

Aktuelne teme/
Current topics

OSTEOPOROZA*

OSTEOPOROSIS

Correspondence to:

Puk. prof. dr Dušan Stefanović,
Klinika za reumatologiju,
Vojnomedicinska akademija,
Crnotravska 17,11000 Beograd

E-mail: dustefan@eunet.rs

Dušan Stefanović, Bojana Knežević,
Branislava Glišić, Milan Ćirković

Klinika za reumatologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Rad po pozivu

Apstrakt

Ključne reči

osteoporoza, osteoporotične frakture, bisfosfonati

Key words

Osteoporosis, osteoporotic fractures, bisphosphonates

Osteoporoza je bolest koja se karakteriše smanjenom koštanom masom i poremećenom mikroarhitekturom što za posledicu ima krhkost kostiju i povećan rizik za nastanak preloma. Prevencija osteoporoze i nastanka preloma uključuje adekvatan unos kalcijuma i vitamina D, primerenu fizičku aktivnost i izbegavanje rizičnih faktora. U dijagnostici osteoporoze denzitometrija je i dalje zlatni standard. Terapija bisfosfonatima jednom nedeljno ili redje predstavlja standardnu terapiju osteoporoze. Nefarmakološki postupci su integralni deo lečenja.

OSTEOPOROZA

Osteoporoza (OP) je progresivna, sistemska metabolička bolest kostiju. Odlikuje se smanjenjem mineralne koštane gustine i poremećajem mikroarhitekture koštanog tkiva. Kao posledica toga povećava se fragilnost kostiju koja zajedno sa sniženom otpornošću predstavlja predisponirajući faktor za nastanak fraktura (1). Koštanu čvrstinu određuju mineralna gustina kostiju (BMD) i kvalitet kosti. Koštano tkivo je metabolički aktivno. Procesi razgradnje i izgradnje nove kosti su uravnoteženi. U osnovi osteoporoze je poremećaj ove ravnoteže u kome dominira proces razgradnje. Osteoporotične frakture predstavljaju značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u razvijenim zemljama. U budućnosti se očekuje povećanje broja pacijenata sa osteoporozom, zbog produženja životnog veka.

Epidemiologija

Danas osteoporozi ima oko 25 miliona osoba, prevažno žena. Osteoporoza uzrokuje 1,5 miliona fraktura godišnje, i to 500.000 fraktura pršljenova, >250.000 fraktura kuka i oko 200.000 fraktura radiusa (2,3). Frakture koje su nastale kao posledica osteoporoze odlikuje:

- Povećana incidenca sa starošću, 2-100 puta su češće među osobama starijim od 35 godina
- Veća incidenca u žena nego u muškaraca
- Blaga trauma.

Kostna masa se tokom života menja prolazeći kroz tri faze. Količina kosti koja je nastala tokom rasta može biti modifikovana raznim bolestima, ishranom (posebno količinom Ca u istoj), fizičkom aktivnošću i hormonskim statusom. U toku prve faze postiže se maksimalna koštan masa u 17 godini kod devojčica i 20 godini kod dečaka. Tokom druge faze ona ostaje stabilna tokom reproduktivnog perioda u žena, i muškaraca do pete decenije, mada može varirati u pojedinim delovima skeleta. Treća faza se odnosi na žene, preklapa se sa drugom fazom i predstavlja ubrzani gubitak zbog smanjenja nivoa estrogena posle menopauze ili tokom života iz bilo kog drugog razloga. U trećoj fazi se gubi prvenstveno trabekularna kost. Genski polimorfizam utiče na sticanje i održavanje koštane mase preko gena za IGF-1, gena za receptor vitamina D, za receptor estradiola i transformišućeg faktora rasta-β (1).

Faktori rizika za osteoporozi su:

- rana menopauza (žene pre 45-te godine)
- premenopauzalna amenoreja > 6 meseci koja nije posledica trudnoće
- histerektomija, sa barem jednim sačuvanim jajnikom, pre 45-te godine
- tekuća ili planirana dugotrajna oralna upotreba kortikosteroida (>7,5mg prednisona dnevno, 3 meseca ili više)
- porodična anamneza OP (naročito fraktura kuka kod majke)

Predisponirajući faktori za osteoporozu su:

- rasna pripadnost, češće bela rasa u odnosu na crnu
- nizak indeks telesne mase ($< 19\text{kg/m}^2$)
- bolesti jetre i težak alkoholizam
- slaba absorpcija hranljivih materija
- tiroidna bolest
- hipogonadizam kod muškaraca
- primarni hiperparatiroidizam
- reumatoidni artritis
- hronična bubrežna insuficijencija
- dugotrajno lečenje heparinom
- faktori ishrane - konzumiranje veće količine kofeina, ishrana bogata proteinima, prekomerno unošenje soli, prekomerno unošenje fosfata, smanjeno unošenje kalcijuma
- navike: prekomerno unošenje alkohola, pušenje.

Rizik od nastanka osteoporotičnih fraktura raste eksponencijalno u belih žena posle 50-te godine života a duplira se skoro svake 5 godine (4,5).

Etiologija

Osteoporozu se deli na primarnu i sekundarnu. Primarna OP se može javiti kod oba pola nezavisno od starosne dobi, ali se najčešće javlja u žena u postmenopauzalnom periodu, a u starijem dobu i kod muškaraca. Postmenopauzalna OP je značajan zdravstveni problem. Oko 30% do 50% žena starijih od 65 godina širom sveta će imati OP, a jedna trećina njih će u toku svog života doživeti frakturu (2-7). Sekundarna OP je posledica bolesti (hiperparatiroidizam, hiperkorticism, hipertireoza, hipogonadizam, diabetes melitus i dr.), stanja ili primene lekova (glikokortikoidi, heparin, tiroidni hormoni).

Postmenopauzalna osteoporozu (Tip I) je posledica nedostatka estrogena. Smanjenjem funkcije jajnika i nivoa estrogena u krvi u perimenopauzalnom periodu počinje ubrzani gubitak koštne mase koji se nastavlja u narednih 5-8 godina. Ovaj gubitak se najviše odnosi na trabekularnu kost i nastaje zbog ubrzanog koštnog prometa sa predominacijom koštne resorpcije. Mehanizam dejstva pada estrogena na koštini sistem je u promeni aktivnosti citokina koji utiču na koštini promet, pre svega interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6), TNF α i TGF β . Kod žena u menopauzi postoji povišen nivo IL-1, IL6 i TNF α a koje pojačano stvaraju cirkulišući monociti, osteoblasti i ćelije strome koštne srži, što dovodi do stimulacije osteoklasta i pojačane resorpcije kosti. S druge strane estrogen, vezivanjem za receptor na površini osteoblasta dovodi do sinteze citokina TGF β , stimulatora osteoblasta koji je u menopauzi snižen (6,7).

Klinička slika

Bolest je asimptomatska. Kada se pojave bolovi oni su najčešće posledica nastalih preloma. U kasnoj fazi bolesti dolazi do značajnog smanjenja telesne visine, deformacije kičme sa pojavom pogrbljenosti i hroničnih bolova u kičmenom stubu. Osteoporotični prelomi su često niskoenergetski ("fragilne frakture") i nastaju spontano ili pri padu. Za razliku od zdrave kosti gde prelomi nastaju pri većim traumama, saobraćajnim udesima, padu sa visine i sl. fragilnim prelomima se smatraju prelomi nastali pri padu sa visine stojećeg ili sedećeg položaja. U slučaju postmenopauzalne OP najčešće se sreće prelom kičmenog pršljena, a u slučaju senilne forme češće se radi o prelomu

kuka ili podlaktice. Osteoporotični prelomi su značajan uzrok morbiditeta, hroničnih bolova, umanjenog kvaliteta života, gubitka sposobnosti za samostalni život, invalidnosti, a često i uzrok mortaliteta, naročito u slučaju preloma kuka i višestrukih preloma pršljenova (8). Uprkos napretku ortopedskog lečenja, 20% preloma kuka i danas se završava smrću u prvoj godini od preloma, a samo 40% bolesnika vraća punu samostalnost. Posle prvog preloma, šanse za nove prelome višestruko su povećane. Tako, trećina bolesnika sa prelomom kuka doživljava prelom i drugog kuka (8), ali se efikasnim lečenjem OP može smanjiti učestalost preloma za 50%, kako kod bolesnika bez preloma, tako i kod onih koji su već doživeli neki prelom.

Dijagnoza

Dijagnoza osteoporozu može biti jednostavna u pacijenta koji imaju frakture zbog izražene fragilnosti kostiju. Neinvazivne metode određivanja mineralne koštane gustine kostiju su potrebne da se identifikuju visoko rizični pacijenti koji nisu imali frakture. Iako je do sada razvijeno više vrsta tehnika, kao zlatni standard preporučuju se metod absorpciometrije rentgenskih zraka dvostruke energije-DXA.

Ovaj metod emituje zanemarljivu količinu radijacije, meri mineralnu koštanu gustinu-BMD na kičmi i kuku i ima opširne normalne referentne podatke. BMD lumbalne kičme može da budu lažno velika ako pacijent ima osteofite, kompresivne frakture, skoliozu, aterosklerozu i kalcifikate u zidu aorte. BMD se izračunava u gramima minerala po površini (g/cm^2) ili po volumenu (g/cm^3) i svaka individua ima svoj maksimum koštane mase (peak bone mass) i različit intenzitet koštanog gubitka. **T- skor** pokazuje odstupanje izraženo u standardnim devijacijama (SD) dobijene koštane gustine od prosečne koštane gustine osobu staru 25 godina (9). Odstupanje od 1 SD odgovara 10% koštane gustine. **Z- indeks** poredi dobijenu koštanu gustinu sa vrednostima za osobu istog pola i starosne dobi.

Definicija osteoporozu prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) je T-skor ≥ 2.5 . Teška osteoporozu je ona sa T-skorom $\geq 2,5$ komplikovana frakturama. Osteopenija je $-2,5 < T$ - skor < -1 .

Zato što je primarna OP ubičajeno, često stanje u istoj starosnoj grupi, očekivani Z- skor je približno 0. Velika negativna devijacija ovog indeksa govori da koštani gubitak uslovljavaju neki drugi procesi izvan procesa starenja.

Od svih lokalizacija, merenje BMD na femuru i kičmenom stubu najbolje predviđaju mogućnost fraktura na navedenim mestima. Najvažnije indikacije za osteodenzitometriju su kada postoji radiografski dokaz osteopenije i/ili vertebralni deformitet, podaci o prethodnoj frakturi, gubitak visine, grudna kifoza, prisustvo faktora rizika za osteoporozu kao i praćenje efekta terapije. Merenje koštane gustine, identifikacija rizika za osteoporotičnu frakturu i odluka ko treba da se leči su optimalni ciljevi u evaluaciji pacijenta sa osteoporozom. Prevencija osteoporotičnih fraktura je primarni cilj u lečenju osteoporozu.

Osteoporotična fraktura (OP Fx) je posledica traume u prisustvu smanjene čvrstine kosti, a čija se incidencija uvećava u prisustvu drugih faktora rizika. OP Fx može nastati kao posledica pada, dizanja manjeg tereta ili savijanja. OP Fx pršljenkih tela definišu se kao smanjenje prednjeg kranio-kaudalnog dijametra pršljena za više od 20 %, odnos-

no najmanje 4 mm^(2,3), što je radiološka i dosta aproksimativna definicija Fx. Osobe sa vertebralnom OP Fx gube najmanje 2cm u visini. Najveća je prevalenca Fx od Th11 do L1 pršljena, a sledi Th8 (2,3). Postoje i denzitometrijske definicije Fx - takozvane "prave" sa >25% smanjenja BMD ili - 4 SD i lažne sa 20% ili 3 SD smanjenja BMD.

Glavni faktori rizika za osteoporotičnu frakturu koji ulaze u algoritam za izračunavanje rizika od fracture-FRAX su: ženski pol, starost, deficit estrogena, mali indeks telesne mase (BMI), prisustvo reumatoidnog artritisa, osteoporoza u porodici, upotreba kortikosteroidne terapije, pušenje, unos alkohola i prethodne frakture. Takođe su bitni i faktori geometrije kosti - gracilnost, dužina vrata i dijafize femura (10,11,12). Lečenje treba započeti kod svake osobe koja ima T-skor veći od -2,5. Kriterijumi su čak rigorozniji ako kod pacijenta postoji fraktura i neki od faktora rizika - tada se terapija započinje kod T-skora većeg od -1,5.

U poslednje vreme se uvode nova ultrazvučna (QUS) merenja BMD na peti koja skoro jednako dobro vrše predikciju OP Fx na kuku i kičmenom stubu. Takođe se u novije vreme sugeriše da se dijagnostika i lečenje OP temelji na proceni faktora rizika, a ne samo na proceni T-skora.

Rentgenski snimci imaju ograničenu vrednost u postavljanju dijagnoze osteoporoze. Da bi se OP detektovala na rentgenskom snimku gubitak minerala u kosti mora da iznosi najmanje 30%. Rentgenski snimci su ipak od koristi za procenu osteoporotičnih vertebralnih fraktura i deformiteta.

Koštano remodeliranje se procenjuje merenjem markera koštanog metabolizma u krvi i urinu. Međutim, ovi markeri ne mogu da pomognu u predikciji rizika za Fx.

Prevenција i lečenje osteoporoze

U prevenciji osteoporoze odgovarajući unos kalcijuma i vitamina D, izbegavanje faktora rizika (alkohol, pušenje) te adekvatna fizička aktivnost su elementi koji mogu povoljno uticati na koštanu masu. U prevenciji i lečenju osteoporoze neophodan je dovoljan unos kalcijuma i Vitamina D. Dnevne potrebe za kalcijumom su od 1000 mg dnevno kod zdravih premenopauzalnih žena i muškaraca ispod 50 godina, postmenopauzalne žene, muškarci stariji od 50 godina, i osobe sa rizikom za osteoporozu 1200 do 1500 mg dnevno.

Adekvatan unos vitamin D je neophodan za održavanje normalne gustine kostiju. Iako se smatra pomoćnim sredstvom u lečenju osteoporoze dokazano je da je efikasan i kao jedini lek kod bolesnika sa teškom formom osteoporoze gde dovodi do smanjenja učestalosti novih preloma. Dnevne potrebe za vitaminom D su različite po životnim dobima : starost 18-49 godina 400-800 IU, starost 50 i više 800-1000 IU. Tokom zimskih meseci svakome treba dodatnih 200 IU vitamina D dnevno. U terapijske svrhe preporučuju se doze od 0,5-1 mcg/dan alfa-kalcidola. Njegova upotreba je posebno opravdana u osoba starije životne dobi i sa osteoporozom izazvanom glukokortikoidima. Veoma je značajan i njegov efekat na smanjenje učestalosti padova (13,14,15).

Lekovi za lečenje osteoporoze svrstani su u tri kategorije:

- lekovi koji zaustavljaju razgradnju kosti
- lekovi koji podstiču izgradnju kosti
- lekovi koji podstiču izgradnju i zaustavljaju razgradnju kosti

Lekovi koji zaustavljaju razgradnju kosti

Selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM).

Delujući na estrogenske receptore, ovi lekovi simuliraju delovanje estrogena u telu. Ovi lekovi deluju samo na receptore u kostima i cirkulatornom sastavu tako da nemaju nepovoljan uticaj na tkivo dojke i materice, dok je rizik nastanka krvnog ugruška jednak je kao i kod HNL-a. SERM-ovi značajno povećavaju koštanu masu te time smanjuju mogućnost preloma. Ujedno smanjuju količinu masnoće u krvi i rizik od nastanak karcinoma dojke.

Terapijska supstitucija hormonima predstavlja nadoknadu polnih hormona može se koristiti kod žena koje imaju klimakterične simptome, u minimalnoj dozi i vremenski je ograničena. Estrogeni se koriste za ublažavanje simptoma menopauze, te u prevenciji i lečenju osteoporoze u žena, a moguće i u muškaraca. Dobro dokumentovana medicina ih ne preporučuje za lečenje osteoporoze s obzirom na nedovoljno dokazanu antifraktornu efikasnost, a moguću štetu (porast relativnog rizika za karcinom dojke, tromboze, insulte). Testosteron u muškaraca povećava koštanu masu, međutim zbog nepovoljnih učinaka na prostatu nije deo rutinske terapije osteoporoze⁽¹⁶⁾.

Bisfosfonati

Ova skupina lekova najbrojnija je i najduže upotrebljavana u lečenju osteoporoze. Bisfosfonati se vežu za mineralnu supstancu u kosti i tako sprečavaju njezinu razgradnju. Njihova najveća prednost je ta što deluju samo na kost i nemaju nikakvih drugih metaboličkih efekata. Istovremeno uzimanje kalcijuma, hrane i drugih napitaka, osim vode, može onemogućiti njihovu apsorpciju. Bisfosfonati mogu delovati nadražujuće na zid jednjaka pa se preporučuje da se uzimaju uzimati natašte s mnogo vode te da se sledećih 30 minuta ne sme ništa jesti i treba ostati u uspravnom ili sedećem položaju kako bi se sprečilo vraćanje leka i sadržaja želuca u jednjak. Bisfosfonati se koriste jednom nedeljno ili rede i predstavljaju lekovi prvog izbora i standardnu terapiju osteoporoze. Oni su podjednako delotvorni (oko 50 %) na smanjenje rizika za nastanak vertebralnih fraktura a mogu se razlikovati u prevenciji nevertebralnih preloma i preloma kuka te preloma u osteoporozi uzrokovanoj glukokortikoidima. Najčešće korišćeni su alendronat, risedronat i ibandronat.

Alendronat je najviše i najduže ispitivan u prevenciji i lečenju osteoporoze. Primena alendronata 10 mg dnevno ili 70 mg jednom nedeljno danas se zamenjuje s alendronatom u kombinaciji s holekalciferolom (5600 IU), osim kod bolesnika s oštećenjem bubrega kod kojih se umesto umesto holekalciferola propisuje aktivni metaboliti vitamina D alfa-kalcidol ili kalcitriol. Alendronat smanjuje rizik vertebralnih i nevertebralnih preloma kao i rizik za nastanak preloma u bolesnika na GK terapiji. (17,18,19)

Risedronat u nedeljnoj dozi od 35 mg smanjuje rizik za vertebralne i nevertebralne prelome kao i prelome u bolesnika na GK terapiji. (19,20) Risedronat pokazuje brz efekat na redukciju vertebralnih i nevertebralnih preloma.

Ibandronat u mesečnom doziranju od 150 mg smanjuje rizik za nastanak vertebralnih preloma i nevertebralnih preloma (21,22).

Kalcitonin

Kalcitonin je hormon kojeg proizvode specijalizirane ćelije u štitastoj žlezdi koji, delujući u kostima, sprečava njihovu razgradnju. Povećavajući koštanu masu smanjuje lomljivost kostiju i mogućnost preloma. Najširu upotrebu ima kalcitonin lososa jer deluje snažnije i duže nego ljudski, a najlakše se primenjuje u obliku nosnog spreja⁽²³⁾.

Lekovi koji podstiču izgradnju kostiju Paratireoidni hormon

Paratireoidni hormon luče ćelije paratireoidnih žlezdi i normalno u telu deluje nepovoljno na izgradnju kosti. Međutim, dokazano je da ako se uzimaju male doze u određenim vremenskim intervalima, paradoksalno, paratireoidni hormon direktno utiče na stvaranje koštane mase. Najbolji efekat ima u lečenju senilne, dok predstavlja jednu od zadnjih stepenica u lečenju postmenopausalne osteoporoze. Teriparatid, u dnevnoj dozi od 20 µg sc. prevenira vertebralne prelome i nevertebralne prelome (slabija čvrstoća dokaza za prijelom kuka) a indikovani su u teškoj osteoporozi nakon 2 ili više preloma⁽²⁴⁾. Lečenje se sprovi do 18 meseci.

Lekovi koji podstiču izgradnju i zaustavljaju razgradnju kosti

Stroncijev ranelat

Stroncijev ranelat član je najmlađe generacije lekova za lečenje osteoporoze. Dokazan je njegov učinak na povećanje koštane mase, međutim potrebno je još vremena da bi se u potpunosti upoznalo njegovo moguće delovanje na ostale organske sisteme telu⁽²⁵⁾.

Osteoporoza je bolest koja pogađa oko 10% populacije i uz produžavanje životnog veka, neaktivan način života, loše životne navike i lošu ishranu, polako ali sigurno poprma epidemijske razmere. Iako postoji široka paleta lekova za lečenje osteoporoze, prevencija i dalje ostaje stub temeljac u borbi protiv ove bolesti.

Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by decreased bone mass and deterioration of bone microarchitecture. The result is fragile bones and increased risk of fractures even after minimal trauma. Osteoporosis is a chronic condition of multifactorial etiology and is usually silent until fracture occurs. We can prevent osteoporosis and osteoporotic fractures with adequate intake of Vitamin D and calcium with combined with everyday activity. Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is the standard used to establish or confirm a diagnosis of osteoporosis. Bisphosphonates are the most commonly used agents for osteoporosis.

LITERATURA:

1. Kanis J, Borgstrom F, De Lart C et al. Assessment of fracture risk. Osteoporosis International 2005;16:581-9
2. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. (2000) Fracture Risk Reduction with Alendronate in Women with Osteoporosis: The Fracture Intervention Trial. J. Clin Endocrinol Metab (85):4118-24
3. Cauley JA 2000 Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporosis Int 11:556-61
4. Roux C, Briot K, Horlait S, Varbanov A, Watts NB, Boonen S. Assessment of non-vertebral fracture risk in post-menopausal women. Ann Rheum Dis 2007;doi:10.1136/ard.2006.064071
5. Palacios S, Sanchez Borrego R, Forteza A. The importance of preventive health care in post-menopausal women. Maturitas 2005 November 15;52 (Suppl.1):53-60
6. Eastell R. Management of Bone Health in Postmenopausal Women. Horm Res 2005; 64(suppl 2): 76-80
7. Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of asymptomatic post-menopausal women. Maturitas 2005 November 15;52(Suppl.1):7-22
8. Seagger R, Howell J, David H, Gregg-Smith S. Prevention of secondary osteoporotic fractures-why are we ignoring the evidence? Injury, Int J Care Injured 2004;35:986-8
9. Zizic T. Pharmacologic Prevention of Osteoporotic Fractures. Am Fam Physician 2004;70:1293-300
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. (1998) Effects of Alendronate on Risk of Fracture in Women with Low Bone Density But Without Vertebral Fractures: Results From the Fracture Intervention Trial. JAMA 280(24):2077-82
11. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott T, Berger M 2000 Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 4:721-39
12. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy S, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E 2001 Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 285:320-3
13. Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declercq K, Raus J. The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. Arch Phys Med Rehabil 2002;83:903-6
14. Bischoff HA, Stakelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. J Bone Min res 2003;18:343-51
15. Larsen ER, Masekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. J Bone Min Res 2004;19:370-8
16. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3609-17
17. Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24
18. Black DM, Cummings SR, Karpf JA et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 1996;348:1535-41
19. American College of Rheumatology. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. ACR Ad hoc committee on glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Rheum 2001;44:1496-503
20. Harris ST, Watts NB, Genat HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:1344-52
21. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J. Bone Min Res 2004;19:1241-9
22. Reginster JY, Adami S, Lakatos P et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006;65:654-61
23. Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K et al. (PROOF Study Group). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of osteoporotic Fractures Study. Am J Med 2000;109:267-76
24. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001, 344; 1413-41
25. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. 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