combinan con calcio y vitamina D han mostrado ser eficaces en la conservación de la masa ósea en mujeres mayores de 65 años.⁸⁴ En un estudio con mujeres postmenopáusicas finlandesas se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos previene la pérdida

del hueso esponjoso de la columna vertebral y de la cortical femoral, y disminuye en cierto grado la tasa de fracturas.⁹⁵ Sin embargo, llama la atención que en esos estudios la administración de dosis bajas de vitamina D (300 UI/día) previene fracturas casi tan bien como lo hacen los estrógenos. Como sucede con todos los antirresortivos, los efectos benéficos desaparecen a los pocos años de la suspensión del tratamiento.

Es claro que la deficiencia de estrógenos está francamente ligada a un riesgo elevado de fractura. Asimismo las mujeres con niveles bajos de estradiol tienen un riesgo elevado de fractura tanto en la columna como en la cadera.²⁵ Baste decir que mientras que un calcitriol sérico bajo duplica el riesgo de fractura de cadera, los niveles bajos de estradiol lo aumentan 7 veces. Por lo anterior es de suponerse que el tratamiento con estrógenos en mujeres con bajos niveles de estradiol podría estimular el incremento de este último y en consecuencia también se incrementaría la DMO, por lo que en teoría debería disminuirse la tasa de fracturas. Con base a lo anterior, el segmento de mujeres en quienes por alguna causa pueden detectarse niveles bajos de estradiol deberían considerarse como unas de las mejores candidatas para suministro de TSHE con objeto de prevenir fracturas.

Los estrógenos pueden producir los mismos efectos sobre la DMO que los bifosfonatos, pero a pesar de este efecto hay controversias en cuanto a si realmente los estrógenos tienen la misma eficacia preventiva para sufrir fracturas en todos los grupos. Michaelsson y cols.¹⁰¹ encontraron en un amplio estudio ($n = 4,640$) en mujeres suecas de entre 50 a 81 años que la TRHE protegió contra fracturas a las mujeres delgadas (< 60 kg), pero no ocurrió lo mismo en las más pesadas (> 70 kg) y las que tenían inactividad fueron más protegidas que las activas. En el estudio "HERS" (1,380 mujeres tratadas vs 1,383 controles por más de 4 años) se describió una inusual falta de eficacia en la prevención de fracturas ya que hubo alrededor de 135 fracturas en cada grupo, con sólo un 5% de reducción ($p = 0.7$) de fracturas en el grupo con TRHE. Recientemente investigadores ingleses reportaron una similar reducción en la tasa de fracturas en mujeres sometidas a TRHE por más de 5 años.^{6,119}

Hay otros estudios que refuerzan el concepto que la TRHE es poco eficiente para prevenir fracturas toda vez que la OP y las fracturas se continúan presentando aún en mujeres quienes han usado TRHE en forma constante desde el inicio de la menopausia. En un estudio de fracturas osteoporóticas realizado por Nelson y cols.¹⁰⁶ en el cual se estudiaron 5,430 mujeres con edad promedio 71 años. Aproximadamente un 3% de esas mujeres ($n = 282$) habían tomado TRHE en forma continua desde el inicio de la menopausia, mientras que más de la mitad ($n = 5,430$) nunca habían tomado estrógenos. Un subgrupo importante ($n = 2,586$) había usado TRHE por un tiempo promedio de 8 años pero no hubo ningún efecto sobre la pérdida ósea o la tasa de fracturas. En este estudio se en-

contró que fue necesario suministrar TRHE por más de 20 años para disminuir a la mitad la pérdida ósea y reducir a un tercio la tasa de fracturas. Algunas de las "afectadas" pudieron ser pacientes que no respetaron las indicaciones médicas. Estos hallazgos han llevado a algunos investigadores a tener precauciones en la prescripción de rutina de TRHE (con el único objeto de prevenir fracturas) toda vez que probablemente estemos considerando erróneamente el grado de efectividad de los estrógenos en este rubro.¹¹⁰ Estos resultados no significan que la TRHE sea totalmente inefectiva contra la prevención de fracturas, sino que puede haber grupos de mujeres en los que el suministro de estos agentes no surta los efectos que pretendemos lograr o bien porque la eficacia en ciertos grupos sea difícil de demostrar. De cualquier manera necesitamos más estudios en nuestro medio para colocar esta terapéutica en su lugar preciso en función de prevención de fracturas ya que no hay dudas en los efectos benéficos no ortopédicos que produce la TSHE cuando se prescribe en los segmentos de población apropiados.

Discusión

La heterogeneidad etiológica de la pérdida ósea, la variabilidad de la respuesta esquelética a las diversas formas terapéuticas y la identificación de los segmentos de población en los cuales se pueden ofrecer los mayores beneficios para prevenir fracturas, son los principales problemas para enfrentar el problema de una intervención farmacológica en el campo de las enfermedades metabólicas óseas, en especial de la osteoporosis. Estos problemas han llevado al desarrollo, registro y aceptación de una amplia variedad de agentes farmacológicos^{38,87,107,115,116,138} de tal forma que durante 1998 el mercado mundial de las drogas para tratar a este padecimiento fue de aproximadamente \$ 2.5 billones de dólares y tiende a crecer rápidamente.⁸³

Virtualmente todos los agentes hasta ahora descritos para el tratamiento de la OP han demostrado ser efectivos en la reducción de las tasas de desmineralización y de fracturas.¹³⁹ Sin embargo, hay diferencias en ocasiones muy notables, en cuanto a las características epidemiológicas de los individuos o grupos de individuos con el riesgo teórico de sufrirlas.⁶¹ Una seria dificultad para encarar esta enfermedad con un costo-beneficio razonable, es la identificación de la efectividad real de la intervención farmacológica con que pretendemos evitar las consecuencias ortopédicas de la desmineralización que son las fracturas. Para una mejor comprensión de lo anterior se mencionará lo siguiente a manera de ejemplo: Se sabe bien que hay una baja frecuencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas que no tienen factores de riesgo agregados para sufrir una fractura. En contraste, esta tasa se eleva en otro segmento de estas mismas mujeres, pero que sí son portadoras de factores de riesgo. Lo anterior nos sugiere que deben definirse correctamente a los grupos de pacientes susceptibles de intervención terapéutica. Si tomamos el ejemplo antes citado (pa-

cientes postmenopáusicas con y sin factores de riesgo de fractura) y suministramos tratamiento farmacológico en forma “ciega”, un gran número de mujeres podrían ser sometidas a una intervención farmacológica sin ninguna necesidad.

Desde un punto de vista de salud pública, algunos autores mencionan que los gastos anuales de terapia farmacológica podrían ser en los Estados Unidos de entre 200 a 1,000 dólares por persona. Nosotros hemos calculado que dependiendo del sitio donde se trata y de los diversos criterios de tratamiento, en México los costos anuales son entre 6 y 10 mil pesos. Lo anterior significa que estos costos para prevenir OP podrían ser varias veces (2 a 20x) más grandes que el costo para tratar una fractura osteoporótica; desde luego, en el supuesto que se suministrara tratamiento apeándose a los criterios de intervención farmacológica que sugiere la *National Osteoporosis Foundation* y que se mencionan más adelante.

En la actualidad se está adoptando una novedosa forma de estimar el costo beneficio de una intervención farmacológica, de tal forma que se calcula en número de personas que es necesario tratar durante un cierto lapso para evitar un determinado evento. Bajo estos criterios Guyatt y cols.⁶⁶ mencionan que se requiere proporcionar tratamiento con estrógenos alrededor de 750 pacientes/año para prevenir una fractura en mujeres postmenopáusicas. En este mismo sentido se ha calculado que se requiere proporcionar tratamiento con alendronatos o moduladores selectivos de receptores estrogénicos a aproximadamente 15 mujeres/año para evitar una fractura. Por lo tanto es lógico suponer que la clave para obtener un costo beneficio razonable sería: 1) definir las pautas de la intervención terapéutica que se debe suministrar a cada segmento de pacientes según el tipo y grado de riesgo que presenten (riesgo de fractura, riesgo cardiovascular o de cáncer), 2) seleccionar a aquellos individuos o grupos que tienen mayores probabilidades de éxito en cuanto a la respuesta al tratamiento, 3) estimar la posibilidad de abandono de la medicación antes de un año, 4) identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones por efectos secundarios y 5) reconocer a los pacientes en los cuales se puede incidir efectivamente en la corrección o modificación de los factores de riesgo que sean corregibles o modificables.

En la decisión de suministrar tratamiento farmacológico también deben tomarse en cuenta no sólo la selección de pacientes y los costos, sino que también son importantes otros dos hechos: 1) la eficacia de las drogas para prevenir fracturas, que en el mejor de los casos es tan sólo de un 50%, y 2) que la ya mencionada tasa de abandono al tratamiento es muy elevada aún en pacientes de países desarrollados —En México se ha calculado alrededor de un 70% con alendronatos y calcitonina—. Los datos que se muestran en la *tabla 1* se publicaron en un esfuerzo multidisciplinario organizado por la *National Osteoporosis Foundation* para revisar con base en evidencias la prevención, diagnóstico, tratamiento y costo-beneficio de la eficacia de la inter-

vención farmacológica en un cierto tipo de fracturas.³⁷ Por todo lo anterior debemos tener mucho cuidado en las recomendaciones para selección de los candidatos a intervención farmacológica con relación a la eficacia real de los agentes para prevenir fracturas; el grupo epidemiológico donde teóricamente se obtendrían mejores beneficios, la potencial tasa de abandono y los problemas económicos de nuestra sociedad.

En los Estados Unidos,¹²⁵ la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) recomienda tratar a todos los sujetos con densidad mineral ósea (DMO) por abajo de -2 desviaciones estándar (DS) con respecto del adulto joven (Score-T), aún en ausencia de factores de riesgo, y por debajo de -1.5 DS a los pacientes portadores de un cierto número de factores de riesgo. Si se implementara este abordaje se tendría que suministrar tratamiento a aproximadamente el 40% de las mujeres blancas postmenopáusicas estadounidenses. El porcentaje anterior se da si se usa un solo sitio esquelético para evaluación densitométrica, pero aumenta por arriba del 50% si se utilizan dos sitios de exploración. Como se puede ver, los costos de intervención farmacológica con estos criterios podrían ser muy elevados.

Los epidemiólogos que no están de acuerdo con los criterios de la NOF, sugieren que el tratamiento debería restringirse sólo a un pequeño grupo de pacientes con alto riesgo (por ejemplo por debajo de -2.5 ó -3.5 DS en el fémur proximal y/o con una fractura evidentemente relacionada con OP). Heaney⁶⁸ dice que las mujeres que posiblemente podrían ser las más beneficiadas serían por ejemplo: aquellas con una DMO con Score-T de menos de -2.5 DS, que ya hayan sufrido una fractura, y/o se tenga programado iniciar una terapia con corticosteroides a largo plazo o bien, en aquellos pacientes que se encuentran sujetos a una inmovilización prolongada. Debe mencionarse que muchos médicos en nuestro medio sólo proporcionan tratamiento a pacientes ancianos, con baja DMO y la presencia de una fractura de bajo impacto, en vez de pacientes con únicamente una DMO baja.

También se ha sugerido que para el rastreo de OP se use únicamente densitometría ósea y que esto puede ayudar a identificar pacientes con riesgo de fractura. A este respecto debe comentarse que el valor predictivo para el riesgo de fractura con una densitometría no es elevado (aunque debe aclararse que es alto si se acompaña de otros factores de riesgo distintos a una DMO baja).¹¹⁷

Algunos autores^{23,99,165} sugieren que una alternativa de abordaje que pudiera ser efectiva para prevenir fracturas en grandes grupos de población, es definir a los pacientes con alto riesgo y suministrarles suplementos nutricionales de bajo costo (400 a 800 U de vitamina D y calcio), sobre todo a los individuos mayores de 70 años de edad. Por supuesto también elaborar y aplicar programas masivos de prevención de caídas.

La decisión de suministrar un abordaje farmacológico no debe caer en extremos y las recomendaciones que se emitan para el tratamiento de esta enfermedad deben basarse funda-

mentalmente en la identificación de segmentos de población con determinadas características epidemiológicas, un equilibrado juicio médico y un adecuado cálculo del costo-beneficio según las características de las estrategias que se adopten.

Se debe subrayar que la prevención de fracturas no sólo comprende el ataque o la implementación de medidas de prevención contra la fragilidad ósea, sino que requiere de otras estrategias complementarias como podrían ser las campañas de prevención de caídas, de modificación de los estilos de vida en las diversas etapas de la vida y de ganancia y mantenimiento de la masa ósea. Estos temas escapan a los objetivos de esta comunicación que sólo se refiere a tratamiento farmacológico.

Conclusiones

1. La heterogeneidad etiológica de la pérdida ósea, la variabilidad de la respuesta esquelética a las diversas formas terapéuticas, la efectividad de los diferentes agentes para prevenir fracturas y la identificación de los segmentos de población en los cuales se pueden ofrecer los mayores beneficios a un costo-beneficio razonable, son los principales problemas para decidir una intervención farmacológica para tratar la osteoporosis y disminuir las tasas de fracturas.
2. Cuando se decide una intervención farmacológica estandarizada como política de salud en grandes grupos de población sin establecer ningún tipo de escrutinio, los costos para prevenir una fractura osteoporótica –en especial de la cadera– podrían ser varias veces más grandes que los que se requieren para tratarlas.
3. La efectividad en la prevención de fracturas difiere según el agente y la forma en que se suministra. Baste decir que se ha calculado que para evitar una fractura se requiere proporcionar tratamiento con estrógenos a alrededor de 750 pacientes/año y con alendronatos o moduladores selectivos de receptores estrogénicos es necesario suministrar estos fármacos a aproximadamente 15 mujeres/año. Por otro lado, la prescripción de dosis altas y continuas de fluoruros prácticamente no previene fracturas, peor aún, hay reportes en que las aumenta cuando se ofrece de esta forma, en cambio el suministro a dosis bajas y en forma intermitente mejora la prevención de fracturas.
4. Para obtener un costo-beneficio razonable es necesario definir los segmentos epidemiológicos de pacientes según el tipo y grado de riesgo que presenten, seleccionar a los que tienen mayores probabilidades de éxito en cuanto a su respuesta al tratamiento, estimar la probabilidad de abandono del mismo y de complicaciones por efectos secundarios y corregir o modificar los factores de riesgo identificados.
5. Los costos según criterios para intervención farmacológica que propone la *National Osteoporosis Foundation* podrían ser muy elevados cuando se establecen políticas preventivas para grandes grupos (por ejemplo la Seguridad Social Mexicana), por lo que se ha sugerido que la intervención debería restringirse únicamente al grupo de pacientes con alto riesgo –por ejemplo a mujeres postmenopáusicas

con DMO de -2.5 en columna o -3.5 DS en el fémur proximal, que sean portadoras de más de dos factores de riesgo, que hayan sufrido una fractura evidentemente relacionada con OP, que se tenga programado iniciar una terapia con corticosteroides o drogas con efectos desmineralizantes, o bien, suministrarla a aquellos pacientes que se encuentran sujetos a una inmovilización prolongada. Otra alternativa de abordaje para intervención farmacológica en grandes grupos de población, podría ser la de suministrar a los mayores de 70 años con alto riesgo de fractura suplementos nutricionales de bajo costo –por ejemplo 400 a 800 U de vitamina D y un gramo de calcio al día–, programas de ejercicio adaptados a las condiciones de cada paciente y aplicar programas masivos de prevención de caídas.

6. Los bifosfonatos son los agentes antirresortivos más potentes que se conocen. Sus efectos se ejercen principalmente en el tejido esponjoso, especialmente en el esqueleto axial. La indicación más importante es en aquellos casos en los cuales se ha identificado un alto remodelamiento óseo –es decir una gran actividad osteoclástica–. El alendronato puede disminuir la frecuencia de fracturas hasta en un 50% y en este sentido sus mejores resultados se dan en mujeres postmenopáusicas con densidades minerales bajas que ya han tenido una fractura previa y son portadoras de otros factores de riesgo diferentes a DMO baja. Los bifosfonatos también son útiles para el tratamiento de la OP inducida por corticoides, pero la tasa de prevención de fracturas en este grupo de pacientes es de sólo un 25%. Los principales problemas observados con estos medicamentos son: que pueden desencadenar afecciones gástricas –esofagitis–, especialmente en pacientes portadores de hernias hiatales o reflujo gastroesofágicos y que la tasa de abandono antes de un año es muy elevada –aproximadamente un 70 %–. Además del alendronato existen otros bifosfonatos –etidronato, risedronato, pamidronato e ibandronato– que potencialmente pueden igualar o mejorar los atributos del alendronato pero están aún en etapa de evaluación.
7. La calcitonina es un antirresortivo con potente efecto analgésico. Ejerce una menor acción sobre la masa ósea que los bifosfonatos y sus efectos principales se localizan en el esqueleto axial, especialmente en mujeres postmenopáusicas con fracturas aplastamientos sintomáticos de la columna vertebral ya que pueden prevenir que ocurra una nueva fractura en un 33% cuando se suministra a largo plazo. También es útil en pacientes con atrofia de Sudeck. Esta hormona tiene menos efectos en la prevención de fracturas que los bifosfonatos y también tiene una tasa de abandono similar a ellos. Recientemente se han descrito efectos benéficos en la progresión de cambios degenerativos articulares y en la pérdida del cartílago articular observada en la artrosis.
8. El raloxifeno es un modulador selectivo de receptores estrogénicos que tiene efectos benéficos sobre la pérdida de la masa ósea, el metabolismo de los lípidos y la prevención del cáncer de mama. Se ha estimado que el suministro a largo plazo en mujeres postmenopáusicas reduce la tasa de fracturas vertebrales en un 50%, pero no lo hace

con la misma efectividad en fracturas no vertebrales. Un inconveniente de la administración de este agente es que puede aumentar la frecuencia de bochornos y calambres en extremidades pélvicas. El mayor potencial clínico del raloxifeno está en relación con la posibilidad de no tan sólo prevenir la OP y sus consecuencias, sino que puede prevenir o tratar cáncer de mama y disminuir los riesgos cardiovasculares de las mujeres postmenopáusicas.

9. Los estrógenos son antirresortivos que tienen escasos efectos sobre el hueso cuando éste ya presenta pérdida significativa de la masa ósea, son capaces de disminuir la resorción ósea pero no aumentan significativamente la formación. No obstante lo anterior, cuando los estrógenos se suministran con propósitos preventivos, a dosis bajas continuas, a largo plazo y se acompañan de vitamina D y calcio, pueden mejorar considerablemente la conservación de la masa ósea, sin embargo no son muy efectivos en la prevención de fracturas cuando se suministran a corto plazo. Las mejores candidatas para el suministro de terapia hormonal substitutiva estrogénica con fines de prevención de fracturas, son las mujeres postmenopáusicas, de bajo peso y sedentarias en quienes por alguna causa se identifican bajos niveles de estradiol. Al igual que los moduladores selectivos de receptores estrogénicos, los efectos benéficos de este tipo de terapia no sólo se centra en la prevención de fracturas, sino que esta intervención farmacológica tiene efectos cardioprotectores, disminuye la incidencia de cáncer colorrectal, reduce los lípidos, el fibrinógeno y la homocisteína, previene la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la vascularidad y el riego sanguíneo. Su principal inconveniente es que en determinados grupos de mujeres puede haber un aumento en la frecuencia del cáncer de mama, sangrados transvaginales no deseados y un aumento en la mortalidad después de un infarto al corazón.
10. Con relación a la vitamina D se ha demostrado en diversos estudios que entre un 20 y 50% de los adultos mayores son portadores de deficiencias de este agente y/o sufren hiperparatiroidismo secundario. Cuando se relacionan estos hallazgos con las tasas de presentación de fracturas hay algunas controversias con relación a la frecuencia de presentación de las mismas. Sin embargo es evidente que la corrección de la deficiencia de vitamina D y del hiperparatiroidismo secundario no sólo ejercen efectos benéficos en la conservación de la masa ósea sino que también mejoran la miopatía del anciano,

refuerzan el sistema inmune y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. El segmento de pacientes que deben ser tratados con suplementos de vitamina D son los adultos mayores, sobre todo en aquéllos en los que se detecta un hiperparatiroidismo secundario a un déficit de vitamina D, los pacientes sedentarios y los portadores de síndromes de mala absorción, en los consumidores crónicos de corticosteroides y antiepilépticos así como también en pacientes post-transplantados de riñón.

11. Los fluoruros son anabólicos remineralizantes. Representan los más potentes estimulantes de la actividad osteoblástica hasta ahora encontrados. Sus efectos se ejercen principalmente sobre la mineralización y casi no tienen efectos de hipertrofia trabecular. Con relación a la tasa de prevención de fracturas se han publicado reportes contradictorios ya que mientras unas series muestran efectos sobre la prevención, en otros se describe un aumento de la frecuencia de fracturas. Sin embargo se ha comprobado que la forma en que se suministra este agente es más efectiva cuando se prescribe con un patrón de dosis bajas intermitentes que cuando se hace a dosis altas continuas.
12. Hay una cierta dificultad para entender porqué medicamentos tales como los metabolitos activos de la vitamina D, los moduladores selectivos de receptores estrogénicos, el calcio y la terapia hormonal substitutiva estrogénica pueden prevenir fracturas sin tener claros efectos sobre la hipertrofia ósea y el aumento en la densidad mineral como en las que se observa con alendronatos y calcitonina y aún se observan resultados contradictorios como los que muestran los fluoruros en los que a pesar de su gran actividad mineralizante tienen escasos efectos en la tasa de prevención de las fracturas. Estas dificultades de comprensión se despejan cada día más en la medida que aprendemos a establecer mejores patrones de suministro y en la investigación básica de su comportamiento. La decisión de intervenir farmacológicamente a esta enfermedad debe basarse principalmente en: a) la identificación de segmentos de población con determinadas características epidemiológicas, b) un equilibrado juicio médico, c) una mejor comprensión de sus mecanismos de acción para adecuar los patrones de administración y d) en un adecuado cálculo del costo-beneficio según las características de las estrategias que se adopten.

Tabla 1. Suposiciones que muestran costos anuales y la efectividad de diversos tratamientos en varios tipos de fracturas.¹⁷¹

Escenario No.	Tratamiento	Costo anual**	Efectividad			
			Cadera	Vértebra	Muñeca	Otros
1	Calcio + vitamina D	\$50	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10%	≥ 10
2	Bifosfonatos	\$740	50%	50%	50%	0
3	Calcitonina	\$740	0	75%	0	0
4	Terapia de reemplazo hormonal					
5	• Primeros 5 años de tratamiento	\$430	25%	50%	25%	25
	• 10 o más años de tratamiento	\$430	75%	75%	75%	75%

* % de reducción de tasas de fractura.

** Dólares americanos.

Bibliografía

1. Aguado P, Garces MV, Gonzalez ML, Del Campo MT, Martinez ME: Relationship between calcidiol serum levels and bone mineral density in post-menopausal women. *Calcif Tissue Int* 1995; 64: S75.
2. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T: Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 258-64.
3. Ames SK, Ellis KJ, Gunn SK, Copeland KC, Abrams SA: Vitamin D receptor gene Fok 1 polymorphism predicts calcium absorption and bone mineral density in children. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 740-6.
4. Balena R, Kleerekoper M, Foides JA, Shih M-S, Rao SD, Schober HC, Parfitt AM: Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. *Osteopor Int* 1998; 8: 428-35.
5. Ballard-Barbash R, Forman MR, Kipnis V: Dietary fat, serum estrogen levels, and breast cancer risk: a multi-faceted story. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 492-4.
6. Beardsworth SA, Kearney CE, Steel SA, Purdie DW: A five year prospective study of BMD and fracture risk in HRT treated and untreated peri-menopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64 (Suppl 1): S43.
7. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Coelingh Bennink HJT, Fauser BCJM: Increased loss of trabecular but not cortical bone density, 1 year after discontinuation of 2 years hormone replacement therapy with tibolone. *Maturitas* 1999; 31: 151-9.
8. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G: High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteopor Int* 1999; 9: 226-9.
9. Biank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Berman SK, Phipps RJ, Smith PN: Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Digest Dis Sci* 1997; 42: 281-8.
10. Bischoff H, Stahelin BB, Vogt P, Friderich P, Vonthein R, Tyndall A, Thelie R: Immobility as a major cause of bone remodeling in residents of along-stay geriatric ward. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 485-9.
11. Black DM, et al: Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
12. Black DM, Thompson DE, Bauer D, Hochberg M, Ensrud K, Musliner TA, Yates AJ, Cummings SR: Antifracture efficacy of alendronate in patients at high risk of fracture: Results from the fracture intervention trial. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S78.
13. Boivin G, Meunier PJ: Bone remodeling changes influence the mean degree of mineralization of bone tissue. Therapeutic implications. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S78.
14. Bots ML, Launer LL, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JCM, Koudstaal PJ, Grobbee DE: Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 1999; 159: 38-44.
15. Brago A, Hannon R, Easteli R: Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 4: 602-8.
16. Cardona JM, Pastor E: Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of published clinical trials. *Osteopor Int* 1998; 7: 165-74.
17. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR: Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 1999; 130: 270-7.
18. Cepollaro C, Gonnelli S, Pondrelli C, Martini S, Montagnini A, Rossi B, Gennari C: Usefulness of ultrasound in Sudeck's atrophy of the foot. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 538-41.
19. Chesnut Ch, Silverman S, Andriano K, et al: A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *JAMA* 2000; 109: 267-76.
20. Cocquyt V, et al: Pharmacokinetics of intravenous alendronate. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 385-93.
21. Compston JE: Vitamin D deficiency: Time for action. *Br Med J* 1998; 317: 1466-7.
22. Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F: Report on osteoporosis in the European Community: Current status and recommendations for the future. *Osteopor Int* 1998; 8: 531-4.
23. Cummings SR: Prevention of hip fractures in older women. A population based perspective. *Osteopor Int Suppl* 1998; 1: S8-S12.
24. Cummings SR, et al: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
25. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-8.
26. Davies GC, Huster WJ, Lu, Plouffe L, Lakshmanan M: Adverse events reported by postmenopausal women in controlled trials with raloxifene. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 558-65.
27. Davis SR: Androgen replacement in women: A commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1886-91.
28. Davis SR, Burger HG: The rationale for physiological testosterone replacement in women. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 391-404.
29. De Leo V, la Marca A, Morgante G, Lanzetta D: Comparison of two HRT regimens with bimonthly and monthly progestin administration in postmenopause. *Maturitas* 1999; 31: 171-7.
30. Delmas PD, et al: Raloxifene therapy for 3 years reduces the risk of incident vertebral fractures in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S43.
31. Delmas PD, Pernel G, Feselerbergh D, Garnero P, Hardy P, Pilate C, Dain M-P: A dose-ranging trial of a matrix transdermal 17 beta-estradiol for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. *Bone* 1999; 4: 517-23.
32. Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P: Hip fracture in elderly men: The importance of sub-clinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169: 138-41.
33. Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, Oki T, Maruta K, Nagata Y: Bone mineral density in postmenopausal women with endometrial cancer. *Maturitas* 1999; 31: 165-170.
34. Dooley M, Balfour JA: Ibandronate. *Drugs* 1999; 57: 100-8.
35. Downs RW, Bone HG, McIlwain H, Baker MZ, Yates AJ, Lombardi A, Krupa D, Harning: An open-label extension study of alendronate treatment in elderly women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 463-9.
36. Easteli R, Minne H, Sorensen O, Hooper M, Ritter-Hrncrick C, Pack S, Roumagnac I, Ethgen D, Reinsten JY: Risedronate reduces fracture risk in women with established postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S43.
37. Eddy DM, Johnston CC, Cummings SR, Dawson-Hughes B, Lindsay R, Meltron LS, Slemenda ChW: Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis: Status report. *Osteoporosis Int* 1998; (Suppl. 4): S1-S88.
38. Eddy MD, Johnston Jr. CC, Cummings SR, Dawson-Hughes B, et al: Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 1988; 4(Suppl).
39. El-Hajj Fuieihan G, Deeb M: Hypovitaminosis D in a sunny country. *N Engl Med* 1999; 340: 1840-1.
40. Ensrud K, Seeley D, Nguyen T, White C, Lipschutz R, Zmuda J, Cauley I, Eisman J, Cummings S: Vitamin D receptor (VDR) genotype and fracture risk in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12(Suppl 1): S127.
41. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB: Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2617-24.
42. Erben RG, Bromm S, Stangassinger M: Therapeutic efficacy of la 25-dihydroxyvitamin D₃ and calcium in osteopenic ovariectomized rats: Evidence for a direct anabolic effect of la, 25-dihydroxyvitamin D₃, on bone. *Endocrinology* 1999; 139: 4319-28.
43. Eriksen EF, Meisen F, Brown JP, Sacco-Gibson N, Balena R, Sod EW, Axelrod DW, Chines A: Histology and histomorphometry in post-menopausal osteoporotic women receiving three years of risedronate treatment. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S69.

44. Ettinger B, Pressman A, Schein J: Clinical visits and hospital admissions for care of acid related upper gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J of Man C* 1998; 4(10): 1377-82.
45. Ettinger B, Pressman A, Schein J, Chan J, Silver P, Connolly N: Alendronate use among 812 women: Prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation. *J of Mang Care Pharm* 1998; 4(5): Sep/oct.
46. Feisenberg D, Alenfeld F, Bock O, Hammermeister C, Gowan W: Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. *Maturitas* 1988; 31: 35-43.
47. Ferrari S, Manen D, Bonjour J-P, Siosman D, Rizzoli R: Bone mineral mass and calcium and phosphate metabolism in young men: Relationships with vitamin D receptor allelic polymorphisms. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2043-8.
48. Feskanich D, Hunter DI, Willett WC, Hankinson SE, Hollis BW, Hough HL, Kelsey KT, Coiditz GA: Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women. *Epidemiology* 1998; 9: 535-9.
49. Fitzpatrick LA: Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens: New therapies for the post-menopausal women. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 601-7.
50. Fogelman I, Ribot C, Smith R, Bettica P, Pacak S, Ethgen D, Reginster JY: Risedronate produces dose-dependent increases in bone mineral density in post-menopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S69.
51. Gallagher JC, Kinyamu HK, Fowler SE, Dawson-Hughes B, Dalsky GP, Sherman SS: Calcitropic hormones and bone markers in the elderly. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 475-82.
52. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA: Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable history. Results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-7.
53. George GEM, MacGregor AI, Spector TD: Influence of current and past hormone replacement therapy on bone mineral density: A study of discordant postmenopausal twins. *Osteoporos Int* 1999; 9: 158-62.
54. Geusens P, Vanhoof J, Declerck K, Bruckers L, Molenbergs G, Raus J: Effect of vitamin D supplements on bone density and muscles strength in elderly women. A double-blind, placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S44.
55. Giorgino R: Ultrasonometry in monitoring treatment. Presented at the second joint meeting of ASBMWIBMS, San Francisco, CA, December, 1998.
56. Giorgino R, Paparella P, Lorusso D, Mancuso S: Longitudinal effects of three-year hormonal replacement therapy on quantitative ultrasound bone measurements. *J Bone Miner Res* 1997; 12(Suppl 1): S103.
57. Glerup H, Eriksen EF, Langdahl B: Vitamin D receptor polymorphisms predict the severity and response to treatment in vitamin D deficiency myopathy. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S39.
58. Glerup H, Garden M, Jensen J, Eriksen EF: Vitamin D deficiency among hip fracture patients: Severe myopathy precedes bone involvement. *Osteopor Int* 1998; 8(Suppl): 103.
59. Goa KL, Balfour JA: Risedronate. *Drugs Aging* 1998; 13: 83-91.
60. Gonnelli S, Cepollaro C, Montomoli M, Gennari L, Montagnini A, Palmieri R, Gennari C: Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: A placebo controlled study. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 55-61.
61. Goodman SN: Toward evidence based medical statistics. 2: the Bayes factor. *Ann Intern Med* 1999; 130: 1005-13.
62. Graafmans WC, Lips P, Ooms ME, van Leeuwen JPTM, Pois HAP, Uitterlinden AG: The effect of vitamin D supplementation on the bone mineral density of the femoral neck is associated with vitamin D receptor genotype. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1241-5.
63. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh R, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauskas C, Bush T, Barrett-Connor E: Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999; 130: 262-9.
64. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999; 106: 574-82.
65. Grodstein F, Stampfer MJ: Estrogen for women at varying risk of coronary disease. *Maturitas* 1998; 30: 19-26.
66. Guyatt GH: Evidence-based management of patients with osteoporosis. *J Clin Densitometry* 1998; 1: 395-402.
67. Haden ST, Fuleihan GEH, Angell JE, Cotran NM, LeBoff MS: Calcidiol and PTH levels in women attending an OP program. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 275-9.
68. Heaney RP: Bone mass, bone fragility, and the decision to treat. *JAMA* 1998; 280: 2119-20.
69. Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi JD, Suarez-Almazor ME: A metaanalysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1148-57.
70. Hooper M, Ebeling P, Roberts A, D'Emden M, Nicholson G, Crusan C, Wenderoth D, Ethgen D: Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S69.
71. Ho YV, Briganit EM, Duan Y, Buchanan R, Hall S, Seeman E: Polymorphism of the vitamin D receptor gene and corticosteroid-related osteoporosis. *Osteopor Int* 1999; 134-8.
72. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1999; 280: 605-13.
73. Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, Murakami M, Fujino T, Douchi T, Nagata Y: A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women, a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999; 31: 161-4.
74. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-54.
75. Jordan VC: Estrogen receptor as a target for the prevention of breast cancer. *J Lab Clin Med* 1999; 133: 408-14.
76. Jordan VC, Morrow M: Tamoxifen, raloxifene and the prevention of breast cancer. *Endocr Rev* 1999; 20: 253-78.
77. Kanis JA, McCloskey EV: Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *Q J Med* 1999; 92: 143-9.
78. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AHG, Ashley S, Spector T: A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1179-81.
79. Kearney CE, Beardsworth SA, Thorpe JA, Steel SA, Purdie DW: The effect of 1-15 years of estrogen implantation on bone mineral density in hysterectomized women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S71.
80. Keating NL, Cleary PD, Rossi AS, Zaslavsky AM, Ayanian JZ: Use of hormone replacement therapy by post-menopausal women in the United States. *Ann Intern Med* 1999; 130: 545-53.
81. Khovidhunkit W, Schoback DM: Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 431-9.
82. Kinyamu HK, Gallagher JC, Rafferty KA, Balhorn KE: Dietary calcium and vitamin D intake in elderly and young women: Effect on serum PTH and vitamin D metabolites. *Am Clin Nutr* 1998; 67: 342-8.
83. Komm BS, Bodine PVN: The ongoing saga of OP treatment. *J Cell Biochem Suppl* 1998; 30/31: 277-83.
84. Komulainen M, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen A-M, Aihava E, Honkanen R, Jurvelin J, Saarikoski S: Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: A population-based 5 year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 546-52.
85. Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen A-M, Aihava E, Honkanen R, Saarikoski S: HRT and vitamin D in prevention of nonvertebral fractures in post-menopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998; 31: 45-54.
86. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, Yahata T, Honda A, Takakuwa K, Tanaka K: Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1115-20.
87. Lane JM, Nydick: Osteoporosis. Current modes of prevention and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7: 19-31.
88. Lane NE, Gore LR, Cummings SR, Hochberg MC, Scott JC, Williams EN, Nevitt MC: Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 854-60.
89. Lane NE, Haupt D, Kimmel DB, Modin G, Kinney JH: Early estrogen replacement therapy reverses the rapid loss of trabecular bone

- volume and prevents further deterioration of connectivity in the rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 206-14.
90. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J: Occult vitamin D deficiency in post-menopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-11.
91. LeBoff MS, Neuberger D, Fowier K, Shapiro CL: Chemotherapy induced amenorrhea in women with breast cancer leads to marked bone loss. *Bone* 1998; 23(Suppl 1): 621.
92. Lim WK, Wren B, Jepson N, Roy S, Caplan G: Effect of hormone replacement therapy on left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999; 3: 1132-4.
93. Lips P, Chapuy MC, Dawson-Hughes B, Pois HAP, Holick MF: An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements. *Osteopor Int* 1999; 9: 394-7.
94. Lucas FL, Cauley JA, Stone RA, Cummings SR, Vogt MT, Weissfeld JL, Kuiler LH: Bone mineral density and risk of breast cancer. Differences by family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 148: 22-9.
95. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami H-O, Persson I: Breast cancer risk following long-term estrogen and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-44.
96. Manicourt D-H, Altman RD, Williams JM, Devogelaer J-P, Druetz Van Egeren A, Lenz ME, Pietma D, Thomar EJ-MA: Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1159-67.
97. Masahashi T, Negoro Y, Kuroki T, Asai M, Noguchi M, Nakanishi M: Biochemical markers of bone turnover during hormone replacement therapy. *Intl J Gynecol Obstet* 1999; 64: 163-6.
98. McClung M, et al: Alendronate prevents post-menopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253-61.
99. Melton LJ III: Cost-effective treatment strategies for osteoporosis. *Osteop Int* 1999; Suppl 2: S111-S116.
100. Mendelsohn ME, Karas RH: The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
101. Michaelsson K, Baron JA, Johneli O, Persson I, Ljunghali S: Variation in the efficacy of hormone replacement therapy in the prevention of hip fracture. *Osteopor Int* 1998; 8: 540-6.
102. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axel Rod DW, Bekker PJ: A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513-20.
103. Miller PD, et al: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: Efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997; 103: 468-476.
104. Nand SL, Wren BG, Gross BA, Heller GZ: Bone density effects of continuous estrone sulfate and varying doses of medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 1009-13.
105. Nanda K, Bastian LA, Simel DI: Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880-8.
106. Nelson H, Harris E, Cauley J, Vogt M, Bauer D, Ensrud K, Orwail E: Osteoporosis and fractures are common in older postmenopausal women using estrogen. *Bone* 1999; 23(Suppl): S152.
107. Netelembos C: Osteoporosis: Intervention options. *Maturitas* 1998; 30: 235-9.
108. Newcomb PA, Solomon C, White E: Tamoxifen and risk of large bowel cancer in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Threat* 1999; 53: 271-7.
109. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J, Bergman U: Low use of longterm hormone replacement therapy in Denmark. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 323-8.
110. Orwail ES, Nelson HD: Does estrogen adequately protect postmenopausal women against osteoporosis: An iconoclastic perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1872-4.
111. Parfitt AM: A structural approach to renal bone disease. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1213-20.
112. Patel S, Pazianas M, Tobias J, Chambers TJ, Fox S, Chow J: Early effects of hormone replacement therapy on bone. *Bone* 1999; 24: 245-8.
113. Peter CP, Kindt MV, Majka JA: Comparative study of potential for bisphosphonates to damage gastric mucous of rats. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1009-15.
114. Pecherstorfer M, Mirzaei S, Horn E, Keck AV: Treatment of osteoporosis with ibandronate injected intravenously every 3 months. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S74.
115. Physicians guide to prevention and treatment of OP. National Osteoporosis Foundation. Washington, D.C. 1999.
116. Pinkerton JV, Santen R: Alternatives to the use of estrogen in postmenopausal women. *Endocrine Rev* 1999; 20: 308-20.
117. Pocock NA, Culton NL, Harris ND: The potential effect on hip fracture incidence of mass screening for osteoporosis. *Med J Aust* 1999; 170: 486-8.
118. Pois HAP, et al: Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FO-SIT Study. *Osteoporos Int* 1999; 9(Suppl 1): 461-8.
119. Purdie DW, Steel SA: A 5 year prospective study of BMD behaviour in HRT treated and untreated peri-menopausal women. *Bone* 1998; 23(Suppl): S643.
120. Qu Q, Harkonen PL, Vaananen HK: Comparative effects of estrogen and antiestrogens on differentiation of osteoblasts in mouse bone marrow culture. *J Cell Biochem* 1999; 73: 500-7.
121. Ravin P, Clemmsen B, Christiansen C: Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early post-menopausal women. *Bone* 1999; 237-44.
122. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP: The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 897-904.
123. Reginster J-Y, Deroisy R, Pirenne H, Frederick I, Dewe W, Albert A, Collette J, Zheng SX, Gosset C: High prevalence of low femoral bone mineral density in elderly women living in nursing homes or community-dwelling: A plausible role of increased parathyroid hormone secretion. *Osteoporos Int* 1999; 9: 121-8.
124. Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillemin I, Menkes C-J, Nieisen K: Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteop Int* 1999; 9: 75-81.
125. Reid DM: The use of risedronate in the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis (CIO). *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S1-119.
126. Resch A, Biber E, Seifert M, Resch H: Evidence that tamoxifen preserves bone density in late post-menopausal women with breast cancer. *Acta Oncol* 1998; 7: 661-4.
127. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH: Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281: 1817-21.
128. Ringe JD, Coster A, Dorst AJ, Guttman, Fracasso C, Umbach R: Comparative treatment of moderate postmenopausal osteoporosis with intermittent cyclical etidronate or hormone replacement. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S71.
129. Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R: Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosphate plus calcium: Dose-related effects on bone density and fracture rate. *Osteopor Int* 1999; 9: 171-8.
130. Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, Martinez P, Minisola S: Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients. *Br J Nutr* 1999; 81: 133-7.
131. Rosenson RS, Tangney CC, Mosca LJ: Hormone replacement therapy improves cardiovascular risk by lowering plasma viscosity in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1902-5.
132. Roux C: A review of phase III risedronate osteoporosis studies. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S119.
133. Rozenberg S, Vasquez JB, Vandromme J, Kroli M: Educating patients about the benefits and drawbacks of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1998; 13: 33-41.
134. Russeli RGG, Rogers MJ: Bisphosphonates. From the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 5: 97-106.
135. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ: Alendronate increased bone mineral density but did not reduce new fractures in glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 39: 292-9.

136. Sahota O, Masud T, San P, Hosking DJ: A comparison of alendronate, cyclical alendronate, cyclical etidronate and calcitriol in the treatment of established osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S67.
137. Samuels A, Perry MJ, Tobias JH: High-dose estrogen induces de novo medullary bone formation in female mice. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 178-86.
138. Santen RJ, Petroni G: Relative *versus* attributable risk of breast cancer from estrogen replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1875-81.
139. Sato M, Grese TA, Dodge JA, Bryant HU, Turner CH: Emerging therapies for the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Med Chem* 1999; 42: 1-24.
140. Sato Y, Kuno H, Asoh T, Honda Y, Oizumi K: Effect of immobilization on vitamin D status and bone mass in chronically hospitalized disabled stroke patients. *Age Ageing* 1999; 28: 265-9.
141. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K: Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1 α , hydroxyvitamin D₃ in elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 64-8.
142. Sato Y, Oizumi K, Kuno H, Kaji M: Effect of immobilization upon renal synthesis of 1,25 dihydroxyvitamin D in disabled elderly stroke patients. *Bone* 1999; 24: 271-5.
143. Schneider HPG, Jackisch C: Potential benefits of estrogens and progestogens on breast cancer. *Int J Fertil* 1998; 43: 278-85.
144. Scott J, Thompson D, Schneider DL, Quandt S, Levis S, Black D, Suryawanshi S, Yates AJ: Alendronate reduces the risk of multiple, clinical fractures: results from FIT. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S82.
145. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB: Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 652-7.
146. Shapiro D, Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Silis GJ, Brodie MJ: Bone density and antiepileptic drugs: A case-control study in older patients. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S73.
147. Shoupe D: Androgens and bone: Clinical implications for menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S329-33.
148. Silverman SL, et al: Salmon calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis. Final world wide results of the "PROOF" Study. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: S43.
149. Sourander L, Rajala T, Raiha I, Makinen J, Erkkola R, Helenius H: Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT). *Lancet* 1999; 352: 1965-9.
150. Spencer CP, Morris EP, Rymer JM: Selective estrogen receptor modulators: Women's panacea for the next millennium? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 763-70.
151. Stepan J, Rosenova Z: Comparison of 17 β -estradiol and calcitonin in treatment of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12(Suppl. 1): S351.
152. Stepan J, Weiss T, Hana V, Marek J: Spine BMD and heel stiffness correspond in postmenopausal osteoporosis and its treatment with estrogen, but not in Cushing's syndrome and its treatment. *Bone* 1998; 23(Suppl): S523.
153. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, Nishida S, Takano Y, Mashiba T, Endo N, Takahashi HE: Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatments in the prevention of hip fractures: A retrospective study. *Osteopor Int* 1999; 9: 163-70.
154. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS: Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338: 777-83.
155. Thromollieres FA, Pouilles J-M, Cauneille C, Ribot C: Coronary heart disease risk factors and menopause: A study in 1,684 French women. *Atherosclerosis* 1999; 142: 415-23.
156. Tsai KS, Hsu SHJ, Yang RS, Cheng WC, Chieng PU: The effectiveness of cyclic and continuous oral clodronate therapy on bone density and markers in osteopenic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 384-8.
157. Turner RT: Mice, estrogen, and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 187-191.
158. Twis IM, Pas O, Ramp-Koopmanschap W, Hartigh JD, Vermeij P: The effects of nitrogen containing bisphosphonates on human epithelial (Caco-2) cells, an *in vitro* model for intestinal epithelium. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 784-91.
159. Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-56.
160. Von der Recke P, Hansen MA, Hassager C: The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999; 106: 273-8.
161. Wagemans AMA, Fiolet JFBM, van der Linden ES, Menheere PPCA: Osteoporosis and intellectual disability: Is there any relation? *J Intellect Disabil Res* 1998; 42: 370-4.
162. Walsh BW, Spiegelman D, Morrissey M, Sacks FM: Relationship between serum estradiol levels and the increases in high density lipoprotein levels in postmenopausal women treated with oral estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 985-9.
163. Wasnich RD, Miller PD: Antifracture efficacy of antiresorptive treatments depend on bone density. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S98.
164. Wasnich RD, Ross PD, Thompson DE, Cizza G, Yates AJ: Skeletal benefits of two years of Alendronate treatment are similar for early postmenopausal Asian and Caucasian women. *Osteopor Int* 1999; 9: 455-60.
165. Watts N, Hangartner T, Chesnut C, Genant H, Miller P, Eriksen E, Chines A, Axelrod D, McKeever C: Risedronate treatment prevents vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 64(Suppl 1): S42.
166. Weiderpass E, Baron JA, Adami H-O, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R, Correia N, Persson I: Low potency estrogen and risk of endometrial cancer: A case-control study. *Lancet* 1999; 353: 1824-8.
167. Wu AH, Pike MC, Stram DO: Meta-analysis: Dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 529-34.
168. Ziegler R, Kasperk C: Glucocorticoid-induced osteoporosis: Prevention and treatment. *Steroids* 1998; 63: 344-8.
169. Zimmerman SI, Girman CJ, Bui VC, Chandler J, Hawkes W, Martin A, Holder I, Hebel JR, Sloane PD, Magaziner J: The prevalence of osteoporosis in nursing home residents. *Osteopor Int* 1999; 9: 151-7.