

Osteoporose: Diagnóstico

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Reumatologia*

Elaboração Final: 15 de outubro de 2011

Participantes: Fernandes CE, Strufaldi R, Steiner ML,
Pereira RMR, Domiciano DS, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*): *(Osteoporosis, Postmenopausal OR osteoporosis OR Osteoporosis, Post-Traumatic OR Bone Loss, Age-Related OR Bone Loss, Postmenopausal OR Post-Menopausal Osteoporoses) AND (Bone Diseases OR Fractures, Bone) AND Life Style AND Risk Factor AND (Bone Density OR Bone Mineral Density) AND (Absorptiometry, Photon OR Dual-Energy X-Ray Absorptiometry OR densitometry OR Dual Energy Radiographic Absorptiometry OR Single Photon Absorptiometry) AND Mass Screening AND Assessments, Risk AND Questionnaires AND Ultrasonography.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Estabelecer as diretrizes para o diagnóstico de osteoporose em mulheres na pós-menopausa.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 9.

INTRODUÇÃO

A patogênese da osteoporose inclui tanto a perda de massa óssea, quanto a alteração da microarquitetura trabecular, determinando, por conseguinte, fragilidade óssea, com o consequente aumento no risco de fraturas, mesmo aos mínimos traumas. Apesar da redução da massa óssea estar relacionada à elevação no risco de fraturas, o aumento na densidade mineral óssea (DMO) em resposta ao tratamento não demonstra correlação direta com a redução das fraturas. Portanto, existem dúvidas se isoladamente a medida da DMO por meio da densitometria óssea é a melhor maneira de se diagnosticar osteoporose ou prever o risco de fratura.

1. COMO É FEITO O DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA?

A osteoporose na pós-menopausa é uma doença comum, associada a alta morbimortalidade, e é definida como uma desordem esquelética, caracterizada sobretudo pelo comprometimento da resistência óssea, o que predispõe a elevado risco de fratura. A resistência óssea reflete-se principalmente por dois fatores integrados, que são densidade e qualidade óssea¹(D). O comprometimento da qualidade óssea pode ser clinicamente considerado quando existe história pessoal de fratura óssea por fragilidade, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como fratura causada por trauma mínimo, que seria insuficiente para causar fratura em osso normal²(D). O diagnóstico da osteoporose comumente é realizado com base na DMO, sendo os resultados interpretados por meio da definição da OMS, pela comparação da DMO da paciente em questão com a média da população adulta jovem normal, para o mesmo sexo e raça³(D). Obtém-se um T-score, correspondente ao número de desvios padrões acima ou abaixo da média da DMO para adultos jovens normais. Dessa maneira, a osteoporose é definida pela densitometria óssea como um T-score menor ou igual a -2,5 DP (desvios padrão) na coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total. Estudo observacional recente recomenda a densitometria óssea como referência nessa avaliação, mas lembra ainda a ultrassonografia ou tomografia óssea periférica, ambas quantitativas, marcadores bioquímicos e o algoritmo da OMS para avaliar o risco futuro de fraturas (FRAX), como ferramentas

auxiliares no diagnóstico⁴(D). É importante lembrar que o algoritmo da OMS para avaliar o FRAX ainda não pode ser utilizado no Brasil, porque não possuímos o dado epidemiológico do risco absoluto de fratura no nosso país.

A história clínica, os antecedentes pessoais e a radiografia de coluna devem ser valorizados, tanto para o diagnóstico de fraturas prévias como para o delineamento estratégico do tratamento⁵(B).

Recomendação

É fundamental no diagnóstico de osteoporose na pós-menopausa a avaliação dos fatores de risco, história clínica familiar ou pessoal de fraturas prévias. A densitometria óssea, principal referência diagnóstica, com valores de T-score menor ou igual a $-2,5$ DP (desvios padrão) em pelo menos um dos seguintes sítios: coluna lombar, colo de fêmur e fêmur total, associada ao estudo radiológico da coluna são ferramentas importantes no diagnóstico atual da osteoporose.

2. QUAL É A RELAÇÃO ENTRE DMO DIAGNOSTICADA PELA DENSITOMETRIA E RISCO DE FRATURA?

A medida da DMO, comumente utilizada no diagnóstico da osteoporose, pode ser considerada como preditor individual para o risco de fratura⁶(B). A OMS propôs uma classificação diagnóstica para a DMO baseada no T-score (referente ao número de desvios padrão acima ou abaixo da média para adultos jovens), que reconhece três categorias: normal (T-score ≥ -1), osteopenia (T-score < -1 e $> -2,5$) e osteoporose (T-score $\leq -2,5$)³(D). Entretanto, apesar dessas definições estarem

baseadas em análise epidemiológica da população, inúmeras vezes, tem-se utilizado delas para a intervenção terapêutica individual, não sendo tais recomendações completamente apropriadas, a depender da prevalência de fratura em relação à DMO. Mulheres com idade média de 65 anos, 47% delas com idade superior a 65 anos e 98,2% de origem caucasiana, foram submetidas a avaliação densitométrica, de acordo com programa estruturado de rastreamento dirigido ao sexo feminino, com história de fraturas prévias de fragilidade e uso prolongado de glicocorticoide, observando-se que, no período de seguimento médio de 3,2 anos, 4,6% das mulheres apresentaram fraturas. As mulheres com idade superior a 65 anos e T-score $\leq -2,5$ DP apresentaram maior frequência de fraturas (21,6 com IC95%: 19,7 a 23,4) quando comparadas àquelas com idade entre 50 e 64 anos (8,6 com IC95%: 7,5 a 9,7 por 1000 pessoas ao ano). Entretanto, mais de 60% das fraturas observadas ocorreram em mulheres que apresentam T-score $\geq -2,5$ DP⁷(B).

Recomendação

Como inúmeras fraturas assintomáticas ocorrem em mulheres com DMO normal ou baixa, as decisões terapêuticas não devem ser baseadas exclusivamente nesse parâmetro, pois muitas mulheres deixarão de receber o tratamento adequado. As decisões terapêuticas deverão ser tomadas não somente a partir da avaliação do T-score, mas também pela minuciosa avaliação e história clínica, assim como pelos eventuais fatores de risco para fraturas.

3. QUAIS SÃO OS FATORES DE RISCO ENVOLVIDOS NAS FRATURAS DE ORIGEM OSTEOPORÓTICAS?

Segundo a *National Osteoporosis Foundation* (NOF), os fatores de risco mais importantes relacionados à osteoporose são: idade, sexo feminino, história prévia e familiar de fratura, baixa DMO do colo de fêmur, tabagismo atual, índice de massa corpórea ($IMC \leq 19 \text{ kg/m}^2$), ingestão de álcool (> 2 doses/dia), uso de glicocorticoide oral (dose $\geq 5,0$ mg/dia de prednisona por tempo superior a três meses) e artrite reumatoide⁸(D). A Sociedade de Osteoporose Canadense (*Osteoporosis Society of Canada*) classifica os fatores de risco em maiores e menores, sendo que os primeiros são expressos por idade superior a 65 anos, fratura vertebral prévia, fratura por fragilidade abaixo dos 40 anos, história familiar de fratura osteoporótica, uso de glicocorticoide por período superior a três meses, má absorção intestinal, hiperparatireoidismo primário, hipogonadismo e menopausa precoce (≤ 45 anos). Entre os fatores classificados como menores estão artrite reumatoide, hipertireoidismo, uso de anticonvulsivantes, baixa ingestão de cálcio, tabagismo, ingestão excessiva de álcool e cafeína, peso inferior a 57 kg, perda de peso superior a 10% daquele presente aos 25 anos de idade, assim como uso crônico de heparina⁹(D).

Em mulheres, na sua maioria de origem caucasiana (99,7%), com média etária de 72 ± 5 anos, avaliadas prospectivamente a cada quatro meses, com seguimento de 4,1 anos em busca de fraturas ósseas radiográficas não-traumáticas, após avaliação dos fatores de risco envolvidos na osteoporose por meio de questionário, exame físico, teste neuromuscular e avaliação da DMO, observou-se que muitos fatores envolvidos no risco de fratura óssea relacionavam-se à idade, sendo que os fatores acessados apresentavam-se de maneira complementar à DMO na predição de fraturas de quadril. Por meio da análise dos

dados obtidos do questionário, observou-se que mulheres cujas mães apresentaram fratura de quadril, principalmente antes dos 80 anos, possuíam risco duas vezes superior às que sem o mesmo antecedente para fratura ($RR=2,0$ com $IC95\%: 1,4$ a $2,9$). Outros tipos de fraturas maternas não elevam o risco de fratura de quadril ($RR=1,0$ com $IC95\%: 0,6$ a $1,7$), sendo o risco independente para peso, altura ou mesmo após ajuste da medida da DMO ($RR=1,9$ ($IC95\%: 1,1$ a $3,2$)). Em relação ao ganho de peso, observou-se relação inversa ao risco de fratura de quadril, ou seja, quanto maior o peso adquirido após os 25 anos, menor é o risco de fratura ($RR=0,6$ com $IC95\%: 0,5$ a $0,7$), fato este não observado para a estatura, onde mulheres com maior estatura ao redor dos 25 anos apresentam aumento no risco de fratura ($RR=1,2$ com $IC95\%: 1,1$ a $1,4$). Quanto à atividade física, caminhadas inferiores a quatro horas por dia representam aumento substancial no risco de fratura de quadril, ao contrário do observado para aquelas que praticam exercício ($RR=1,7$ ($IC95\%: 1,2$ a $2,4$))¹⁰(B).

A terapêutica com benzodiazepínicos por longo período de tempo, bem como a utilização de medicamentos anticonvulsivantes, eleva o risco para fratura de quadril ($RR=1,6$ com $IC95\%: 1,1$ a $2,4$ e $RR=2,8$ com $IC95\%: 1,2$ a $6,3$, respectivamente). A ingestão de cafeína também se associa a elevado risco de fratura de quadril ($RR=1,3$ com $IC95\%: 1,0$ a $1,5$), com evidente redução na DMO, assim como a história de tabagismo ajustada pela idade ($RR=2,1$ com $IC95\%: 1,4$ a $3,3$)^{10,11}(B).

Dentre os fatores não associados significativamente com o risco de fratura de quadril, ajustados para a idade, observa-se a menopausa

natural de ocorrência anterior aos 45 anos (RR=1,3 com IC95%: 0,9 a 1,8), ingestão de cálcio (RR=0,9 com IC95%: 0,8 a 1,1), utilização de antiácidos contendo alumínio (RR=1,1 com IC95%: 0,7 a 1,7) e história referida de osteoartrite (RR=1,1 com IC95%: 0,8 a 1,6). A amamentação, apesar de temporariamente estar relacionada à diminuição na DMO, não aumenta o risco de fratura de quadril (RR=0,9 com IC95%: 0,8 a 1,0)^{10,11}(B).

A incapacidade de levantar-se sem ajuda de uma cadeira está associada a elevado risco de quedas e, conseqüentemente, a aumento de duas vezes no risco de fraturas de quadril (RR=2,1 com IC95%: 1,3 a 3,2)¹⁰(B).

Recomendação

As fraturas osteoporóticas na pós-menopausa estão relacionadas ao envolvimento de inúmeros fatores, alguns de maior relevância considerados não-modificáveis, como avanço da idade e característica genética. Dentre os fatores modificáveis que podem contribuir para a redução do risco de fraturas estão as mudanças no estilo de vida, como a prática regular de exercícios físicos, controle de peso, abandono do tabagismo, redução na ingestão de álcool e caféina, suspensão do uso de glicocorticoides ou drogas que possam determinar a perda de massa óssea em longo prazo, tudo isso no seu conjunto podendo determinar modificações sensíveis na qualidade de vida. A associação de dois ou mais fatores de risco de risco, sejam eles modificáveis ou não, deve ser observada e valorizada na história clínica de cada paciente.

4. QUAL É O VALOR DOS ÍNDICES DE RISCO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE DMO REDUZIDA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA?

A identificação de mulheres sob risco de fraturas por fragilidade de origem osteoporótica, por meio da medida da DMO, apresenta-se como importante estratégia, visando à redução da morbimortalidade associada a essa doença¹²(D). A osteoporose apresenta-se comumente entre pessoas idosas, sendo frequentemente assintomática. Alguns pesquisadores têm recomendado a medida da DMO em mulheres portadoras de fatores de risco para a osteoporose⁸(D). Entretanto, observa-se na prática clínica que muitas pacientes não têm sido adequadamente avaliadas. Dessa maneira, a utilização de ferramentas capazes de acessar os riscos relacionados à reduzida DMO poderia ser de grande valor, tornando o rastreamento da densidade óssea mais eficiente, especialmente em pacientes assintomáticas¹³(B).

Diversos estudos, utilizando-se de índices adquiridos por meio de questionários, têm examinado a possibilidade de utilização dos fatores de risco com o intuito de aumentar a probabilidade pré-teste para o diagnóstico da osteoporose¹⁴⁻¹⁶(B). Assim, tem-se utilizado de diversos instrumentos para o acesso dos fatores de risco, tais como o proposto pela NOF, que avalia idade, peso, história pessoal e familiar para fraturas e tabagismo, *Osteoporosis Self-assessment* (OST), baseado em idade e peso, *Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation* (SCORE), que além do peso e idade avalia raça, presença ou não de artrite reumatoide, fraturas não-traumáticas após os 45 anos e terapia estrogênica, *Osteoporosis Risk Assessment Instrument* (ORAI), que se utiliza da idade, peso e terapia estrogênica e *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF SURF), que inclui, além de idade e peso, fraturas osteoporóticas e tabagismo.

Avaliando-se mulheres (81,1% de origem caucasiana) com média etária de $61,3 \pm 9,6$ anos e valor médio para o T-score de colo femoral de $-1,36$ ($DP = \pm 1,1$), observa-se, mediante emprego dos questionários, que a especificidade para identificar T-score $\leq -2,5$ em região de colo femoral varia de 37% (para o SOFSURE, com valor de corte > -1) a 58% (para o SCORE, com valor de corte > 7), enquanto que a sensibilidade aproxima-se de 90%. Criando-se três categorias de risco para cada índice (elevado, moderado e baixo), de acordo com a pontuação recebida pelos fatores de risco existentes, observa-se que, para valores de corte do T-score, seja ele $\leq -2,5$ ou $\leq -2,0$, os achados são similares para os índices. Dessa maneira, utilizando-se do T-score $\leq -2,5$ para colo do fêmur e avaliando-se as diferentes categorias de risco para cada índice, de acordo com os fatores de risco encontrados, observa-se que a prevalência da osteoporose varia significativamente, encontrando-se em torno de 4% ou menos para índices que demonstraram baixo risco, a 47% ou mais para aqueles de risco elevado. Em virtude disto, nas categorias de elevado risco, observa-se que a razão de verossimilhança pode variar de 5,6 (IC95%: 4,25 a 7,38) para o índice ORAI a 9,82 (IC95%: 5,84 a 16,51) para o SOFSURE. Inversamente, para as categorias de baixo risco, a razão de verossimilhança apresenta-se reduzida, variando de 0,12 (IC95%: 0,06 a 0,23) para o SCORE a 0,24 (IC95%: 0,16 a 0,37) para o OST¹³(B).

Recomendação

A utilização dos valores dos índices de risco por meio de questionários para identificação de DMO baixa e a possibilidade dos mesmos em prever o risco estimado de futu-

ras fraturas nos parece ter caráter limitado na prática clínica em nosso país, pois são índices internacionais não validados para a população brasileira, o que compromete a própria seleção das pacientes consideradas de risco e a estratégia de tratamento medicamentoso para osteoporose.

5. A RADIOGRAFIA DE COLUNA DEVE SER UTILIZADA DE ROTINA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA?

A presença de fraturas vertebrais, na sua maioria assintomáticas, apresenta-se como importante fator de risco para novas fraturas osteoporóticas em região de coluna vertebral, bem como em outros sítios anatômicos, existindo claras evidências de que a presença de deformidade em coluna vertebral determina aumento no risco de fraturas no mesmo sítio¹⁷⁻¹⁹(B)²⁰(C). Avaliando-se a prevalência de fraturas vertebrais na América Latina, em mulheres com média etária de 68,4 anos, observa-se, por meio de análise radiográfica de coluna lombar e região torácica lateral, incidência de 6,9% (IC95%: 4,6 a 9,1) para as mulheres com idades variando dos 50 aos 59 anos, chegando a 27,8% (IC95%: 23,1 a 32,4), nas mulheres com idade acima dos 80 anos⁵(B).

Avaliando-se prospectivamente mulheres com média etária de $63,6 \pm 8,4$ anos, pelo período médio de três anos (variando de 0,4 a 5,9 anos), com acompanhamento anual por meio de questionário em busca de fraturas ocorridas durante o período do acompanhamento, após a realização de radiografia lateral de coluna, avaliadas morfometricamente para deformidade por meio do método de McCloskey-Kanis, observa-se que, após ajuste para a idade, aquelas que apresentam deformidade

em coluna vertebral têm aumento no risco de fratura em membros (RR=1,6 com IC95%: 1,2 a 2,1), bem como risco significativamente elevado para fratura de quadril (RR=4,5 com IC95%: 2,1 a 9,4)²¹(A).

Recomendação

Apesar da densitometria óssea ser na atualidade a ferramenta mais importante na avaliação da DMO, o estudo radiológico da coluna torácica e lombar é a única e melhor maneira de se diagnosticar a ocorrência de fraturas, entretanto deve ser realizada em pacientes sintomáticas (dor toracolombar) ou para identificação de fraturas vertebrais assintomáticas em mulheres que apresentem redução na medida de estatura ($\geq 2,5$ cm) no intervalo de dois anos, bem como deformidades de coluna vertebral ou em indivíduos que façam uso de glicocorticoide.

6. A ULTRASSONOGRAFIA QUANTITATIVA (QUS) PODE SER UTILIZADA PARA O DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSE?

A avaliação da DMO, por meio do emprego da densitometria, apresenta-se como método de referência para o diagnóstico da osteoporose^{3,22}(D). Entretanto, apesar de fornecer informações referentes à densidade óssea, relacionada a 70-75% da resistência óssea, fornece informações limitadas a respeito da estrutura óssea. Desde que a patogênese da osteoporose inclui tanto a perda de massa óssea, quanto alteração da microarquitetura trabecular, sugere-se que a avaliação dessas propriedades pode melhorar a predição de fraturas²³(D). Dessa forma, surge a proposta de se utilizar a QUS como ferramenta para acesso a informações referentes aos aspectos

qualitativos e quantitativos do tecido ósseo²⁴(C).

Com respeito à detecção da osteoporose, a QUS pode ser utilizada para a aferição de uma variedade de parâmetros, relacionados principalmente a velocidade e atenuação das ondas de som que atravessam o tecido ósseo. Vantagens referidas à QUS incluem, sobretudo, baixo custo e ausência de irradiação. Em contrapartida, apresenta-se com pouca reprodutibilidade, em virtude de ser operador-dependente, apresentar variabilidade entre os aparelhos utilizados, variações nas medidas obtidas pela QUS a depender do sítio esquelético avaliado e não poder utilizar critérios diagnósticos clássicos empregados pela densitometria³(D)²⁵(B).

Analisando-se mulheres com média etária de $58,7 \pm 8,5$ anos, sem diagnóstico prévio para osteoporose ou fraturas patológicas, submetidas à avaliação da DMO por meio da densitometria óssea seguida pela investigação por QUS em região de calcâneo, observa-se que os resultados entre a densitometria e a QUS, em mulheres com idade variando dos 56 aos 66 anos, são concordantes para um T-score $< -2,5$ em 87,5% das mulheres²⁶(B).

Estudo randomizado com 146 mulheres na pós-menopausa, utilizando QUS de calcâneo para medida de DMO, apresentou sensibilidade de 78% (56,7% a 91,5%) e especificidade de 64,7% (55,6% a 72,8%). O valor preditivo negativo alto de 94,9% (87,7% a 98,0%) e o baixo valor preditivo positivo de 26,8% (17,0% a 39,6%) para a análise do T-score $\leq -2,0$ faz considerar a QUS uma ferramenta útil de *screening* para a seleção de pacientes para realização de exame de densitometria óssea²⁷(A).

Recomendação

Frente às evidências atuais, a QUS não é recomendada para o diagnóstico de osteoporose, mas é uma ferramenta útil e de baixo custo para a eventual seleção de mulheres que necessitam ou não realizar a densitometria óssea e, com isso, orientar o tratamento.

CONFLITO DE INTERESSE

Domiciano DS: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósio e congresso patrocinados pelas empresas Merck, Sharp & Dohme e Pfizer.

Fernandes CE: Recebeu honorários por palestras patrocinadas pelas empresas Sanofi-Aventis, Lilly e Novartis; Recebeu honorários por participação em pesquisas patrocinadas pelas empresas Sanofi-Aventis e Lilly.

Pereira RMR: Recebeu honorários por palestras patrocinadas pelas empresas Servier, Novartis e Roche; Recebeu honorários por participação em pesquisas patrocinadas pelas empresas Lilly, Servier e Novartis.

REFERÊNCIAS

1. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NHI consensus statements 2000;17:1-45.
2. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998. p.59.
3. World Health Organization. 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.
4. Lim LS, Hoeksema LJ, Sherin K; ACPM Prevention Practice Committee. Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. Am J Prev Med 2009;36:366-75.
5. Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). Osteoporos Int 2009; 20:275-82.
6. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1993; 341:72-5.
7. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. CMAJ 2007;177: 575-80.
8. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington: National Osteoporosis Foundation; 2008.
9. Brown JP, Josse RG; Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002;167(10 Suppl):S1-34.
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.
11. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. Am J Clin Nutr 2001;74:694-700.
12. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. Osteoporos Int 1999;10:259-64.
13. Geusens P, Hochberg MC, van der Voort DJ, Pols H, van der Klift M, Siris E, et al. Performance of risk indices for identifying low bone density in postmenopausal women. Mayo Clin Proc 2002; 77:629-37.
14. Slemenda CW, Hui SL, Longcope C, Wellman H, Johnston CC Jr. Predictors of bone mass in perimenopausal women. A prospective study of clinical data using photon absorptiometry. Ann Intern Med 1990;112:96-101.

15. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998;4:37-48.
16. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000;162:1289-94.
17. Angeli A, Guglielmi G, Dovo A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006;39:253-9.
18. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:821-8.
19. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214-21.
20. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114:919-23.
21. Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2001;12:85-90.
22. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;11:707-30.
23. Kaufman JJ, Einhorn TA. Ultrasound assessment of bone. *J Bone Miner Res* 1993;8:517-25.
24. Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994;55:46-52.
25. Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporos Int* 2000; 11:321-30.
26. Pafumi C, Chiarenza M, Zizza G, Rocca-salva L, Ciotta L, Farina M, et al. Role of DEXA and ultrasonometry in the evaluation of osteoporotic risk in postmenopausal women. *Maturitas* 2002;42:113-7.
27. Arana-Arri E, Gutiérrez Ibarluzea I, Ecenarro Mugaguren A, Asua Batarrita J. Predictive value of ultra-sound densitometry as a method of selective screening for osteoporosis in primary care. *Aten Primaria* 2007;39:655-9.