

Del Pino Montes J

Profesor Titular de Medicina - Universidad de Salamanca - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca

Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Paseo San Vicente, 48-183 - 37007 Salamanca
Correo electrónico: jpino@usal.es

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad frecuente, responsable de la gran parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. Por diversos mecanismos patogénicos se produce una disminución de la masa ósea, lo que se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea. Las fracturas osteoporóticas son un problema sanitario de gran magnitud por la repercusión no solo en la salud y calidad de vida de los pacientes, sino por el coste económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas.

Definición de osteoporosis

La osteoporosis probablemente ha acompañado a la humanidad desde su existencia, pero el concepto y definición actual son muy recientes. La definición se decidió en dos importantes reuniones de expertos, la primera en 1993¹ y la más reciente, organizada por NIH en marzo del 2000², de las que salieron sendos documentos de consenso. En el primero de ellos se definió la osteoporosis como "trastorno sistémico esquelético caracterizado por la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento en la fragilidad del hueso y la susceptibilidad para la fractura"¹. En el Consenso del año 2000 se simplifica la definición y se señala que se trata de una enfermedad "con una resistencia ósea deteriorada lo que predispone a la fractura". Además se precisa que "la resistencia ósea es el resultado de la integración de la densidad y la calidad óseas"². Visto de este modo, se considera que el compromiso de la función biomecánica (resistencia) se alcanza no solo por la pérdida de cantidad, sino también por el deterioro de otros

elementos, como la microarquitectura, de los que depende la calidad del tejido. No se hace ninguna mención a causas o mecanismos etiopatogénicos puesto que pueden influir más de un factor causal y son varios los mecanismos patogénicos por los que se puede llegar a la disminución de la resistencia ósea. Es interesante destacar que desde el punto de vista clínico solo se menciona la fractura, lo que refleja la pobre expresión clínica durante el desarrollo de la enfermedad antes de la fractura.

Ha transcurrido mucho tiempo hasta consensuar este concepto desde la primera observación en 1830, cuando Jean Lobstein constató unos agujeros mayores de los habituales en algunos huesos humanos, que describió como porosos, acuñando el término de osteoporosis. Su reconocimiento como entidad clínica, se debe a Fullen Albright, quien describió la osteoporosis postmenopáusica en 1940 y la relacionó con una disminución de estrógenos³. Se mantuvo durante mucho tiempo su concepto como equivalente al de pérdida de la masa ósea. En el mantenimiento de este equívoco ha contribuido sin duda la definición de osteoporosis densitométrica propuesta por el grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunido en 1992⁴.

Es importante distinguir las dos definiciones que conviven en este momento. Se trata de dos enfoques diferentes del mismo problema, el diagnóstico y valoración del riesgo de fractura por un lado y la definición conceptual por otro. La clasificación densitométrica es una propuesta operativa para valorar el riesgo de fractura utilizando puntos de corte de la densidad mineral ósea (DMO) con fines diagnósticos. Conviene recordar que diagnóstico densitométrico de osteoporosis no supone la

indicación absoluta de tratamiento. Tampoco al contrario, pues algunos pacientes con masa ósea baja, pero no tanto como para ser diagnosticados de osteoporosis, pueden tener fracturas. Ya en el citado informe técnico de la OMS, se señala que deben ser tenidos en cuenta otros parámetros como la edad, la rapidez de la pérdida ósea o la frecuencia de caídas⁴. Es preferible este enfoque hacia la valoración del riesgo de fractura. La existencia de osteoporosis, o la densidad mineral ósea disminuida, es un dato más a incluir en la valoración del paciente. Recientemente se ha propuesto por el grupo de estudio de la OMS una herramienta para el cálculo del riesgo de fractura, denominada FRAX, que incluye una serie de parámetros clínicos además de la DMO para la evaluación del riesgo de fractura⁵. Desde el punto de vista práctico y terapéutico es más útil el enfoque del paciente según su riesgo de fractura que el más simplista de ver la osteoporosis solo en términos densitométricos.

Algunos parámetros óseos

En la definición se introduce algunos conceptos como los de masa, microarquitectura, resistencia, densidad y calidad óseas.

Masa y densidad mineral ósea están relacionados con la cantidad de hueso. La masa ósea aumenta durante las primeras décadas de la vida hasta alcanzar su máximo entre los 20 y los 30 años, denominado "pico de masa ósea"⁶. Es posible medir la masa ósea "*in vivo*" calculando la DMO que se expresa en g/cm³. La baja masa ósea es consecuencia de dos variables: el pico de masa ósea conseguido en la juventud y la pérdida ósea en etapas más tardías. La osteoporosis suele ser la consecuencia de una pérdida ósea en adultos, sin embargo, un individuo que no alcance su masa ósea óptima durante la juventud pueden desarrollar osteoporosis sin que ocurra una gran pérdida ósea. Por tanto el crecimiento insuficiente del hueso en la niñez y adolescencia es tan importante como la pérdida ósea tardía en el desarrollo de osteoporosis². La OMS estableció una definición operativa basada en niveles o puntos de corte de la DMO para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, se consideran normales valores de DMO superiores a -1 (DE) en relación a la media de adultos jóvenes (*T-score* > de -1); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (*T-score* entre -1 y -2,5); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T-score* inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas⁴. No obstante esta clasificación debe utilizarse para estudios epidemiológicos, pero individualmente no debe ser considerada como criterio único para la evaluación del paciente. La DMO solo explica un 70% de la fragilidad ósea⁷. Por este motivo en el en el Consenso del años 2000 se introduce otro elemento de la resistencia ósea como es la calidad.

La microarquitectura es uno de los componentes no directamente relacionados con la masa ósea ya introducido en la definición de osteoporosis de

1993. La pérdida de hueso afecta a la masa ósea y la microarquitectura, y es especialmente importante para la resistencia del hueso trabecular. El aumento de la fragilidad ósea cuando disminuyen el espesor y número de trabéculas se ha comprobado en numerosos estudios biomecánicos⁸. Las posibilidades técnicas actuales permiten conocer la microarquitectura ósea y su resistencia "*in vivo*" mediante métodos como la micro-TC, y aunque utilizadas por el momento solo para fines investigadores, pueden ser de utilidad para la evaluación clínica de los pacientes en un futuro no lejano⁹.

La calidad ósea es un componente de la resistencia ósea junto con la densidad ósea¹⁰. Es un término difuso, pero se consideran integrantes de la calidad ósea algunos parámetros como la microarquitectura, el recambio, la acumulación de daño y la mineralización óseas. De un modo más genérico se puede contemplar como calidad todos aquellos elementos relacionados con la resistencia ósea, distintos de la masa ósea.

Riesgo de fractura

La fractura ocurre cuando una fuerza, como un traumatismo, es aplicada sobre un hueso osteoporótico. En este sentido, la osteoporosis es un factor de riesgo para la fractura por fragilidad. Partiendo de los datos de numerosos estudios epidemiológicos, se han identificado diversos factores de riesgo de masa ósea baja y de fractura. Conviene distinguir entre estos dos tipos de factores de riesgo pues algunos están relacionados con la DMO, y por tanto con sufrir osteoporosis, mientras que los restantes están asociados a la fractura osteoporótica cuya prevención debe ser el principal objetivo de las intervenciones terapéuticas.

Algunos de los factores de riesgo de masa ósea baja pueden verse en la Tabla 1. Merecen una mayor consideración los factores de riesgo de fractura, como la propia DMO baja, y otros, independientes de la DMO, entre los que se encuentran la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez, el hábito tabáquico activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo¹¹. No todos estos factores tienen la misma fuerza predictora de la fractura y destacan por su importancia clínica los antecedentes personales o familiares de fracturas¹²⁻¹⁵.

En el mecanismo de producción de las fracturas pueden influir algunas circunstancias extraesqueléticas. En este sentido conviene recordar que las fracturas dependen de la concurrencia en un individuo de un hueso frágil y la caída. No es sorprendente que la frecuencia de caídas se asocie también a un mayor riesgo de fractura¹⁶.

Cuando se observa la evolución de una cohorte, se puede comprobar como un grupo nada despreciable de fracturas por fragilidad se produce en sujetos con DMO por encima del nivel de osteoporosis¹⁷. Por ello, las estrategias dirigidas a la detección de los individuos con osteoporosis es insuficiente para prevenir las fracturas. Parece más rentable dirigir los esfuerzos a la identificación de

individuos con riesgo de fractura elevados. En este sentido, la estimación del riesgo de fractura absoluto a 10 años permite aproximarse a la realidad con mayor objetividad. La OMS ha propuesto una herramienta informática FRAX, disponible "on line" que permite la evaluación del riesgo de fractura absoluto a 10 años⁵. El cálculo se hace mediante un algoritmo que incluye la DMO y una serie de factores clínicos independientes que se incluyen en la Tabla 2. Los factores clínicos más fuertes, además de la DMO, son la edad, los antecedentes personales de fractura, los antecedentes familiares, el consumo de corticoides y la existencia de artritis reumatoide.

Etiopatogenia

En la última década hemos asistido a una revolución en el conocimiento de la biología ósea. Se han conocido parte de la intrincada red de citocinas, factores de crecimiento y participación celular que regula el metabolismo óseo y cómo se modifican estas señales celulares en diferentes situaciones. La osteoporosis es la consecuencia de una alteración en el remodelado óseo que consiste en un desequilibrado predominio de la resorción sobre la formación. El resultado es una masa ósea baja y alteraciones de la microarquitectura¹⁸. Existen varios tipos de osteoporosis que pueden clasificarse en dos grandes grupos primarias y secundarias¹⁹.

La osteoporosis más frecuente es la postmenopáusica que están ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos se acompaña de una fase de pérdida ósea acelerada. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo, y aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y las células óseas²⁰. Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura ósea, que se traduce en fragilidad del hueso.

Otro tipo de osteoporosis primaria es la involutiva que afecta tanto a varones como a mujeres, y está más relacionada con el envejecimiento. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados a esta pérdida ósea. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de parathormona (PTH). Estas circunstancias han permitido la elaboración de un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central²¹.

La osteoporosis del varón es menos frecuente que la postmenopáusica. Desde un punto de

Tabla 1. Algunos factores de riesgo para la masa ósea baja

No modificables	Modificables
Edad	Actividad física escasa: sedentarismo
Sexo (mujer)	Dieta pobre en calcio
Genética	Dieta hiperproteica
Menopausia	Tabaquismo
Hipogonadismo	Abuso de alcohol
Enfermedades endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Delgadez (IMC < 19 kg/m ²)
Enfermedades reumatológicas: artritis reumatoide	Glucocorticoides
Enfermedades nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Enfermedades del aparato digestivo: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina
	Inhibidores de la bomba de protones

empleo de la DMO, se recomiendan los puntos de corte, índice T por debajo de -2,5 de la media de la población juvenil, señalados para la osteoporosis postmenopáusica²². La proporción de osteoporosis primaria en el varón parece ser menor que en la mujer. En la primera situación el mecanismo de producción es principalmente del tipo involutivo.

Las causas de osteoporosis secundaria son aquellas que se producen como consecuencia de una enfermedad o la toma de fármacos. La más frecuente es la osteoporosis por glucocorticoides. El riesgo de fractura es independiente de la DMO y está tanto en relación con la dosis diaria como con la dosis acumulada. Así y todo, incluso dosis inferiores a 7,5 mg/día de prednisona, o equivalente, aumentan el riesgo de fractura vertebral cuando la dosis total acumulada inferior a 1 g²³. Cuando se retira el tratamiento con glucocorticoides el riesgo de fractura disminuye, pero se mantiene elevado en relación con pacientes que no los han tomado²⁴. De un modo general, podemos considerar que la mitad de los pacientes tratados durante más de 6 meses con glucocorticoides tendrán osteoporosis. La mayor pérdida ósea se produce durante los 3 primeros meses de tratamiento

Tabla 2. Variables incluidas en la herramienta FRAX

- Edad
- Sexo
- Peso
- Estatura
- Fractura previa
- Padres con fractura de cadera
- Fumador activo
- Toma de glucocorticoides
- Artritis reumatoide
- Osteoporosis secundaria
- Consumo de alcohol excesivo
- DMO de cuello femoral, que matiza el resultado global de las otras variables

debido a su efecto inhibidor de apoptosis de los osteoclastos²⁵. Esta acción se potencia por el aumento de la apoptosis de los osteoblastos con una disminución de la formación ósea. Los efectos adversos del tratamiento también alcanzan al músculo que se atrofia, a la vez que pierde fuerza y resistencia, lo que representa un riesgo para las caídas.

Importancia de la osteoporosis

La osteoporosis tienen un gran impacto en la población general. Las fracturas osteoporóticas suponen una carga de gran magnitud desde el punto de vista socioeconómico. Es una enfermedad muy frecuente que afecta a 150-200 millones de personas en el mundo. Aproximadamente la mitad de estos pacientes pertenecen a países desarrollados de América del Norte, Europa y Japón. En líneas generales se estima que entorno al 33% de las mujeres mayores de 50 años va a sufrir osteoporosis. Aunque se han propuesto medidas para reducir el problema, la osteoporosis sigue estando infradiagnosticada y muchos pacientes, incluso con fracturas reconocibles como osteoporóticas, permanecen sin tratamiento. Las medidas sociales y políticas son aún insuficientes para abordar la prevención de este grave problema socio-sanitario.

Además de las repercusiones personales por su alta morbi/mortalidad, la osteoporosis genera costes socioeconómicos muy notables. El análisis de estos costes conlleva una gran incertidumbre. El cálculo es difícil y sesgado ya que la información disponible es incompleta²⁶.

Los costes como es lógico, no se limitan al de las intervenciones farmacológicas o quirúrgicas. Se dividen en directos e indirectos. Entre los prime-

ros están los debidos a hospitalización, cuidados ambulatorios y farmacéuticos. Estos pueden tener relación con los cuidados asistenciales inmediatos, sociales y hospitalarios, tanto a corto como a largo plazo, y los fármacos. Los costes de hospitalización se ven influidos por su duración. Entre los cuidados ambulatorios se incluyen las visitas al traumatólogo, visitas a otros médicos incluido el de cabecera, las visitas de enfermería, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la ayuda telefónica.

En los costes directos no médicos se contabilizan los cuidados sociales y los cuidados informales. Entre los cuidados sociales se tienen en cuenta entre otros, arreglos para la adaptación de la casa, cuidados sanitarios recibidos en el domicilio, ayuda domiciliaria, transportes. Por último entre los costes indirectos se considera principalmente la pérdida de producción del paciente o de los familiares que los atienden²⁷. Por otro lado, la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante coste social e individual²⁸.

Manifestaciones Clínicas

La osteoporosis es una enfermedad asintomática. Por este motivo se le ha llamado la "epidemia silenciosa"⁴. Es un error considerar que la pérdida ósea se acompaña de dolores musculoesqueléticos, y es relativamente frecuente que los pacientes sean referidos por este motivo con la sospecha de osteoporosis, especialmente mujeres en la peri o primeros años de la menopausia.

Las principales manifestaciones clínicas se deben a sus complicaciones, las fracturas. Las fracturas por fragilidad más frecuentes se localizan en columna vertebral, muñeca y cadera. Suelen clasificarse de modo más general como vertebrales y no vertebrales. Entre las no vertebrales se incluyen además las de húmero, pelvis, costillas y otras de frecuencia menor. No suelen incluirse como osteoporóticas las fracturas de dedo, cráneo y se duda de las de tobillo²¹.

Se producen por un traumatismo menor, como una simple caída desde la posición de bipedestación. Por ello también se conocen como fracturas por fragilidad. Aparecen principalmente después de los 50 años lo que las diferencia de las traumáticas que predominan durante la juventud. Las manifestaciones clínicas de las fracturas son las mismas que las del resto de las fracturas de la misma localización, y se acompañan de dolor, impotencia funcional y deformidad²⁹.

La fractura vertebral es la más prevalente. Su forma de presentación clínica típica es el dolor agudo, si bien no es infrecuente que sea asintomática. Puede ser consecuencia de un esfuerzo mecánico al cargar peso o agacharse, pero también puede no haber motivo aparente. La manifestación más típica es un dolor agudo, intenso, localizado en columna, que se exacerba con los movimientos y disminuye con el reposo. El dolor llega a ser muy incapacitante impidiendo el sueño. La intensidad del dolor suele disminuir a partir de las 2-3 primeras semanas para desaparecer al cabo de 2-3 meses. El dolor puede irradiarse hacia las costillas

o hacia las piernas, según proceda de la columna dorsal o lumbar. Sin embargo cerca de dos tercios de las fracturas vertebrales son asintomáticas y solo pueden comprobarse mediante una radiografía de columna lumbar o dorsal. Por este motivo se clasifican como clínicas o morfométricas, estas últimas solo evidenciable por técnicas de imagen^{30,31}. En algunos pacientes, como consecuencia de las alteraciones estructurales de la columna puede desarrollarse una inestabilidad de la columna, con contractura muscular paraespinal, tensión ligamentosa e incongruencia de las carillas articulares que pueden ser la causa de dolores crónicos axiales³².

Las fracturas vertebrales torácicas suelen tener una compresión en cuña que da origen a la cifosis característica de estos pacientes ("joroba de la viuda"). Las fracturas lumbares acostumbra a aplastarse en su altura central (vértebras en diábolo). La pérdida de altura de los cuerpos vertebrales disminuye la distancia entre la parrilla costal y la pelvis, que en algunos pacientes incluso llega a establecerse un contacto doloroso de las costillas con la pelvis (síndrome costo-pélvico). La acumulación de aplastamientos vertebrales se traduce en una pérdida de altura. Algunos autores consideran que una disminución superior a 3 cm en dos años sería un signo indirecto de fracturas vertebrales. Se ha propuesto comparar la envergadura de las extremidades superiores, de igual medida que la altura corporal en la juventud, con la altura del paciente para detectar disminuciones de la talla. Es interesante destacar que en la fractura vertebral osteoporótica raramente se observan las complicaciones neurológicas que acompañan a las fracturas vertebrales de otro origen³³. La aparición de manifestaciones neurológicas medulares o radiculares debe hacernos pensar en un origen no osteoporótico de la fractura³². Las modificaciones de la columna pueden dificultar la dinámica torácica y alterar la ventilación. El abdomen pierde capacidad de volumen, se hace prominente y se modifica el tránsito intestinal.

La fractura más grave es la de cadera, generalmente desencadenada por una caída. Aunque no hay datos que lo apoyen, se ha generalizado la creencia popular de que en presencia de una osteoporosis importante, el paciente se fractura la cadera estando de pie y que después cae. La mayor tasa de mortalidad asociada a la osteoporosis está relacionada con la fractura de cadera y representa uno de sus más importantes costes sociales. Las causas de muerte son diversas y en numerosos casos no está relacionada directamente con la fractura³⁴. La mortalidad es del 20-30% en el primer año, lo que significa que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado en la población de similares características³⁵. La mayor parte necesitan intervención quirúrgica. Pero, las repercusiones de una fractura de cadera no se limitan a su tratamiento hospitalario, sino al deterioro de la calidad de vida. La mayoría tienen discapacidad residual y un porcentaje de casos pierde la capacidad de llevar una vida independiente. Por ejemplo, sólo una quinta parte de

los pacientes que caminaban sin ayuda antes de la fractura lo hacen 6 meses después²⁷.

La fractura de Colles tiene menos repercusiones que las dos anteriores. En algunas pacientes puede originar dolor local persistente, discapacidad funcional, neuropatía y artritis postraumática; además, es un factor de riesgo significativo para la futura presentación de fracturas vertebrales o de cadera²⁷.

Por último, debe tenerse en cuenta el impacto psicológico y social que pueden acarrear las fracturas osteoporóticas. El desarrollo de depresión es el trastorno psicológico citado con más frecuencia. La aparición de ansiedad, miedo a nuevas fracturas, y otras reacciones emocionales son también importantes, e influyen en la recuperación de los paciente³⁶. Las repercusiones familiares de un paciente con fractura de cadera y a menudo con una gran dependencia física y psíquica, sencillamente no pueden llegar a calcularse por su complejidad.

Bibliografía

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
3. Patlak M. Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis. *FASEB J* 2001;15:1677E-E.
4. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
5. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
6. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:39-63.
7. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* 1997;146:287-93.
8. Brandt ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 4):iv3-8.
9. Genant HK, Engelke K, Prevrhal S. Advanced CT bone imaging in osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(Suppl 4):iv9-16.
10. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep.* 2004;2(3):97-100.
11. National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. *Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis* 2003.
12. Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2007.
13. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-9.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-37.
15. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:1617-24.

16. Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2008.
17. Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813-9.
18. Lane NE, Yao W. Developments in the scientific understanding of osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:228.
19. Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:769-79.
20. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3318-25.
21. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-50.
22. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-75.
23. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2007;56:208-14.
24. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
25. Natsui K, Tanaka K, Suda M, et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006;17:105-8.
26. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160.
27. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
28. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:11.
29. Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol* 2009;71:388-91.
30. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone* 1993;14(Suppl 1):S89-S97.
31. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
32. Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2007.
33. Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *Jama* 2004;292:2890-900.
34. Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 1991;105:443-6.
35. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.
36. Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2009;20:703-14.