

Farmacocinética das estatinas

Pharmacokinetics of statins

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca.

Setor de Lipídes, Aterosclerose e Biologia Vascular, Disciplina de Cardiologia UNIFESP – EPM.

As estatinas são agentes hipolipemiantes que exercem os seus efeitos através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol, levando a uma redução do colesterol tecidual e um conseqüente aumento na expressão dos receptores de LDL. Existem consideráveis diferenças entre as estatinas, no que tange às propriedades farmacocinéticas, bem como ao coeficiente de hidrofiliabilidade, via hepática de metabolização (especialmente, do citocromo P450 e isoenzimas), meia-vida plasmática e eficácia na redução lipídica. As estatinas também podem diferir na capacidade de interação com outras drogas que utilizam a mesma via de metabolização. Recentemente, muitos efeitos pleiotrópicos têm sido relatados com estas drogas, bem como propriedades antiinflamatórias, melhora na função endotelial e benefícios na hemostasia.

Statins are lipid lowering agents that promote their effects on plasma lipids through the inhibition of HMG-CoA reductase, a crucial enzyme in the cascade of cholesterol synthesis, leading to reduction of tissue cholesterol pool and consequently, to an upregulation of the LDL receptor expression. There are considerable differences among statins regarding some pharmacokinetic properties, such as the coefficient of hydrophilicity, via liver metabolism (especially regarding P450 cytochrome and isoenzymes), plasma half-life and efficacy of serum lipid changes. They may also differ regarding interactions with other drugs that share the same pathway of metabolism. Recently, many pleiotropic effects have been reported with these drugs, such as anti-inflammatory properties, improvement in endothelial function and benefits on hemostasis.

PALAVRAS-CHAVE

Estatinas, farmacocinéticas, interação com drogas

KEY WORDS

Statins, pharmacokinetics, drug interactions

Os inibidores da HMG-CoA redutase (vastatinas ou estatinas) constituem uma notável classe de medicamentos redutores de colesterol e têm sido associados com uma expressiva diminuição da morbidade e mortalidade cardiovascular para pacientes em prevenção primária ou secundária da doença coronariana¹ (Figura 1).

cação em 2001 das diretrizes propostas pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)* sucessivos estudos vêm confirmando esta hipótese, e de fato, uma redução adicional nas metas de LDL-C acabou sendo sugerida em 2004².

A figura 2 mostra a relação log linear entre o risco de doença arterial coronariana e o valor do LDL-C².

Redução de eventos coronarianos com estatinas

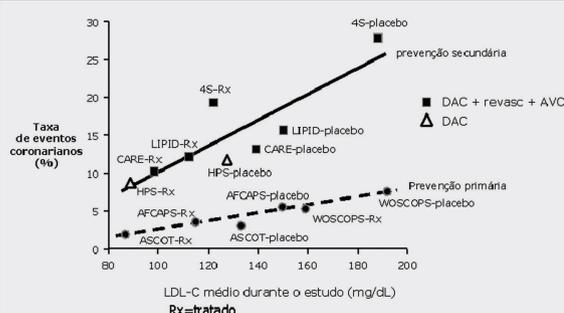


Fig. 01 - Redução de eventos coronarianos com estatinas na prevenção primária e secundária da doença coronariana.

Entretanto, a questão que permaneceu após todos estes estudos é a de que apesar dos benefícios, um considerável resíduo de morbidade e mortalidade ainda foi observado, sugerindo que uma redução adicional do colesterol pudesse estar associada com vantagens adicionais. Após a publi-

Relação log linear entre LDL-c e RR da DAC

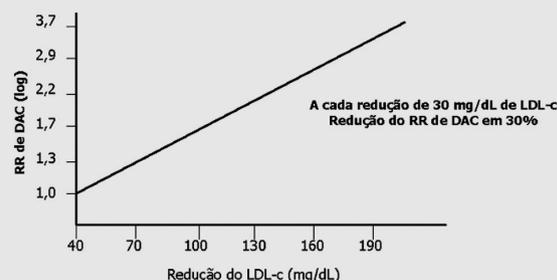
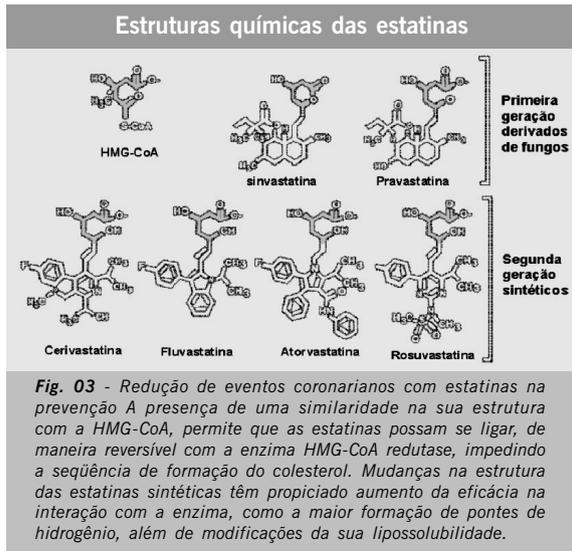


Fig. 02 - Reduções mais agressivas do LDL-C apresentam-se correlacionadas com a redução de desfechos coronarianos.

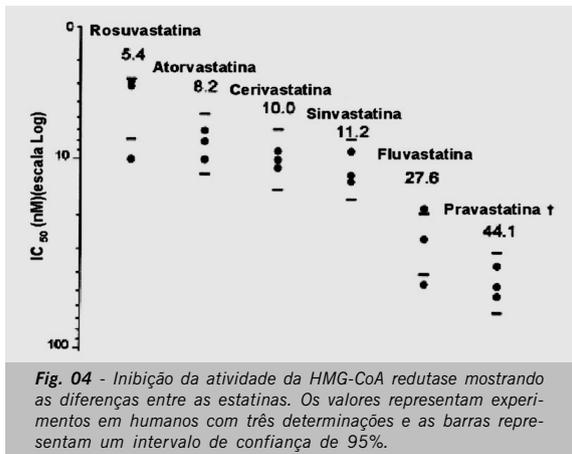
A necessidade de metas mais agressivas de redução do LDL-C determina a utilização de estatinas de primeira geração em doses mais altas ou o uso de fármacos mais recentes e mais efetivos. Neste contexto, torna-se essencial o conhecimento das propriedades farmacocinéticas e farma-

codinâmicas desta classe de medicamentos.

O mecanismo de ação das estatinas para obtenção da redução do colesterol se deve a inibição da enzima HMG-CoA redutase, por meio de uma afinidade destes fármacos com o sítio ativo da enzima (Figura 3). Esta inibição é reversível e competitiva com o substrato HMG-CoA³.

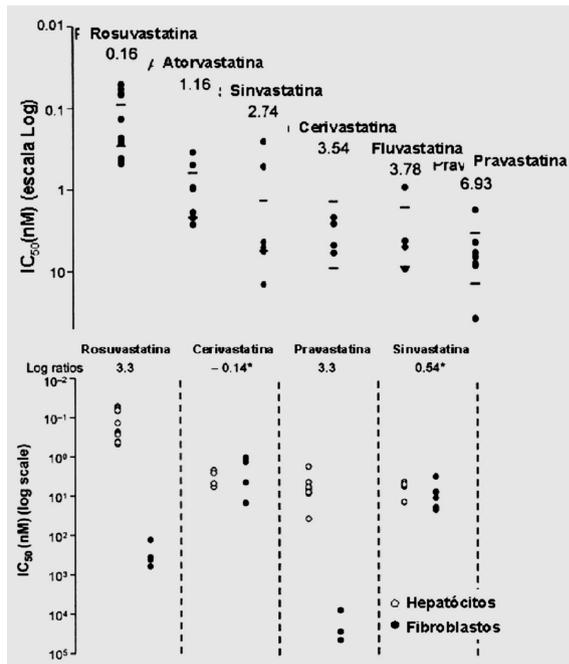


Estudos em humanos³ mostraram que a magnitude desta inibição difere substancialmente entre as estatinas, como mostrado na figura 4.



Algumas estatinas possuem uma grande seletividade de atuação, principalmente como decorrência de características como a lipossolubilidade. Neste aspecto, verifica-se que a pravastatina e a rosuvastatina são fármacos que podem ser considerados relativamente hidrossolúveis, quando comparados com as demais estatinas. (Figura 5)

As estatinas atuam primariamente no fígado, onde um sistema especial de transporte permite sua incorporação ao tecido hepático para biotransformação, com ampla variação tanto no seu sítio metabólico, como formação de metabólitos ativos até sua eliminação pela bile. Alguns polimorfismos genéticos e a interação com alguns fármacos podem determinar dificuldade na sua captação, metabolização e eliminação.



O transporte para o tecido hepático parece influenciado pelos OATPs (*Organic Anion Transporting Polypeptides*), uma família de transportadores expressa em vários órgãos (Figura 6). No fígado o OATP-C constitui um membro específico desta superfamília e sua expressão foi confirmada por imunohistoquímica na membrana basolateral dos hepatócitos⁴. O OATP-C transporta várias substâncias, como ácidos biliares, conjugados glucuronidados, hormônios tireoidianos, peptídios, metotrexate e estatinas, incluindo a pravastatina, rosuvastatina e cerivastatina (comprovado) e atorvastatina (possível). Interações farmacológicas que reduzam a disponibilidade do OATP-C ou polimorfismos genéticos que diminuam sua expressão podem determinar redução da efetividade destas estatinas.

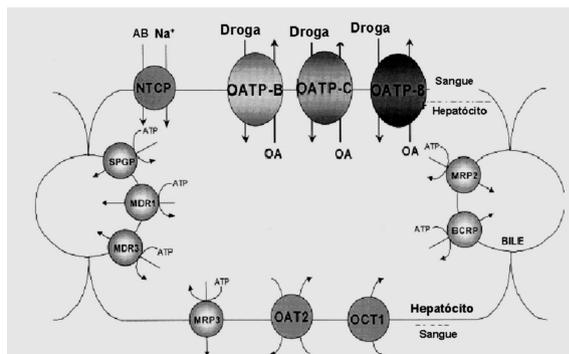


Fig. 06 - Esquema de captação e efluxo de transportadores expressos em hepatócitos humanos, de importância para o metabolismo hepático de vários fármacos. AB = ácidos biliares; OATP = organic anion transporting polypeptide; MDR = multiple drug resistance; ATP = adenosina trifosfato; MRP = multidrug resistance protein; OCT1 = organic cation transporter 1; BCRP = breast cancer resistance protein; SPGP = sister of P-glycoprotein.

Após sua biotransformação, a eliminação das estatinas também pode ser influenciada por outro sistema transportador (glicoproteína-P), responsável pelo efluxo para a árvore biliar (gene MDR1- *Multiple Drug Resistance*), e novamente algumas interações entre fármacos ou polimorfismos também podem determinar acúmulo da estatina no tecido hepático ou sua mais rápida eliminação. Assim, alguns inibidores de protease, digoxina, ciclosporina, entre outros, podem interferir na excreção hepática das estatinas⁵.

Um dos aspectos mais descritos com as estatinas é o seu potencial de interações farmacológicas com drogas que compartilham o mesmo sítio de metabolização microsomal hepático. Assim, nos EUA foi descrito um número muito baixo de complicações graves, como a rabdomiólise, elevação de creatinofosfoquinase (CPK) acima de 10 vezes o limite superior da normalidade (LSN), acompanhada de dores musculares, mioglobínúria e determinando, em geral, risco de vida devido à insuficiência renal. De fato, a incidência de rabdomiólise fatal nos EUA foi descrita como sendo de 0,15 casos por milhão de prescrições de estatinas⁶. Quando os sintomas musculares não se acompanham de elevação significativa das enzimas musculares, caracterizamos a mialgia, que parece incidir em 6 a 14% dos eventos adversos associados com a prescrição das estatinas⁷. Finalmente, miosite é o termo reservado para caracterizar a presença de sintomas musculares com elevação acima de 10 vezes o LSN.

Os mecanismos da miopatia serão abordados em outro tópico deste suplemento, mas parecem envolver alterações de membranas celulares e inibição de formação de substâncias importantes para o metabolismo celular e mitocondrial como a ubiquinona^{8,9}.

A miopatia associada com as estatinas são dose-dependentes (Figura 7) e sua incidência aumenta até cinco vezes (~0,3 a ~1,5%)¹⁰ quando certas estatinas (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) são coadministrada com certos medicamentos como fibratos¹¹ (especialmente gemfibrozil), bloqueadores de canais de cálcio¹², imunossupressores (ciclosporina)¹³, agentes antifúngicos¹⁴ (itraconazol, cetoconazol, fluconazol), drogas antiretrovirais como os inibidores de protease¹⁵ e combinações destas e outras drogas, incluindo suco de *grapefruit*¹⁶.

Algumas das características farmacocinéticas¹⁷ destes fármacos estão presentes nas Tabelas I e II.

Tabela I. Farmacocinética das estatinas

Fármaco	T max (h)	C max (mg/ml)	Substrato de transportador protéico	T ½ (h)	Biodisponibilidade (%)
Rosuvastatina	3	37	Sim	20,8	20
Atorvastatina	2-3	27-66	Sim	15-30	12
Lovastatina	2-4	10-20	Sim	2,9	5
Simvastatina	1,3-2,4	10-34	Sim	2,3	5
Fluvastatina XL	4	55	Não	4,7	6
Pravastatina	0,9-1,6	45-55	Sim/Não	1,3-2,8	18

Baseado em uma dose de 40 mg oral, com a exceção da fluvastatina XL (80 mg).

Tabela II. Farmacocinética das estatinas

Fármaco	Ligação protéica (%)	Metabolismo (CYP)	Metabólitos	Excreção urinária (%)	Excreção fecal (%)
Rosuvastatina	88	2C9, 2C19 (mínimo)	Ativos (mínimo)	10	90
Atorvastatina	80-90	3A4	Ativos	2	70
Lovastatina	> 95	3A4	Ativos	10	88
Simvastatina	94-98	3A4	Ativos	13	58
Fluvastatina XL	> 99	2C9	Inativos	6	90
Pravastatina	43-55	não	Inativos	120	71

Baseado em uma dose de 40 mg oral, com a exceção da fluvastatina XL (80 mg).

O conhecimento das vias de metabolismo dos principais fármacos utilizados no paciente com dislipidemia ou aterosclerose se torna relevante e pode auxiliar na decisão da escolha do fármaco ou dose a ser instituída. Assim, a tabela III mostra casos de rabdomiólise que foram relatados com algumas das estatinas.

Tabela III. Relatos de rabdomiólise associados com estatinas

Estatina	Fármacos associados
Simvastatina	Mibefradil, fibratos, ciclosporina, warfarina, antibióticos macrolídeos, digoxina, antifúngicos, clorzoxazona, nefazodona, niacina, tacrolimus, ácido fusídico
Cerivastatina	Fibratos, digoxina, warfarina, antibióticos macrolídeos, ciclosporina, mibefradil
Atorvastatina	Mibefradil, fibratos, antibióticos macrolídeos, warfarina, ciclosporina, digoxina, antifúngicos
Pravastatina	Fibratos, antibióticos macrolídeos, warfarin, ciclosporina, digoxina, mibefradil, niacina
Lovastatina	Ciclosporina, antibióticos macrolídeos, antifúngicos, fibratos, mibefradil, digoxina, nefazodona, niacina, warfarina
Fluvastatina	Fibratos, warfarin, digoxina, mibefradil

As interações variaram em frequência, desde situações mais comuns, como as interações com o mibefradil ou ciclosporina com várias estatinas e de fibratos com a cerivastatina, até ocorrências muito mais raras como as interações com digoxina, niacina ou warfarina.

É interessante notar que mesmo entre fármacos com metabolização microsomal CYP450 diferenciada podem ainda ocorrer interações farmacológicas. Como exemplo, a fração livre de uma estatina pode aumentar pela adição de fibrato, pelo seu deslocamento da ligação protéica, constituindo um mecanismo para o efeito adverso descrito para a interação gemfibrozil-cerivastatina (ambos fármacos possuem alto grau de ligação protéica). Além disso, a digoxina pode interferir no transportador responsável pela excreção biliar da estatina. Assim, tendo em vista estes conceitos a Tabela IV contém alguns medicamentos de uso freqüente em pacientes com doença cardiovascular que apresentam potencial para interação farmacológica.

Com relação à interação de fibratos com estatinas tem sido relatado que o gemfibrozil aumenta a concentração de formas ativas de simvastatina e lovastatina, mas minimamente a forma lactônica. Recentemente, foi mostrado que o gemfibrozil modula a farmacocinética das estatinas principalmente via inibição

Tabela IV. Isoenzimas humanas do citocromo P450 e substratos para a oxidação

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Acetaminofen	Alprenolol	Diazepam	Amitriptilina	Acetaminofen	Amiodarona
Cafeína	Diclofenaco	Ibuprofen	Codeína	Etanol	Atorvastatina
Teofilina	Fluvastatina	Mefenitoína	Debrisoquina	halotano	Claritromicina
	Fenitoína	Metilfenobarbital	Flecaínida		Ciclosporina
	Tolbutamida	Omeprazol	Imipramina		Diltiazem
	Warfarina	Fenitoína	Metoprolol		Eritromicina
			Mibefradil		Itraconazol
			Nortriptilina		Cetoconazol
			Propafenona		Lacidipina
			Timolol		Lovastatina
					Mibefradil
					Nifedipina
					Inibidores de protease
					Quinidina
					Sildenafil
					Terbinafina
					Verapamil
					Warfarina

Estão relacionados alguns dos fármacos que sofrem modificações oxidativas pelas isoenzimas do sistema microsomal P450.

da glucuronidação e, como esperado, com pouca interferência na inibição do CYP3A4^{18,19}. Estes aspectos mostram como uma interação ao nível de transporte pode afetar o metabolismo de estatinas que não compartilham uma mesma via de metabolização (como a interação gemfibrozil-pravastatina). Além disso, fibratos que não alteram ou o fazem minimamente neste sistema, como o fenofibrato, apresentam menor potencial de interação com o metabolismo das estatinas²⁰.

Além disso, expressivo aumento nas concentrações séricas da pravastatina foram descritas na presença de ciclosporina A, por redução do clearance biliar da estatina determinada pela interferência no sistema transportador através da membrana canalicular biliar ou ainda no sistema da glicoproteína P. Assim, mesmo para as estatinas de menor potencial para interações farmacológicas, como a pravastatina, ainda podem ser observadas situações de risco, onde um adequado acompanhamento e a titulação inicial de doses mais baixas das estatinas podem ser fundamentais.

Entretanto, é importante não apenas conhecer alguns dos substratos que utilizam uma via comum de metabolização, mas também a capacidade de algumas destas substâncias inibirem ou induzirem a via enzimática de metabolização. Devido ao grande número de fármacos que apresentam a via de biotransformação do CYP3A4 e 2C9 e sua importância para algumas das estatinas, inserimos na tabela V, fármacos que podem modificar o metabolismo destas estatinas.

Apesar das potenciais interações entre as estatinas e alguns fármacos de uso rotineiro na prática clínica, efeitos adversos são relativamente raros tanto em nível hepático como muscular, embora sejam dose-dependentes, como mostrado nas Figuras 7 e 8.

Sumarizando, as estatinas apresentam muitas diferenças farmacocinéticas entre si. Os efeitos adversos são dose-

dependentes e muitos fármacos podem modificar seu metabolismo, expondo o paciente a um maior risco. Tendo em vista a ampliação das indicações e as metas mais rigorosas torna-se importante um maior conhecimento das propriedades farmacocinéticas destes fármacos.

Do ponto de vista farmacodinâmico, as estatinas são bastante seletivas para sua atuação junto à enzima HMG-CoA redutase e vários dos efeitos pleiotrópicos destes fármacos parecem depender de uma menor ativação de

Tabela V. Inibidores e indutores da via do citocromo P450

Estatinas e CYP	Indutores	Inibidores
CYP3A4 Atorvastatina, lovastatina, Simvastatina	Fenitoína, fenobarbital, barbitúricos, rifampicina, dexametasona, ciclofosfamida, carbamazepina, troglitazona, omeprazol	Cetoconazol, Itraconazol, Fluconazol, Eritromicina, Claritromicina, Antidepressivos tricíclicos, Nefazodona, Fluoxetina, Sertralina, Ciclosporina A, Tacrolimus, Mibefradil, Diltiazem, Verapamil, Inibidores de protease, Midazolam, Corticosteróides, Grapefruit, Tamoxifeno, Amiodarona
CYP2C9 Fluvastatina Rosuvastatina (2C19 mínimo)	Rifampicina, Fenobarbital, Fenitoína, Troglitazona	Cetoconazol, Fluconazol, Sulfafenazole

As substâncias indutoras de isoenzimas podem acelerar o metabolismo de um fármaco, enquanto as inibidoras elevam o seu nível plasmático, reduzindo a velocidade de sua biotransformação hepática.

Hepatopatia relacionada ao uso das estatinas

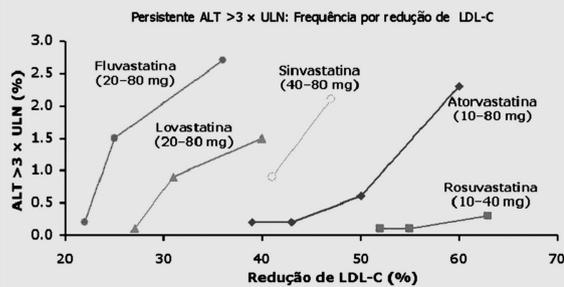


Fig. 07 - Hepatopatia relacionada com o uso de estatinas. Foram computadas as alterações que incidiram em pelo menos duas dosagens com base em estudos clínicos. Observa-se que o aumento da dose (relacionada com a maior redução do LDL-C) associa-se com o aumento da hepatotoxicidade.

Miopatia associada com o uso das estatinas

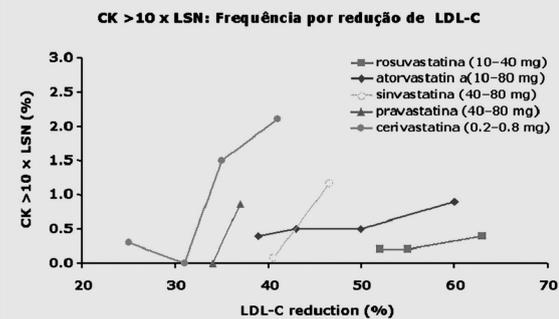


Fig. 08 - A incidência de miopatia pode ser considerada relativamente infrequente, porém relacionada ao emprego de doses mais elevadas para todas as estatinas.

algumas proteínas que interferem em vários e importantes vias de sinalização celular, relacionadas a genes que condicionam a síntese de citocinas inflamatórias, fatores de coagulação, ou relacionados a maior expressão de óxido nítrico. Assim, a redução de mevalonato determina menor ativação das proteínas Ras e Rho, promovendo efeitos anti-inflamatórios, melhor balanço

Estatinas e Hemostasia

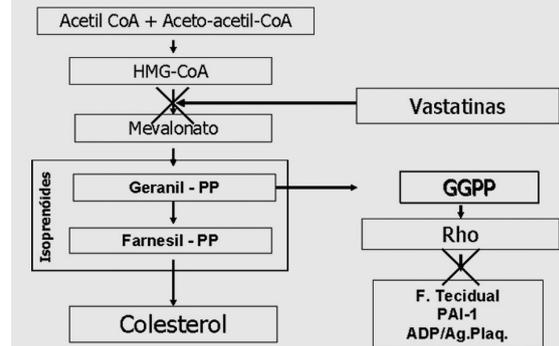


Figura 9. A inibição competitiva da HMG-CoA redutase pelas estatinas determina menor formação de mevalonato e, em consequência, ocorre menor expressão da farnesilação e geranilação. Estas pequenas G-proteínas (like) não são translocadas à membrana celular, e determinam menor transcrição gênica de proteínas relacionadas neste exemplo com a formação de PAI-1, de fator tecidual e de ADP (adenosina difosfato), determinando ações anti-trombóticas.

da hemostasia e recuperação da vasorreatividade dependente do endotélio²¹. A figura 9 exemplifica estas ações em relação à hemostasia²²⁻²⁴.

As ações imunomodulatórias na inflamação, a mobilização de células tronco, a diminuição da resistência à insulina, entre outras ações, tem ampliado consideravelmente as prescrições para estes fármacos, como no caso da insuficiência cardíaca²⁵, nos transplantes²⁶ ou na artrite reumatóide²⁷. Além disso, cresce o conceito de que praticamente todos os clássicos fatores de risco podem ter seu impacto na doença aterosclerótica atenuado pelo uso das estatinas, como tem sido mostrado em estudos de hipertensão arterial²⁸ ou diabetes²⁹, além de situações mais recentes como indivíduos HIV em uso de antiretrovirais³⁰ ou em portadores de osteoporose^{21,31}. Sendo assim, torna-se fundamental à boa prática clínica, a incorporação destes novos conceitos.

REFERÊNCIAS

- Ballantyne CM. Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. *Am J Cardiol*. 1998;82:5M-11M
- Grundt SM, Cleman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39
- McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001;87:28B-32B
- Konig J, Cui Y, Nies AT, et al. A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;278:G156-64
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, et al. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *CLIN Pharmacol Ther* 2004;75:13-33
- Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40
- Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R. HMG reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf* 2000;22:441-57
- Bliznakov EG. Lipid-lowering drugs (statins), cholesterol, and coenzyme Q10. The Baycol case – a modern Pandora's box. *Biomed Pharmacother* 2002;56:56-9
- Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004;116:408-16
- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004;94:1140-6
- Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-95
- Lewin JJ III, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother* 2002;36:1546-9
- Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999;13:1176-9
- Skaukat A, Benekli M, Vladutin GD, et al. Simvastatin-fluconazole causing rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2003;37:1032-5
- Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkratz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study. *AIDS* 2002;16:569-77
- Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Duration of effect of grapefruit on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin. *CLIN Pharmacol Ther* 2000;68:384-90

17. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins. Focus on clinical and pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109:III50-III57
18. Prueksaritmont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1280-7
19. Prueksaritmont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animal and humans : a novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metab Dispos* 2002;30:505-12
20. Kyrklund C, Backman JT, Neuvonen M, et al. Gemfibrozil increases plasma pravastatin concentrations and reduces pravastatin renal clearance. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:538-44
21. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, et al. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1451-8
22. Kaneider NC, Egger P, Dunzendorfer S, et al. Rho-GTPase-dependent platelet-neutrophil interaction affected by HMG-CoA reductase inhibition with altered adenosine nucleotide release and function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1029-35
23. Ishibashi T, Nagata K, Ohkawara H, et al. Inhibition of Rho/Rho-kinase signaling downregulates plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in cultured human monocytes. *Biochim Biophys Acta* 2002;1590:123-30
24. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002;105:1756-9
25. Liao JK. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure. *J Investig Med.* 2004;52:248-53
26. Mehra MR, Raval NY. Metaanalysis of statins and survival in de novo cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:1539-41
27. Leung BP, Sattar N, Crilly A, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170:1524-30
28. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96
30. del Real G, Jimenez-Baranda S, Mira E, et al. Statins inhibit HIV-1 infection by down-regulating Rho activity. *J Exp Med* 2004;200:541-7
31. Schlienger RG, Meier CR. HMG-CoA reductase inhibitors in osteoporosis: do they reduce the risk of fracture? *Drugs Aging* 2003;20:321-36.