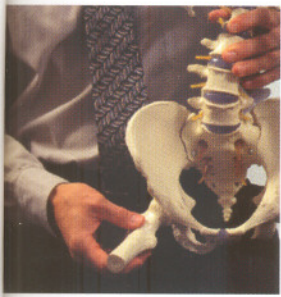


# Prevención de la fractura de cadera

## Terapias medicamentosas y modificaciones del estilo de vida que pueden reducir el riesgo

**Autor: Justus J. Fiechtner, MD, MPH**

Profesor asociado, Colleges of Human and Osteopathic Medicine, Michigan State University, East Lansing



### INTRODUCCIÓN

El riesgo de fractura osteoporótica se puede reducir usando una combinación de estrategias terapéuticas. Un programa preventivo que combina en forma efectiva un bisfosfonato, suplementos de calcio, ingesta adecuada de vitamina D, y atención apropiada al ejercicio y a los riesgos en el entorno del paciente, pueden reducir significativamente la incidencia de fractura de cadera y la morbilidad y mortalidad asociadas. En este artículo, el Dr. Fiechtner discute las medidas preventivas no farmacológicas y varias terapias medicamentosas, como también métodos para evaluar la efectividad de los tratamientos.

Las fracturas de cadera constituyen una consecuencia común y grave de la osteoporosis. En 1995, ocurrieron casi 250.000 fracturas de cadera en los Estados Unidos,<sup>1</sup> y se espera que el índice anual de fractura de cadera en todo el mundo se eleve considerablemente a medida que aumentan las expectativas de vida y los índices específicos de edad de las fracturas de cadera. Por lo tanto, se requieren con urgencia estrategias preventivas.

En las mujeres ancianas, el 90% de las fracturas de cadera son atribuibles a osteoporosis.<sup>2</sup> La mayoría de las fracturas de cadera resultan de traumas relativamente menores, como caídas de la cama o de la propia altura o más baja. Una de cada cinco (20%) personas fallecen dentro del primer año después de sufrir una fractura de cadera,<sup>3</sup> y sólo el 40% de los pacientes recuperan su movilidad previa a la fractura.<sup>4</sup> El índice de institucionalización en lugares de cuidado a largo plazo entre los sobrevivientes de fracturas es más del doble del observado en controles de la misma edad y sexo.<sup>5</sup> En gran parte como resultado de esta disminución en la movilidad e independencia, los pacientes con fractura de cadera experimentan un deterioro rápido e importante en la calidad de vida relacionada con la salud. El tratamiento de los pacientes con fractura de cadera es responsable de la mayor parte de los gastos de atención en salud asociados con osteoporosis (aproximadamente US\$ 14 billones anualmente en los Estados Unidos).<sup>6</sup>

Desafortunadamente, el principal incentivo para que un médico brinde asesoría a las mujeres sobre la osteoporosis y su prevención es un diagnóstico de osteoporosis u osteopenia,<sup>7</sup> lo cual indica que no se están identificando muchas mujeres con múltiples factores de riesgo de osteoporosis para intervenciones preventivas o examen de la densidad mineral ósea (DMO). En el presente artículo, se exponen las intervenciones que se han evaluado para determinar su efecto sobre la reducción del riesgo de fractura de cadera y fractura no vertebral.

### Intervenciones no farmacológicas

Un programa de intervención no farmacológica diseñado para reducir el riesgo de caídas usando ajuste de medicación, instrucción comportamental y ejercicio, redujo un 25% el número de caídas entre los participantes.<sup>8</sup> Para caídas que requieran cuidado médico, el costo previsto por caída en este estudio fue de US\$ 12.392, que fue similar al costo promedio de hospitalización (US\$ 11.800) por una caída entre personas de 65 años y mayores.<sup>8</sup> El uso de protectores de cadera anatómicamente diseñados, que dispersan la energía de una caída dentro de tejido blando adyacente, reduce más de un 80% el riesgo de fractura en pacientes que los usan con regularidad.<sup>9</sup>

La suplementación con calcio y vitamina D reduce el riesgo de fractura de cadera, según un estudio realizado por Pfeifer

y coinvestigadores.<sup>10</sup> A esta conclusión se llegó inicialmente en 1992, cuando Chapuy y sus colegas<sup>11</sup> asignaron aleatoriamente 3.270 mujeres ancianas a recibir calcio (1.2 g) y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) (20 mg [800 UI]) o un placebo doble, diariamente, por 18 meses. Se demostró una reducción del 43% en el riesgo de fractura en pacientes que tomaron los suplementos (P=.043).<sup>11</sup> Desde entonces, la mayoría de los estudios de agentes para prevenir o tratar la osteoporosis y evaluar la reducción del riesgo de fractura han suministrado uno o ambos suplementos a los pacientes, tanto en el grupo placebo como en el brazo de tratamiento.

El ejercicio regular de levantamiento de pesas puede reducir la pérdida ósea y conservar o mejorar la DMO en adultos de mayor edad.<sup>12</sup> Un programa de ejercicio también puede reducir el riesgo de fractura disminuyendo el riesgo de caídas en personas ancianas.<sup>13</sup> Aunque los efectos del ejercicio sobre la DMO en los últimos años de la vida son reducidos, la evidencia epidemiológica sugiere que el ser físicamente activo puede reducir casi a la mitad la incidencia de fractura de cadera en la población de edad avanzada.<sup>14</sup> Se debe fomentar el ejercicio en el transcurso de la vida para maximizar la masa ósea pico, reducir la pérdida ósea relacionada con la edad y mantener la fuerza muscular y el equilibrio.<sup>15</sup>

## Intervenciones farmacológicas

Los medicamentos disponibles para el manejo de la osteoporosis difieren en su habilidad para reducir los riesgos de fractura de cadera y otros tipos no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja u osteoporosis, según lo evaluado en estudios clínicos. La tabla 1 resume los hallazgos de estudios clínicos que evaluaron las reducciones en el riesgo de fractura en esta población de pacientes. Debido a que algunos estudios no tuvieron poder suficiente para evaluar la reducción en el riesgo de fractura de cadera únicamente, el impacto de un medicamento sobre la reducción del riesgo de fractura no vertebral (comprendiendo todos los sitios óseos, incluyendo la cadera pero no las vértebras) también está incluido en la tabla 1.

Datos recientes sugieren que la reducción del riesgo de fractura de cadera y no vertebral puede ser más una función de la supresión del recambio óseo e incremento de la DMO, en comparación con la reducción en el riesgo de fractura vertebral, que se puede lograr con cambios mínimos en la DMO.<sup>26</sup> La reducción en el recambio óseo, producida por los tratamientos antirreabsortivos, generalmente alcanza un plateau en unas pocas semanas (por ej., los bisfosfonatos, los estrógenos) o meses (por ej., el raloxifeno, la calcitonina).<sup>27</sup> Los cambios en los marcadores de recambio óseo producidos por el raloxifeno y la calcitonina, generalmente son de menor magnitud que los producidos por los bisfosfonatos y terapia

de reemplazo hormonal.<sup>27</sup> El raloxifeno y calcitonina nasal produjeron pequeños incrementos en la DMO, pero redujeron el riesgo de fractura vertebral.<sup>24,25</sup> Esta reducción en riesgo es casi tan grande como la alcanzada por el risedronato sódico<sup>17</sup> y el alendronato sódico<sup>20,28</sup> aunque no ocurre tan rápidamente. En estudios recientes, se ha logrado reducción de fracturas no vertebrales y de cadera con el tratamiento con risedronato y alendronato<sup>18</sup> pero no con raloxifeno<sup>24</sup> y calcitonina nasal.<sup>25</sup>

## Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son poderosos agentes antirreabsortivos de los cuales se ha comprobado clínicamente que reducen el riesgo de fracturas de cadera en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

**Risedronato:** la eficacia del risedronato, un bisfosfonato de tercera generación, se ha evaluado en múltiples estudios. El Programa de Intervención de la Cadera<sup>18</sup> evaluó el impacto del risedronato sobre el riesgo de fractura de cadera en 9.331 mujeres ancianas. Los investigadores del estudio enrolaron dos grupos: uno constaba de mujeres de 70 a 79 años de edad con osteoporosis confirmada (DMO baja en el cuello femoral) y por lo menos un factor clínico de riesgo adicional para fractura de cadera, y el otro grupo estaba conformado por mujeres de 80 años de edad y mayores, quienes tenían por lo menos un factor clínico de riesgo de fractura de cadera. (No se requería un diagnóstico confirmado de osteoporosis para el enrolamiento en el segundo grupo). Hasta la fecha, este es el único estudio prospectivo diseñado específicamente para determinar los efectos del tratamiento antirreabsortivo sobre la fractura de cadera (el punto final primario).

Durante el estudio de 3 años, ocurrieron 232 fracturas de cadera. El risedronato redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera, un 39% (P=.02) en mujeres con osteoporosis confirmada, y un 58% (P=.004)<sup>29</sup> en mujeres con osteoporosis confirmada y una fractura vertebral en el inicio.<sup>18</sup> No se reportó reducción estadísticamente significativa en el riesgo de fractura de cadera entre las mujeres enroladas, con base en los factores clínicos de riesgo de fractura de cadera, pero la mayoría de estas mujeres no tenían osteoporosis. La reducción global en el riesgo de fractura de cadera en la población del estudio, que incluyó muchas mujeres mayores de 80 años y no tenían osteoporosis confirmada, fue del 30% (P=.02).<sup>18</sup>

Otro estudio clínico con risedronato, realizado por el Grupo de Estudio de Eficacia Vertebral de la Terapia con Risedronato (VERT, Vertebral Efficacy with Risedronato Therapy),<sup>16</sup> demostró una reducción significativa en el riesgo de fractura no vertebral (por ej., cadera, clavícula, húmero, muñeca, pelvis, pierna) después de 3 años de tratamiento. El riesgo de fractura no

vertebral se redujo significativamente, un 37% ( $P=.022$ ) después de 5 años de tratamiento con risedronato en una extensión del estudio VERT.<sup>30</sup> En un análisis post hoc de los datos combinados de cuatro estudios con risedronato ( $n=4.845$ ),<sup>31</sup> el riesgo de fractura no vertebral se redujo significativamente, un 56% ( $P=.002$ ) después de un año de tratamiento.

**Alendronato:** el tratamiento con alendronato, un bisfosfonato de segunda generación, no produjo una reducción significativa del riesgo de fractura de cadera o no vertebral en el Estudio de Intervención de Fracturas<sup>20</sup> entre mujeres con DMO baja y sin fracturas vertebrales prevalentes. En otro brazo del estudio,<sup>19</sup> que incluyó mujeres con DMO baja del cuello femoral y fractura prevalente, el tratamiento con alendronato redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera, un 51% ( $P<.05$ ) pero no redujo en forma representativa el riesgo de cualquiera de las fracturas no vertebrales (reducción del riesgo, 20%;  $P=.063$ ). No se observó efecto significativo sobre la incidencia de fracturas de cadera o no vertebrales en un tercer estudio clínico.<sup>21</sup> Un cuarto estudio, realizado para determinar el efecto de 1 año de tratamiento con alendronato (10 mg/día) sobre la DMO en 1.908 mujeres postmenopáusicas con DMO baja,<sup>22</sup> encontró que el riesgo de fracturas no vertebrales se redujo significativamente, un 47% ( $P=.021$ ), pero no se reportaron datos sobre reducción del riesgo de fractura de cadera.

### Terapia de reemplazo hormonal

La evidencia sobre la eficacia de terapia de reemplazo estrogénico para prevención de fracturas osteoporóticas no ha sido conclusiva,<sup>17</sup> y se ha basado en gran parte en estudios de observación. En el extenso estudio prospectivo Corazón y Reemplazo con Estrógenos/Progestágenos (HERS, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study),<sup>23</sup> la terapia combinada de reemplazo hormonal no redujo el riesgo de fracturas no vertebrales o de cadera. Un meta-análisis reciente<sup>32</sup> determinó que la terapia estrogénica reducía un 27% ( $P=.02$ ) el riesgo de fracturas no vertebrales, un efecto que fue atenuado a un 12%, no significativo, en mujeres de 60 años de edad o mayores. Los investigadores advirtieron que la falta de un efecto demostrable en mujeres de mayor edad puede ser causada por evidencia publicada insuficiente. La Iniciativa de Salud de las Mujeres<sup>33</sup> es el primer estudio que apoya la habilidad de las hormonas postmenopáusicas para prevenir las fracturas de cadera, mostrando una reducción de cinco fracturas por cada 10.000 personas-años.

Sin embargo, la persistencia a largo plazo con terapia de reemplazo hormonal es deficiente,<sup>34</sup> y persiste la preocupación por su seguridad, particularmente debido a que información recientemente publicada por la Iniciativa de Salud de las Mujeres sugiere un riesgo incrementado de eventos

trombóticos con las preparaciones de estrógenos-progestágenos.<sup>33</sup> Por lo tanto, se anima a los pacientes a que busquen alternativas a los estrógenos. Éstas incluyen las isoflavonas, una clase de fitoestrógenos derivados en gran parte de productos a base de soya, que muestran actividad estrogénica en varios sitios. La evidencia sobre los isoflavonas de aparición natural es algo limitada, pero la ipriflavona, un derivado sintético de los isoflavonas, puede prevenir la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja.<sup>35</sup>

### Raloxifeno y calcitonina

El raloxifeno, un modulador selectivo de receptores estrogénicos, no redujo significativamente el riesgo a 3 años de fractura de cadera ni de todas las fracturas no vertebrales en la Evaluación de los Múltiples Resultados del Raloxifeno.<sup>24</sup> En otro estudio,<sup>25</sup> la calcitonina-salmón spray nasal (100 UI/día) redujo significativamente el riesgo a 5 años de fractura de cadera y todas las fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y fracturas vertebrales preexistentes. Sin embargo, no se observaron reducciones significativas en las fracturas de cadera ni otras fracturas no vertebrales en los grupos que tomaron 200 UI/día (la dosis diaria recomendada) ó 400 UI/día. La falta de un efecto dosis-respuesta, el reducido número de pacientes estudiados y puntos finales de fractura, y la ausencia de un análisis de intención de tratar hicieron surgir inquietudes sobre las conclusiones extraídas de este estudio.<sup>36</sup>

### Nuevas opciones de tratamiento

La hormona paratiroidea (1-34) fue aprobada recientemente por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos como un tratamiento para la osteoporosis postmenopáusica. En contraste con los agentes antirreabsortivos previamente discutidos, la hormona paratiroidea estimula los osteoblastos y por lo tanto, la formación ósea al inyectarse en forma intermitente y en pequeñas dosis.<sup>37</sup> Las inyecciones diarias de 20 mg ó 40 mg de hormona paratiroidea redujeron un 35% ( $P=.04$ ) el riesgo de nuevas fracturas no vertebrales y un 40% ( $P=.02$ ), respectivamente en 1.637 mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales prevalentes.<sup>38</sup> El número total de fracturas de cadera (nueve entre los tres grupos de tratamiento) fue insuficiente para evaluar la reducción del riesgo de fractura. Todavía queda por definirse completamente el papel exacto de la hormona paratiroidea en el manejo de la osteoporosis, pero este agente se reserva, generalmente, para uso en pacientes con osteoporosis severa que no pudieron tolerar otras medicaciones o para quienes las medicaciones son inefectivas.

### Monitoreo del tratamiento

Aunque la DMO se ha usado tradicionalmente como una medida de la efectividad del tratamiento, se está

Tabla 1.

## Reducciones en el riesgo de fractura de cadera y no vertebral en estudios clínicos terapéuticos en mujeres postmenopáusicas

Investigadores (período del estudio)	No. de pacientes	Principales criterios de elegibilidad	Régimen medicamentoso
<b>Risedronato sódico</b>			
Harris y col. <sup>16</sup> (3 años)	2.458	Osteoporosis (DMO vertebral baja) y >1 fractura vertebral	5 mg/día
Reginster y col. <sup>17</sup> (3 años)	1.226	Osteoporosis (DMO vertebral baja) y >2 fracturas vertebrales	5 mg/día
McClung y col. <sup>18</sup> (3 años)	5.445	Osteoporosis (DMO baja en cuello femoral)	2.5 mg/día ó 5 mg/día
	1.703	Osteoporosis y >1 fractura vertebral	
<b>Alendronato sódico</b>			
Black y col. <sup>19</sup> (3 años)	2.027	Osteoporosis (DMO baja en cuello femoral) y fractura vertebral prevalente	5 mg/día por 2 años; luego 10 mg/día por 1 año
Cummings y col. <sup>20</sup> (4 años)	4.432	DMO baja en cuello femoral	5 mg/día por 2 años; luego 10 mg/día por 2 años
Liberman y col. <sup>21</sup> (4 años)	994	Osteoporosis (DMO baja en columna lumbar)	5 mg/día ó 10 mg/día por 3 años, o 20 mg/día por 2 años; luego 5 mg/día por 1 año
Pols y col. <sup>22</sup> (1 año)	1.908	DMO baja en columna lumbar	10 mg/día
<b>Terapia de reemplazo hormonal</b>			
Cauley y col. <sup>23</sup> (4 años)	2.763	Ninguno*	0.625 mg/día estrógenos conjugados, 2.5 mg/día medroxiprogesterona
<b>Raloxifeno</b>			
Ettinger y col. <sup>24</sup> (3 años)	7.705	Osteoporosis (DMO baja en cuello femoral o en columna lumbar) o >1 fractura vertebral	60 mg/día ó 120 mg/día
<b>Calcitonina-salmón spray nasal</b>			
Chesnut y col. <sup>25</sup> (5 años)	1.255	Osteoporosis (DMO baja en columna lumbar) y fractura vertebral prevalente	100 UI/día 200 UI/día 400 UI/día

DMO, densidad mineral ósea; NR, no reportado; NS, no significativo; RR, riesgo relativo asociado con actividad del medicamento versus placebo.

\* Estudio de prevención secundaria en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cardiovascular.

† Índice clínico global de fractura (incluidas fracturas vertebrales).

reconsiderando su valor a corto plazo.<sup>36</sup> Los cambios en la DMO después de sólo 1 año de tratamiento, no reflejan necesariamente la conveniencia del tratamiento. Un estudio reciente,<sup>39</sup> examinó los resultados de pacientes enrolados en grandes estudios de tratamiento con alendronato y raloxifeno. Los investigadores determinaron que la mayoría de las mujeres que pierden DMO durante el primer año de tratamiento con

estos agentes, ganarán DMO si se continúa el mismo tratamiento durante un segundo año. Estos datos ilustran el principio de regresión hasta la media y sugieren que los tratamientos efectivos para la osteoporosis no se deben alterar debido a la pérdida de DMO durante el primer año de uso.<sup>36</sup> Por consiguiente, aunque se recomienda la medición anual de la DMO hasta que se alcance una masa ósea estable, y en

### Mujeres postmenopáusicas con densidad mineral ósea baja u osteoporosis

Efecto de reducción en fractura de cadera		Efecto de reducción de fractura no vertebral	
RR (%)	Valor P	RR (%)	Valor P
NR	NR	â39	.02
NR	NR	â33	NS
â40	.009	â20	.03
â60	.003	â30	.01
â51	.047	â20	.063
â21	.44	â22	.13
NR	NR	â21	NR
NR	NR	â47	.021
â10	NS	â10†	NS
â10	NS	â10	NS
â90	.04	â36	<.05
â50	NS	â12	NS
â20	NS	â19	NS

lo sucesivo cada 2 años, la decisión de mantener o cambiar el tratamiento debe tomar en consideración el fenómeno de regresión a la media.

Cuando se evalúan los resultados de estudios clínicos terapéuticos, también es importante anotar que no existe una correlación directa entre un incremento en la DMO y una reducción en el riesgo de fractura.<sup>40</sup> La relación entre la DMO y la reducción del riesgo de fractura es compleja y probablemente es diferente para fracturas vertebrales y no vertebrales, de tal manera que el uso de la DMO como una

medición sustituta única de la eficacia clínica es un poco limitado. Los cambios en los marcadores óseos detectados por los métodos actuales, tampoco predicen confiablemente la respuesta antifractura a los bisfosfonatos ni a la terapia de reemplazo hormonal.<sup>41</sup> En la determinación del medicamento apropiado para un paciente, la medida clínicamente más relevante de eficacia es la reducción en el riesgo de fractura. Al evaluar diferentes opciones de tratamiento para la osteoporosis, los médicos se deben concentrar en los resultados de estudios clínicos bien diseñados que usen este resultado como el punto final primario.

## Resumen

Se espera que el número anual de fracturas de cadera ocurrido en todo el mundo aumente en forma dramática a medida que la población envejece. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D y el ejercicio son fundamentales para cualquier programa de prevención de pérdida ósea o tratamiento de la osteoporosis. Los programas de prevención de caídas, ejercicio de levantamiento de pesas y resistencia, el uso de protectores de cadera, y el suplemento de calcio y vitamina D pueden reducir el riesgo de fractura de cadera. Entre los agentes antiosteoporosis disponibles, los bisfosfonatos risedronato y alendronato han producido las máximas reducciones en el riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas. La calcitonina nasal y el raloxifeno no han demostrado reducciones significativas en el riesgo de fracturas no vertebrales o de cadera.

El papel de la hormona paratiroidea (1-34) en el tratamiento de las fracturas de cadera continúa siendo incierto hasta que se obtenga más experiencia sobre su uso y se lleven a cabo estudios con suficiente poder estadístico.

Los datos indican que los bisfosfonatos reducen en forma consistente el riesgo de fractura de cadera en pacientes con osteoporosis, especialmente aquellos con una fractura vertebral existente. Además de la intervención farmacológica, se deben incluir estrategias no farmacológicas preventivas adecuadas para garantizar una reducción máxima en el riesgo de fractura de cadera.

## Referencias

1. Cumming RG, Nevitt MC, Cummings SR. Epidemiology of hip fractures. *Epidemiol Rev* 1997;19(2):244-57
2. Melton LJ III, Thamer M, Ray NF, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12(1):16-23
3. Walker N, Norton R, Vander Hoorn S, et al. Mortality after hip fracture: regional variations in New Zealand. *N Z Med J* 1999;112(1092):269-71
4. Koot VC, Peeters PH, de Jong JR, et al. Functional results after treatment of hip fracture: a multicentre, prospective study in 215 patients. *Eur J Surg* 2000;166(6):480-5
5. Jalovaara P, Virkkunen H. Quality of life after primary hemiarthroplasty

- for femoral neck fracture: 6-year follow-up of 185 patients. *Acta Orthop Scand* 1991;62(3):208-17
6. Ray NF, Chan JK, Thamer M, et al. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997;12(1):24-35
  7. Gallagher TC, Gelling O, Comite F. Missed opportunities for prevention of osteoporotic fracture. *Arch Intern Med* 2002;162(4):450-6
  8. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(13):821-7
  9. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000;343(21):1506-13
  10. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1113-8
  11. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(23):1637-42
  12. Snow CM, Shaw JM, Winters KM, et al. Long-term exercise using weighted vests prevents hip bone loss in postmenopausal women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55(9):M489-91
  13. Kujala UM, Kaprio J, Kannus P, et al. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men. *Arch Intern Med* 2000;160(5):705-8
  14. Rutherford OM. Is there a role for exercise in the prevention of osteoporotic fractures? *Br J Sports Med* 1999;33(6):378-86
  15. Lanza F, Sahba B, Schwartz H, et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):58-64
  16. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344-52
  17. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83-91
  18. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40
  19. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41
  20. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280(24):2077-82
  21. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(22):1437-43
  22. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, 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 FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9(5):461-8
  23. Cauley JA, Black DM, Barrett-Connor E, et al. Effects of hormone replacement therapy on clinical fractures and height loss: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Am J Med* 2001;110(6):442-50
  24. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637-45
  25. Chesnut CH III, 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. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267-76
  26. Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17(1):11-4
  27. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11 Suppl 6:S2-17
  28. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118-24
  29. Geusens P, Adami S, Bensen W, et al. Risedronate reduces risk of hip fracture in elderly women with osteoporosis. (Abstr S67) Presented at the 27th European Symposium on Calcified Tissue, 2000, Tampere, Finland
  30. Watts NB, Sorensen O, Eriksen E, et al. Risedronate therapy for postmenopausal osteoporosis reduces vertebral and nonvertebral fractures after 5 years and results in normal bone histology. (Poster) Presented at the American College of Rheumatology 65th Annual Scientific Meeting, Nov 10-15, 2001, San Francisco
  31. Bolognese M, Fogelman I, Guesens P, et al. Risedronate significantly reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women in just one year. (Abstr) *J Bone Miner Res* 2001;16:S404
  32. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285(22):2891-7
  33. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33
  34. Pilon D, Castilloux AM, LeLorier J. Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment. *Obstet Gynecol* 2001;97(1):97-100
  35. Arijmandi BH, Birnbaum RS, Juma S, et al. The synthetic phytoestrogen, ipriflavone, and estrogen prevent bone loss by different mechanisms. *Calcif Tissue Int* 2000;66(1):61-5
  36. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95
  37. Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, et al. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):620-8
  38. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41
  39. Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA* 2000;283(10):1318-21
  40. Watts N, Sarkar S, Wu W, et al. Validation of change in bone mineral density as a surrogate for fracture risk after statistical adjustment for imprecision in bone mineral density measurements. (Abstr) *Bone* 2001;28:S93
  41. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH III, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000;11(6):467-80