

Artigo de Revisão/Review Article

Tratamento actual da osteoporose pós-menopausica Current treatment of post-menopausal osteoporosis

Helena Canhão*

*Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular,
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e Hospital de Santa Maria, Lisboa*

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a prevalent disease, associated to an increased risk of bone fractures. Fragility fractures cause disability, increased morbidity and mortality and high social and economic impact. In the last years new research findings have clarified novel pathways in the OP pathophysiology. Central OP regulatory systems as the RANK-RANKL-OPG allowed the development of new targeted therapies. Further cell and molecular key pathways could in the future become potential targets for therapy.

In this article we review current OP treatments and put in perspective new therapy targets for future.

Keywords: Osteoporosis, Therapy, Biphosphonates, SERMs, RANK-RANKL-OPG

INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença óssea sistémica que se caracteriza por aumento da fragilidade óssea e do risco de fractura¹. As mulheres, sobretudo no período pós-menopausa, sofrem um aumento marcado da reabsorção óssea, com perda acelerada da massa óssea.

É bem conhecido o aumento da ocorrência de fracturas nas mulheres na peri e pós menopausa, começando com uma incidência aumentada das fracturas do antebraço distal, de que é exemplo a fractura de Colles, das fracturas vertebrais e, numa idade mais tardia, das fracturas do fémur proximal.

Sabemos que a osteoporose aumenta o risco para fractura, como a hipertensão arterial aumenta o risco para o acidente vascular cerebral ou a hipercolesterolemia para a doença aterosclerótica coronária.

No entanto, nem sempre é linear a decisão de quando tratar, quem tratar e como tratar a osteoporose.

Ao contrário da hipertensão arterial ou da hipercolesterolemia que sabemos como medi-las, são conhecidos os limiares que requerem tratamento e temos capacidade de monitorizar a eficácia dos fármacos e ajustá-los de acordo com os resultados, as dificuldades relativamente à osteoporose são muitas e nem sempre objectiváveis.

Várias sociedades científicas, como foi o caso em Portugal da Sociedade Portuguesa de Reumatologia e da Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas, elaboraram recomendações para o tratamento da osteoporose². Nestas recomendações sugere-se

* Professora de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Consultora de Reumatologia do Hospital de Santa Maria - CHLN

Investigadora Principal da Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Lisboa

que o tratamento está indicado: em mulheres com osteoporose (T score na densitometria óssea inferior a -2,5 desvios-padrão), mulheres com osteopenia se apresentarem concomitantemente factores de risco importantes para fractura e mulheres com fracturas de fragilidade prévias.

O conhecimento sobre a biologia do osso e a fisiopatologia da osteoporose tem sofrido importantes avanços nos últimos anos. Paralelamente têm surgido no mercado fármacos que têm demonstrado uma inequívoca redução do risco de fractura, que é o objectivo principal quando se trata a mulher com osteoporose.

Um dos factores a ter em conta no tratamento desta doença é a má adesão à terapêutica. Isto deve-se ao facto de a doença ser frequentemente assintomática e ainda ser crónica, requerendo tratamento por tempo indeterminado.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

A prevenção e o tratamento não farmacológico da osteoporose consistem na manutenção ao longo de toda a vida de hábitos e estilos de vida saudáveis. Está demonstrado que o exercício físico é importante:

- a) na adolescência para a óptima aquisição do pico de massa óssea,
- b) os exercícios de carga ao longo da vida têm um efeito positivo nos osteoblastos e osteócitos que são mecanossensíveis;
- c) em idades avançadas, o exercício melhora a força muscular e promove o equilíbrio.

Também uma ingestão equilibrada de cálcio³ e vitamina D⁴ é muito importante para a saúde do osso, bem como uma exposição solar adequada. A evicção do tabaco, do álcool, do café e do sódio em excesso são também medidas importantes.

Nas mulheres pós-menopáusicas e idosos deve ser assegurado o aporte alimentar adequado de cálcio e de vitamina D e incentivados os exercícios com carga/impacto. Para os idosos com risco de queda, a prevenção de fracturas deve incluir a prevenção de quedas, através de programas de exercício adaptados individualmente (marcha, fortalecimento muscular,

treino de postura e equilíbrio) e se possível a utilização de protectores das ancas⁵. Sobretudo em idades mais avançadas em que há uma marcada fragilidade óssea, a evicção de quedas e de traumatismos é fundamental para se prevenir a fractura⁶. Medidas simples como a redução de fármacos hipnóticos, a remoção de barreiras físicas em casa, a melhoria da iluminação, por exemplo, são factores modificáveis que podem diminuir a ocorrência de quedas.

CRITÉRIOS PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

É fundamental identificar os indivíduos que apresentam um elevado risco de fractura e tratá-los adequadamente. Actualmente considera-se que têm indicação para tratamento farmacológico os indivíduos que apresentem critérios densitométricos de osteoporose (T score < -2,5). Da mesma forma, uma história de fractura de fragilidade é critério para terapêutica, independentemente do resultado da densitometria. A osteopenia sem fractura, mas que curse com factores de risco importantes, pode justificar uma actuação farmacológica idêntica à do tratamento. A osteopenia isolada, em indivíduos sem factores de risco para osteoporose, não justifica terapêutica farmacológica.

Nestes casos, quando as medidas não farmacológicas não são suficientes, é necessário tratar a osteoporose com fármacos eficazes. Considera-se que um fármaco é eficaz no tratamento da osteoporose, quando demonstrou em ensaios clínicos aleatorizados e controlados, a redução no risco de fracturas no grupo tratado. Habitualmente os ensaios são multicêntricos e envolvem um largo número de participantes. Frequentemente também, o desenho grupo tratado vs placebo é mantido durante pelo menos 3 anos. Os critérios de inclusão variam entre os ensaios para diferentes fármacos, mas englobam invariavelmente uma população com um alto risco de fractura. Este risco é determinado pela existência de fracturas prévias, ou por uma baixa densidade óssea na densitometria. Outra característica importante dos ensaios, que se reflecte depois na demonstração de eficácia dos fármacos, é se a selecção das mulheres é feita tendo como

base um alto risco de fractura vertebral (nesse caso se o fármaco demonstra eficácia, ela revela-se mais importante a nível do osso trabecular), ou se há um risco importante de fracturas da anca na população incluída (nesse caso poderá observar-se a eficácia do fármaco também a nível do osso cortical). Frequentemente, a eficácia a nível do osso cortical é demonstrada apenas em sub-análises ou análise ad-hoc dos ensaios clínicos, porque o ensaio não estava desenhado nem potenciado para estudar a prevenção de fracturas da anca. Nem sempre é fácil inferir por isso, a partir de ensaios clínicos, a real eficácia de alguns fármacos a nível do osso cortical.

Os fármacos podem actuar inibindo a reabsorção óssea e/ou estimulando a sua formação.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Os fármacos antireabsortivos incluem os bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato), raloxifeno, calcitonina e, mais recentemente, o denosumab. Os fármacos formadores incluem a paratormona e o análogo 1-34 desta, a teriparatida. O ranelato de estrôncio, por seu lado, é um fármaco com efeito formador e antireabsortivo. Os estudos aleatorizados e controlados que demonstraram eficácia dos fármacos anti-osteoporóticos foram realizados adicionando suplementos diários de 500 a 1000 mg de cálcio e/ou 400 a 800 UI de vitamina D. Em idosos, especialmente institucionalizados, acamados e com mau estado de saúde, a utilização de suplementos de cálcio e de vitamina D e de medidas de prevenção de quedas podem constituir o tratamento mais adequado.

FÁRMACOS ANTI-REABSORTIVOS

Actualmente, os fármacos mais utilizados na terapêutica da osteoporose são anti-reabsortivos. Nas mulheres pós-menopáusicas, os fármacos anti-reabsortivos são particularmente eficazes. O mecanismo fisiopatológico predominante da osteoporose pós-menopausica resulta de um marcado aumento da reabsorção. Este deve-se à diminuição súbita dos níveis de estrogénios que exercem um efeito inibitório na reabsorção óssea.

Os moduladores selectivos dos receptores de estrogénios (SERMs), são fármacos com um modo de acção muito interessante ao apresentarem a capacidade de se comportarem como agonistas e antagonistas dos receptores de estrogénios em diversos tecidos-alvo. Actualmente o raloxifeno é o único SERM comercializado e é administrado na dose oral diária de 60 mg. O estudo MORE confirmou a eficácia do raloxifeno na prevenção das fracturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas, demonstrando inequivocamente o seu efeito benéfico a nível do osso trabecular⁷. A sua eficácia a nível do osso cortical (fracturas da anca e fracturas não vertebrais) não foi observada. Observaram-se com o tratamento com o raloxifeno, também efeitos extra-esqueléticos, como seja uma diminuição da agressividade das neoplasias invasivas na mama. No entanto, este fármaco pode constituir um factor agravante do síndrome vaso-motor da perimenopausa e aumentar o risco de fenómenos venosos tromboembólicos. Por este motivo, o raloxifeno é mais utilizado na terapêutica da osteoporose pós menopáusicas em mulheres já sem síndrome vaso-motor sintomático, mas ainda sem envolvimento importante a nível do osso cortical. A sua indicação major é a diminuição do risco de fracturas vertebrais.

Os bifosfonatos são actualmente um dos grupos de fármacos mais frequentemente prescritos na terapêutica da osteoporose pós-menopáusicas. Actuam a nível da via do mevalonato, aumentando a apoptose dos osteoclastos. Estes fármacos demonstraram também eficácia noutras indicações para além da osteoporose pós-menopausica, como a osteoporose secundária à corticoterapia e também em homens com osteoporose secundária à utilização de terapêutica anti-androgénica para a neoplasia da próstata.

Os bifosfonatos são eficazes na prevenção de fracturas vertebrais^{8,9,10,11,12,13,14,15} e, em grupos de risco, em fracturas não vertebrais^{16,17,18}. Foram comercializados inicialmente com posologias diárias pouco cómodas. Actualmente, o alendronato e o risedronato apresentam formulações semanais e o ibandronato mensal, todas orais. O zoledronato é o bifosfonato mais recentemente comercializado e é administrado anualmente por via endovenosa.

O painel de indicações é vasto e podem ser administrados em ambos os sexos e em qualquer idade, inclusive em crianças. No entanto tem havido alguma controvérsia na sua utilização nas mulheres na idade fértil. Como apresentam uma longa retenção, há dúvidas quanto a potenciais efeitos na embriogénese de uma futura gestação. O seu uso está contra-indicado na gravidez.

Os bifosfonatos orais são mal absorvidos e implicam uma administração em jejum e com intervalo livre até à toma do pequeno-almoço. Podem ser causa de dispepsia e esofagite, mas de uma forma geral são bem tolerados.

FÁRMACOS FORMADORES

O ranelato de estrôncio tem efeitos antireabsortivos e anabólicos no osso. Demonstrou eficácia na prevenção de fracturas vertebrais e, nos idosos com densidade mineral óssea diminuída a nível do fémur, reduz as fracturas não vertebrais^{19,20}. É administrado diariamente por via oral. Pode causar sintomas gastrointestinais como náuseas e diarreia, mas de uma forma geral é bem tolerado. A sua utilização é mais frequente em doentes que apresentam intolerância ou ineficácia ao tratamento com bifosfonatos.

Os derivados da paratormona estimulam a formação óssea e demonstraram eficácia na prevenção das fracturas vertebrais e não vertebrais. Mas são fármacos de administração subcutânea diária, mais dispendiosos do que os fármacos referidos até agora e que demonstraram segurança se utilizados por um período máximo limitado até 18 meses - 2 anos²¹. Por isso, a sua utilização é considerada em casos específicos de osteoporose fracturária refractária.

OUTROS FÁRMACOS

A terapêutica hormonal de substituição foi considerada durante muitos anos uma das opções de eleição na prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopáusicas. As dúvidas bem conhecidas quanto à segurança da sua utilização a longo prazo e o aparecimento no mercado de alternativas eficazes para o tratamento da osteoporose, fizeram com que esta terapêutica continue a ser

muito utilizada, mas apenas quando há indicação para a sua utilização devido aos seus efeitos extra-esqueléticos²². No entanto, são fármacos com inequívoca eficácia a nível do osso. Está demonstrada a eficácia da terapêutica hormonal de substituição na manutenção da massa óssea e na prevenção de fracturas osteoporóticas. Continuam por isso a ser fármacos úteis para prevenir fracturas na peri-menopausa, ainda que actualmente, quando o motivo da introdução de um fármaco é exclusivamente ósseo, geralmente consideram-se outras terapêuticas de primeira linha em detrimento da terapêutica hormonal de substituição.

A calcitonina é actualmente pouco utilizada na terapêutica da osteoporose. Demonstrou efeito antireabsortivo com prevenção de fracturas a nível do osso trabecular²³. No entanto, a sua eficácia parece ser inferior à dos outros fármacos antiosteoporóticos. Utiliza-se sobretudo em casos de hiperalgesia associada a fracturas vertebrais agudas muito sintomáticas, pois tem um efeito estimulador das endorfinas²⁴. A posologia é de 200 UI diárias e a administração por via nasal. De uma forma geral é um fármaco seguro, podendo raramente causar reacções de hipersensibilidade, sobretudo quando administrada por via subcutânea.

Outros fármacos por vezes utilizados como a tibolona, os fitoestrogénios, as estatinas e os androgénios não apresentaram até hoje estudos com evidência na prevenção de fracturas osteoporóticas.

ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

Nos últimos anos tem-se discutido qual a melhor forma de otimizar a terapêutica farmacológica nesta doença crónica. Alguns autores defendem a utilização sequencial e cíclica de fármacos com diferentes mecanismos de acção. Há também autores que defendem pausas na utilização de fármacos como os bifosfonatos (*bisphosphonate holiday*) para prevenir uma reabsorção marcada e sustentada que possa causar situações extremas de ossos adinâmicos. Outros autores ainda, defendem a associação de fármacos com diferentes mecanismos de acção como acontece para o tratamento da hipertensão arterial. Mas actualmente, a eficácia e a segurança da associação de fármacos antireabsortivos na terapêutica da osteoporose não

está demonstrada. Também não dispomos de evidências que favoreçam a associação entre fármacos formadores e antireabsortivos.

NOVOS FÁRMACOS

Tem sido registado nos últimos anos um avanço significativo na compreensão da fisiopatologia da osteoporose. Estava bem estabelecido desde há vários anos, que a reabsorção e a formação ósseas ocorrem acopladas. Nos anos 90 foi identificado um sistema de mediadores proteicos que estabelece a comunicação entre os osteoblastos e os osteoclastos. Os osteoblastos produzem o ligando do RANK (RANKL), uma molécula transmembranar, que ao ligar-se ao seu receptor RANK existente nos osteoclastos e nos seus precursores, estimula a osteoclastogenese e consequentemente a reabsorção óssea. Mas, por outro lado, os osteoblastos produzem também um receptor solúvel, a osteoprotegerina, que ao ser libertada no meio, liga-se ao RANKL, impedindo a ligação deste ao RANK e deste modo a osteoclastogenese.

O denosumab é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado anti-RANKL que apresenta uma acção semelhante à osteoprotegerina endógena. Ao ligar-se ao RANKL impede a ligação deste ao RANK, impedindo a osteoclastogenese e, consequentemente, diminuindo a reabsorção óssea. O denosumab foi aprovado muito recentemente pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e para o tratamento da perda óssea associada à ablação hormonal em homens com cancro da próstata e é administrado por via subcutânea na dose semestral de 60 mg. O estudo FREEDOM permitiu demonstrar a eficácia do denosumab na prevenção de fracturas vertebrais e não vertebrais²⁵. Espera-se a comercialização do denosumab para breve em Portugal.

Estão em desenvolvimento novos fármacos que interferem em etapas-chave da fisiopatologia da osteoporose. Alguns são anti-reabsortivos como um agente anti-catepsina que impede a acção de uma protease do osteoclasto, ou anti-integrina que impede a fixação do osteoclasto ao osso, inibindo a sua acção. Outros interferem com a formação óssea como um agente an-

ti-esclerostina que inibe a acção da esclerostina que é um mediador produzido pelos osteócitos que inibe a formação óssea.

No futuro, surgirão com grande probabilidade novas opções terapêuticas, desenhadas de acordo com a fisiopatologia da osteoporose e que demonstrem eficácia e segurança para serem utilizadas a longo prazo nesta doença crónica e silenciosa, mas que aumenta de prevalência e causa marcada co-morbilidade, diminuição da esperança de vida e custos económicos muito importantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50
2. Tavares V, Canhão H, Melo Gomes JA, Simões E, Romeu JC, Coelho P, Santos RA, Malcata A, Araújo D, Vaz C, Branco JC. Sociedade Portuguesa de Reumatologia e Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas. Recomendações para o diagnóstico e terapêutica da osteoporose. *Acta Reuma Port* 2007; 32: 49-59
3. European Commission Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of Calcium. [http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out194_en.pdf]
4. European Commission Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the tolerable upper intake level of vitamin D. [http://www.ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out157_en.pdf]
5. Singh S, Sun H, Anis AH. Cost-effectiveness of hip protectors in the prevention of osteoporosis related hip fractures in elderly nursing home residents. *J Rheumatol* 2004; 31: 1607-13
6. American Geriatric Society, British Geriatric Society and American Academy of Orthopaedic Surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the prevention of falls in older persons. *JAGS* 2001; 49: 664-72
7. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. 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: 637-45
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
9. 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: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2617-24
10. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. 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: 2077-82
11. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. 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: 1344-52
 12. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. 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: 83-91
 13. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792-8
 14. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: one year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22
 15. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9
 16. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40
 17. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24
 18. Felsenberg D, Miller P, Armbricht G, Wilson K, Schimmer RC, Papapoulos SE. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005; 37: 651-4
 19. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68
 20. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22
 21. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41
 22. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33
 23. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. 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: 267-76
 24. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kayhan O. The effect of calcitonin on beta-endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 44-9
 25. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65