

Osteoporoz: Tanı ve Tedavide Yenilikler

Mustafa Şahin*, Nilgün Güvener Demirağ**

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve buna bağlı olarak kemik dokunun daha kırılabilir hale gelmesi ile karakterize bir kemik hastalığıdır. Tüm dünyada, yaşam süresinin uzamasına paralel olarak giderek artan yaşlı popülasyon nedeniyle önemli bir sağlık sorunu hale gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde osteoporoz nedeniyle ortaya çıkan kırıkların yıllık maliyeti 14 milyar doları bulmaktadır.

Patogenez

Kemik son derece dinamik bir organ olup, sürekli olarak rezorpsiyon ve onu takip eden yapım olmak üzere, yeniden yapılanma (remodelling) içerisinde. Yeniden yapılanma ünitelerinin sayısı; trabeküler kemikte, kortikal kemiğe oranla daha fazladır. Osteoporotik kırıkların çoğu, trabeküler tip kemiğin yoğun olduğu yerlerde görülür. Her sene trabeküler kemik yüzeyinin % 20'si yeniden oluşturulur. Herhangi bir anda iskelette kemik rezorpsiyonu ve yapımının değişik evrelerinde pek çok "remodelling" üniteleri bulunur. Eğer rezorpsiyon, yapımdan daha fazla ise osteoporoz ortaya çıkar. Artmış döngü, yeniden yapılanan ünite sayısını artırır, kemiği zayıflatır

Düşük kemik kitlesi için, 3 ana neden söz konusudur.

1. Optimal zirve kemik kitlesine ulaşamama: Genetik faktörler dışında, yaşam stili, yeme alışkanlıkları, kalsiyum alımı ve fizik aktivite etkilidir.
2. Artmış kemik rezorpsiyonu: Estrojen yada testosteron eksikliği, kalsiyum ve vitamin D eksikliğine bağlı artmış parathormon salgısı, primer hiperparatiroidi yada hipertiroidi gibi endokrin hastalıklar, sitokinler yada bazı lokal faktörler etyolojide rol oynar.
3. Azalmış kemik yapımı: Yaşa bağlı osteoblast fonksiyonlarında azalma ve kemik yapımında etkili lokal ve sistemik faktörler ile aşırı rezorpsiyona bağlı kemik yapımı için gerekli ana yapının kaybı görülür.

"Primer osteoporoz", post-menopozal kadında yada yaşlı erkekte estrojen yada kalsiyum eksikliği ile yaş dışında etyolojik faktörün saptanmadığı durumun adıdır. Buna karşın, "sekonder osteoporoz" deyimi, diğer hastalıklara yada ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan osteoporoz varlığı için kullanılır.⁽¹⁾

Epidemiyolojik Özellikler

Postmenopozal osteoporoz önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerikalı kadınların 30-50 %'si yaşamlarının bir döneminde klinik bir kırık ve kırıkla ilişkili morbidite ile karşılaşmaktadır⁽²⁾.

Osteoporotik kırıklar önemli sonuçlara yol açar. Vertebra ve kalça kırıklarının prevalansı ilerleyen yaşla birlikte artar. Vertebra kırığı, en sık rastlanan osteoporotik kırık tipidir (Şekil 1). Her üç kadından birinde kırık saptanabilir. Vertebra kırığı, beraberinde; ağrı, yatağa bağımlılık ve aktivitede kısıtlanma, boya kısılma, kamburlaşma, solunum zorluğu, hayat kalitesinde bozulma, artmış mortalite ve artmış maliyeti getirmektedir. Kalça kırıkları bu hastalarda başka önemli bir sorundur. Çoğunlukla



Şekil 1: Torakal 11 seviyesinde osteoporotik vertebra kırığının radyografik ve manyetik rezonans görüntüleri

*: Uzm. Dr. Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hst. Bilim Dalı, Ankara **: Doç. Dr., Başkent Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hst. Bilim Dalı, Ankara

cerrahi girişim gerektirmeleri nedeniyle önemli bir morbidite ve mortaliteye yol açarlar⁽²⁾.

Tanı

Osteoporoz genel olarak, "dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)" yöntemi kullanılarak ölçülen kemik mineral yoğunluğu (KMY) tayini ile değerlendirilmektedir. Kemik mimarisi, geometrisi gibi kemik kırılabilirliğini etkileyebilecek diğer faktörleri göstermemekle beraber, KMY kemik kuvveti ve kırık riskini tahmin etmede oldukça faydalı bir yöntemdir^(3,4). "High resolution quantitative computed tomography" tekniğinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, radyasyon dozunun ve maliyetinin fazla olması sebebiyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Son birkaç yılda ortaya çıkan "quantitative bone ultrasound" (QUS) ucuz ve radyasyonsuz bir teknik olması nedeniyle ümit vaat etmektedir. QUS, kemik kitlesi yanında kemik yapısı hakkında da bilgi verebilmektedir.⁽⁵⁾

1994'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), osteoporozu, femur boynunda DEXA ile KMY'nun -2.5 SD (t skoru) ve altında olması olarak tanımlamıştır. T skoru, (-1SD)- (-2.5 SD) arasındaki ölçümler ise osteopeni olarak adlandırılmıştır⁽⁶⁾. KMY ölçümü, 3 nedenle yapılabilir.

1. DSÖ kriterlerine göre osteoporoz teşhisi koymak,
2. Kırık riskini belirlemek,
3. Hastalıkların yada tedavinin etkisini monitorize etmek.

Amerika Ulusal Osteoporoz Vakfı (NOF) osteoporoz ile ilgili olarak aşağıdaki önerilerde bulunmuştur:⁽⁷⁾

1. Post-menopozal her kadın osteoporoz konusunda bilgilendirilmelidir.
2. 65 yaş ve üzerindeki tüm kadınlar ile 65 yaş altı ancak bir yada daha fazla risk faktörü olanlar için KMY ölçümü yapılmalıdır.
3. Herkese günde en az 1200mg kalsiyum ve vitamin D (400-800 ünite) almaları, sigara ve alkolden uzak durmaları önerilmelidir.
4. Vertebra yada kalça kırığı ile gelen tüm post-menopozal kadınlar tedavi edilmeli, osteoporoz açısından KMY ölçümü ile değerlendirilmelidir.
5. Kırık riskini azaltmak üzere aşağıdaki hastalara tedavi verilmelidir:

* KMY: T skoru < -2 ve başka risk faktörü yoksa

* KMY: T skoru < -1.5 ve bir yada daha fazla risk

faktörü varsa

Kalça kırığı için düşük KMY dışındaki risk faktörleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Kalça kırığı için düşük KMY dışındaki risk faktörleri

Kırık öyküsü	Kadın cinsiyet
Birinci derece yakında kırık öyküsü	İleri yaş
Düşük vücut ağırlığı	Multipl myeloma
Sigara	Malabsorbsiyon
Beyaz ırk	Romatoid artrit
Düşük kalsiyum alımı	Renal hastalıklar
Vitamin D eksikliği	Karaciğer hastalığı
Alkol kullanımı	Post-transplantasyon
Görme azlığı	Idiopatik hiperkalsiüri
Ek kronik hastalıklar	Heparin
Yetersiz fizik aktivite sık düşme	Anti-neoplastikler
Demans	Glukokortikoidler
Hipertiroidi	Cyclosporine
Hiperparatiroidi	Tiroid hormonu
AIDS	LHRH analogları
E2 yada testosteron eksikliği	Anti-konvülzanlar

Kalsiyum ve D Vitamini Tedavisi

Korunmada Kalsiyum ve D Vitamini Yeterli kalsiyum alımı büyüme sırasında kemik oluşumunu, yaşlı popülasyonda yaşa bağlı kemik kaybının yavaşlamasını ve kırıkların azalmasını sağlar⁽⁸⁾. Kalsiyum ve süt ürünlerinin alımının artırılması ulaşılan tepe kemik kütlelerinde artışa yol açar^(9,10). Kemik kitlesinin adölesan çağda artması sadece yaşlı dönemde kırığa karşı koruma sağlamaz, aynı zamanda gençlikteki kırıkları da önleyicidir⁽¹¹⁾. Vitamin D ve kalsiyum orta yaşlarda azaldığından, her ikisinin birlikte kullanımı önem-

Erişkinlerde kalsiyum kayıpları yerine konmalıdır. Korunma için kalsiyum dozu, orta yaşlarda 25 mmol/gün; ileri yaşlarda 37,5 mmol/gün dür⁽¹⁴⁾. D vitamini için günlük ihtiyaç 1997 yılında Amerika Gıda ve Beslenme Kurulu tarafından 5 µg/gün'den 15 µg/gün'e çıkarılmıştır⁽⁷⁾. Yaşlı hastalarda daha yüksek dozlar bile yeterli olmayabilir, bu durumda serum vitamin D izlemi ile yeterli dozu saptamak daha uygun olabilir.

Tedavide Kalsiyum ve D Vitamini

İskelete kemik eklenmesini sağlayan anabolik ajanlarla tedavi sırasında, koruma dozundan daha yüksek kalsiyum ihtiyacı vardır. D vitamin ihtiyacı ise değişmez. Kemik aktif ajanlarla kalsiyum kullanımının önemi ilk kez Hawaii Osteoporoz Projesi ile ileri sürülmüştür. Estrojen replasman tedavisi ile kalsiyumun birlikte kullanımı daha fazla kemik koruyucu etkiye sahiptir⁽¹⁵⁾.

Ayrıca, osteoporoz tedavisinde önerilen bifosfonat ve raloksifen tedavileri, 500- 1000 mg/gün kalsiyum ve vitamin D desteği ile yapılmıştır. Bu konudaki çalışmaların yetersizliği nedeni ile kalsiyum ve vitamin D koruma dozunda önerilir. Kalsiyum 37,5 mmol/gün verilmeli; vitamin D ise, serum 25-OH-Vit D seviyesi 80 nmol/l olacak şekilde verilmelidir⁽¹⁶⁾.

Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)

Hormon replasman tedavisinin (HRT) uzun süreli uygulaması, estrojenlerin kanama, memede hassasiyet yapması ve meme kanseri korkusu ile kısıtlanmaktadır⁽¹⁷⁾. Selektif Estrojen Reseptör Modülatörlerine klinik ilginin artması bu nedenledir. Bir anti-estrojenik molekül olan tamoksifenin kemik ve lipoproteinler üzerine estrojen benzeri etkiye sahip olmasının saptanması ile SERM konsepti oluşturulmuştur.

Tamoksifen'in endometrial kanser riskini artırması nedeni ile sağlıklı post-menopozal kadınlarda kullanımı sakıncalıdır. Bu nedenle günümüzde sentetik SERM'ler tercih edilmektedir. En çok çalışılan sentetik SERM molekülü raloksifen'dir. Yeni sentetik SERM molekülleri ise araştırılmaktadır⁽¹⁶⁾.

Raloksifen

Kemik dönüşümü üzerine etkileri: Raloksifenin kemik dönüşümüne kısa süreli etkisini saptamak için yapılan bir çalışmada 250 sağlıklı post-menopozal kadın; plasebo, 20mg/gün raloksifen, 60 mg/gün raloksifen ve konjüge estrojen ile randomize edilerek 8 hafta sonra serum alkalin fosfat, osteokalsin, idrar piridinolin, idrar kalsiyum miktarı ile değerlendirilmiştir. Çalışmada her iki raloksifen dozunda da bu kemik dönüşüm belirleyicilerinde azalma saptanmıştır. Kemik dönüşüm belirleyicilerindeki değişiklik estrojen ve raloksifen gruplarında benzer bulunmuştur⁽¹⁸⁾. Randomize çift kör

başka bir çalışmada ise, konjüge estrojen veya 60 mg/gün raloksifen 24 hafta verilmiş, tüm rezorpsiyon ve kemik oluşum belirleyicilerinin iki grupta da anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada kemik oluşum belirleyicilerinde azalma estrojen grubunda daha fazla olarak saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Osteoporoz hastalarında da kemik dönüşümü üzerine benzer etki görülmüştür⁽²⁰⁾. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) çalışmasında 7705 post-menopozal kadında KMY ve kırık riski değerlendirilmiştir. Hastalar plasebo, 60 mg/gün raloksifen, 120 mg/gün raloksifen gruplarına randomize edilmiş; 36 aylık tedavi sonrasında serum osteokalsin ve idrar CTX (Tip 1 kollajenin C terminal ucunda çapraz bağ yapan telopeptidler) her iki raloksifen grubunda da plaseboya göre anlamlı olarak daha fazla azalmıştır⁽²¹⁾.

KMY'na etkisi: Çok merkezli Avrupa ve Kuzey Amerika çalışmalarında, 1145 osteoporozu olmayan erken post-menopozal kadına 36 ay süre ile 30 mg, 60 mg, 150 mg raloksifen ve plasebo verildi. Raloksifenin kemik kaybını tüm iskelet bölgelerinde önlediği ve 60 mg verilen grupta lomber vertebra ve total kalçada %2,6 KMY artışı olduğu saptandı⁽²²⁾. MORE çalışmasında, 36 aylık tedavi sonrasında 60 mg raloksifen grubunda plasebo grubuna göre KMY'de femur boynunda %2,1, vertebrada %2,6 artış görüldü⁽²¹⁾. 24 hafta süreli 60 mg/gün raloksifen ile konjüge estrojenin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, konjüge estrojen verilenlerde raloksifene göre lomber vertebra KMY'da ve total vücut KMY'da iki kat artış saptanırken, proksimal femur kemik mineral yoğunluğunda iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı⁽¹⁹⁾.

Kırık riskine etkisi: MORE çalışmasında 7705 post-menopozal osteoporozlu kadında kırık riski değerlendirilmiştir. Kadınlara plasebo, 60 mg/gün raloksifen ya da 120 mg/gün raloksifen verilmiştir. Tüm hastalar günlük 500 mg kalsiyum ve 400 - 600 IU vitamin D almıştır. 36 aylık tedavi sonrasında yeni vertebra kırığı riski her iki raloksifen grubunda da azalmıştır. 60 mg/ gün alanlarda relatif risk 0.7 ve 120 mg alanlarda relatif risk 0,5 olarak saptanmıştır. Daha önceden kırığı olanlarda kırık riskinde azalma 4 kat fazla saptanırken, önceden kırığı olsun ya da olmasın kırık riskindeki azalma, anlamlı olarak saptanmıştır. Kırık insidansları açısından 120 mg ve 60 mg gruplarda fark saptanamamıştır. Vertebra dışın-

daki kırıklarda azalma ise istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişmemiştir. 4 yılın sonunda 60 mg raloksifen grubunda plaseboya göre kırık riskinde azalma devam etmiştir. Tedavinin 6. ayında osteokalsin ve serum alkalin fosfatada en fazla düşme olan kişilerde 3 yılın sonunda vertebra kırık riskinde en fazla azalma saptanmıştır⁽²¹⁾.

Osteoporoz önleme ve tedavi çalışmasında, 60 mg raloksifen ile, serum total ve LDL kolesterolünde doza bağımlı % 11 civarında düşme saptanmıştır. HDL ve trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır⁽¹⁸¹⁹²²⁾. Lipoprotein A ve fibrinojen düzeylerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir⁽²³⁾. Vajinal kanama insidansı plaseboda farklı değildir ve hormon replasman tedavisi alanlardan daha azdır. MORE çalışmasında 3 yılın sonunda raloksifen alan grupta, plasebo grubuna göre invaziv meme kanseri insidansında belirgin olarak azalma saptanmıştır⁽²⁴⁾. Sonuçlar 4. yılda da % 72 risk azalması ile doğrulanmıştır⁽²⁵⁾.

Yan etkiler: Venöz tromboemboli ve pulmoner tromboemboli riskinde plaseboya göre artış mevcuttur. Nezle benzeri sendrom, sıcak basmaları, ayak krampları artmıştır.

Lasofoksifen

Pfizer firması tarafından üretilen ve raloksifene göre çok daha güçlü olan SERM'dir. Pre-klinik çalışmalar lasofoksifenin düşük dozlarda kemik kaybını önlediği ve serum kolesterolünü düşürdüğünü göstermiştir. Hayvan çalışmaları, uterus hipreplazisine sebep olmadığını ve meme hücrelerine karşı anti-proliferatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Faz 1 ve 2 klinik çalışmaları oldukça olumludur. Plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, 12 ay sonunda lomber vertebra KMY'nu %3 arttırdığı saptanmıştır. Başlayan iki büyük faz 3 çalışması, ilaç hakkında bize daha fazla bilgi sağlayacaktır⁽²⁶²⁷⁾.

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik metabolizmasına güçlü etkileri olan pirofosfatın sentetik analoglarıdır⁽²⁸⁾. Primer etki osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunu azaltmak, indirekt olarak ise osteoblastik aktiviteyi azaltmaktadır⁽²⁹⁾.

Bu ilaçlar, aktif yeniden yapılanmanın olduğu kemik yüzeylerine bağlanır ve osteoklast aktivitesini değiştirirler. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar

(etidronat), sitotoksik ATP-bifosfonat analoglarına metabolize olarak hücre fonksiyonu değiştirebilirler. Daha güçlü olan nitrojen içeren bifosfonatlar (alendronat, risedronat, zoledronik asit) fornesyl pirofosfatı inhibe ederler. Sonuç olarak ras ve Rho gibi önemli hücre içi regülatör moleküller pirenilyasyonla ile bozulur böylece osteoklast farklılaşması baskılanır ve osteoklast apoptozu uyarılır. Sonuç olarak yeni "remodeling" alan ünitelerinin oluşumu azalır. Daha yavaş ve indirekt olarak osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu da azalır⁽¹⁶⁾.

Emilen dozun %50 si kemik tarafından hızla alınır. Geri kalanı metabolizmaya uğramadan böbreklerle atılır. Bifosfonatlar kemik dokusunda yıllar boyu kalabilir.

Kemik yoğunluğundaki artış en fazla ilk yılda olur. Kalçada 2. yılda platoya ulaşırken, lomber vertebrada artmaya devam eder^(30,31). Kırık için yüksek riskli hastalarda bifosfonat tedavisi, vertebra ve vertebra dışı kırık insidanslarında anlamlı düşmeye yol açar⁽³²⁾.

Osteoporoz hastalarında tedavi etkinliği yaş ve bazal KMY'dan etkilenmez. KMY değişiminin vertebra kırık azalmasına katkısı %17-%28 arasında değişir. Tedavi öncesi biyokimyasal kemik belirleyicileri ile kırık riski azalması arasında ilişki yokken, tedavi sonrası değişim ile kırık önlenmesi arasında anlamlı ilişki mevcuttur⁽¹⁶⁾.

Alendronat

10 mg/gün veya 70 mg/hafta şeklinde osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmalarda, doza bağımlı KMY artışı ve kemik dönüşümünde azalma rapor edilmiştir. Standart günlük doz ile haftalık rejim arasında benzer etki saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Tedavinin kemik yoğunluğuna ve kemik dönüşümüne etkisi 7 yıla kadar sürmektedir⁽³¹⁾.

Kemik mineral yoğunluğu -2 ve altında olan erkeklerde kırık riskini azaltmaktadır⁽³³⁾. Glukokortikoide bağlı osteoporozda erkek ve kadınlarda 5-10 mg/gün ile 2 yıl sonunda yeni kırık oluşumunu engellediği gösterilmiştir⁽³⁴⁾.

Risedronat

Post-menopozal veya glukokortikoide bağlı osteoporozda 5 mg/ gün veya 35 mg / gün kullanılmaktadır. Haftalık uygulama, standart uygulamaya benzer etkiye sahiptir. KMY ve kemik dönüşümü üzerine etkisi en az 5 yıl devam etmektedir⁽¹⁶⁾.

Bifosfonatların reflüyü minimize etmek için öğünden en az 30 dakika önce ve oturur veya dik pozisyonda alınmaları gereklidir. En sık yan etkileri gastrointestinal semptomlardır. Nitrojen içeren alendronat, ösafagus irritasyonu ve ülserasyon ile ilişkilidir. Genellikle ilk haftalarda olur. Seyrek olarak gastrointestinal kanama, perforasyon, striktür rapor edilmiştir. Risedronat ve alendronat benzer yan etki profiline sahiptir. Haftalık uygulama ile standart uygulama arasında şu ana kadar gastrointestinal yan etkileri açısından fark bulunmamıştır⁽¹⁶⁾.

Estrojen ve raloksifen ile kombine tedavilerinde KMY'da küçük bir artış saptanmasına rağmen, bu etki sinerjistik veya aditif değildir. Tek ajana cevapsız olanlar dışında önerilmez.^(35,36)

Bifosfonat tedavisine cevabı monitörize etmek için 2 yıl sonra KMY ölçmek uygun görülmektedir. Fakat artış görülmemesi cevapsızlık anlamına gelmez. Kemik dönüşüm belirleyicilerinin ölçülmesindeki zorluklar da kullanılmalarını zorlaştırmaktadır.

Şu ana kadar olan verilerde, alendronatın etkisi 7-10 yıla kadar sürse de, bazı çalışmalar postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 2-5 yıl kullanılıp kesilmesinden sonra kemik dönüşümündeki baskılanmanın en az iki yıl kadar sürdüğünü göstermektedir^(31,37). Alendronat kullanımını en azından düşük riskli hastalarda 5 yıl ile sınırlandırmak ve kemik dönüşüm belirleyicilerini izleme mantıklı gibi görülmektedir.

Şu ana kadar aralıklı bifosfonat tedavilerinin etkili olmadığı görülmüştür. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ibandronatın oral formunun uygun miktarda aralıklı verilmesinin etkin olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde ibandronatın 3 aylık aralarla intravenöz bolüs injeksiyon şeklinde de etkili olduğu görülmektedir⁽³⁸⁾.

Kalsitonin

Kalsitonin, tedavi için postmenopozal osteoporozlu kadınlarda FDA tarafından onaylanmasına rağmen, korunma için kullanımı onaylanmamıştır. Nazal sprey en sık kullanım yöntemidir. Güvenli bir ilaçtır. Diğer osteoporoz ilaçlarına göre etkinliği daha azdır. Vertebra kırığı olanlarda yeni vertebra kırık riskini % 36 oranında azaltmaktadır⁽³⁹⁾. Kalça kırığına etkisi yoktur. Diğer ilaçları tolere edemeyen geç osteoporozlu vakalarda denenmelidir. Estrojene bağlı neoplazi, tromboemboli, gastrointestinal

rahatsızlıklar, böbrek yetmezliğinde ve semptomatik ağrılı osteoporozda ilk tedavi olarak diğer daha etkin ajana geçilmesi için kullanılabilir.

Yeni Anabolik Tedaviler

Şu ana kadar anlatılan osteoporoz tedavisi anti-rezorptif mekanizmaya dayanır. Estrojen, raloksifen, bifosfonatlar, kalsitonin osteoklasta bağlı kemik kaybını ve kemik dönüşümünü azaltarak etki göstermektedirler. Anabolik ajanlar kemik oluşumunu stimüle ederler⁽¹⁶⁾.

Florid

Florid düşük dozda tek başına ya da anti-rezorptif bir ajanla KMY da belirgin artış sağlar. Ucuz bir ajandır. Fakat kırık etkinliği için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır⁽¹⁶⁾.

IGF-1, GH

İki prospektif çalışma düşük IGF-1 seviyelerinin vertebra ve kalça kırık riskini arttırdığını saptamıştır^(4M1). IGF-1 yaşlı kadınlarda kemik oluşum belirleyicilerini değişen oranlarda stimüle eder, kemik rezorpsiyon belirleyicilerinde çok daha az bir artışa neden olur⁽⁴²⁾. IGF-1 ve IGFBP3 ile daha etkin olarak saptanmıştır⁽⁴³⁾. IGF-1 kondrosit ve osteoblast farklılaşmasını ve büyümesini uyarır. Diğer organ ve dokulara muhtemel etkileri nedeni ile osteoporozda kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca daha fazla kırık çalışmasına ihtiyaç vardır.

Strontium

Kalsiyuma benzer divalent katyondur ve kemik mineralizasyonunda rol alır. Anabolik özellikleri kemik oluşumunu artırır, kemik hücre farklılaşma regülasyonu ile osteoblast proliferasyonunu uyarır, osteoklast oluşumunu ise inhibe eder⁽¹⁶⁾. Postmenopozal osteoporozda strontiumun kullanımını klinik çalışmalar desteklemektedir^(44,45). Bir çalışmada, en az bir kırığı olan 353 postmenopozal osteoporozlu kadın 2 yıl süre ile plasebo, 0,5 gr/gün, 1 gr/gün, 2 gr/gün strontium kullanımı için randomize edilmiştir. En yüksek strontium dozu alan grupta lomber KMY'de %3 artış saptanmıştır. Anti-rezorptif tedavilerin aksine, artış ikinci yılda da aynı düzeydedir. Yeni vertebra deformitesi azalmıştır. Strontium tüm dozlarda iyi tolere edilmiştir⁽⁴⁶⁾.

En az bir kırığı olan 1649 postmenopozal kadına 3 yıl süre ile 2 gr/gün strontium ranelate ver-

ilmesinin yeni vertebra kırık riskini % 41 oranında azalttığı bildirilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Tibolon

Tibolon, sentetik non-estrogen bir steroiddir. Metabolize olmadan önce bir etkisi yokken; metabolize olduktan sonra estrogenik, androjenik ve pro-estrogen özelliklere sahiptir. Farklı dokularda 3βhidroksitibolon, D4 izomer, 3αhidroksitibolon oluşur⁽¹⁶⁾. Tibolonun farklı dokulardaki etkisi, ilacın bu dokularda hangi metabolitinin olduğu ile ilişkilidir. Özellikle osteoporoz tanısı olan kadınlarda tibolon, trabeküler KMY'nu artırır^(4M9). Tibolonun kemikteki etkisi estrogen reseptörünü uyarmasına bağlı gibi görünmektedir⁽⁴⁸⁾. Tibolon, androjen ve projestin reseptörlerini uyaracak metabolitlere de dönüşebileceğinden, muhtemelen kemikte ek anabolik etki de oluşturabilir.

Parathormon

Ciddi primer hiperparatiroidizmde olduğu gibi sürekli Parathormon (PTH) sekresyonu, iskelette katabolik cevap oluşturmaktadır⁽¹⁶⁾.

PTH düşük dozda, aralıklı uygulanırsa anabolik özellikleri ön plana çıkmaktadır. Muhtemel mekanizmalar; büyüme faktörlerinin özellikle IGF-1'in ve özel kemik oluşum genlerinin, (Osteokalsin ve tartarat rezistan alkalin fosfotaz genlerinin ekspresyonunun) artmasıdır. Ek olarak aralıklı PTH, osteoblast apoptozunu da önlemektedir⁽¹⁶⁾.

En büyük randomize plasebo kontrollü çalışmada 1637 post-menopozal osteoporozlu kadına günlük 20 veya 40 lagr subkütan hPTH verilerek 21 aylık izlem yapılmıştır. Vertebra KMY sırası ile % 10 ve % 14 artarken, femoral KMY yaklaşık olarak % 3 artmıştır. Plasebo grubuna göre yeni kırık riski vertebrada sırasıyla %65 ve %69 azalırken, vertebra dışı kırıklarda sırasıyla %35 ve %40 oranında azalma görülmüştür⁽⁵⁰⁾. Çalışmada en sık yan etki baş ağrısı ve bulantı olarak saptanmıştır. 20 lagr grubunda serum kalsiyumunda %3 artma olurken, 40 lagr grubunda serum kalsiyumu % 11 oranında artmıştır. Buna karşın, ürolitiazis ve hiperkalsiüri görülmüştür.

Erkeklerde osteoporoz tedavisinde PTH

Erkeklerde idiopatik osteoporozda kemik yapım bozukluğu ve düşük kemik dönüşümü olması nedeni ile PTH tedavide uygun görülmektedir⁽¹⁶⁾.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, idiopatik veya hipogonad osteoporozu bulunan 437 erkek randomize edilerek, ortalama 11 ay süre ile plasebo, 20 lag/gün veya 40 lag/gün insan PTH ile tedavi edilmiştir. 12. ayda tedavi alan gruplarda, gonadal durumdan bağımsız olarak lomber vertebra KMY'da sırası ile %6 ve % 9 artma saptanmıştır. Daha önemlisi, PTH kesildikten sonra izlemde 18. ayda vertebra kırık riskinde %50 azalma saptanmıştır. Erkeklerin %22'sinde PTH kesildikten sonra anti-rezorptif tedaviye devam edildiği görülmektedir⁽⁵¹⁾.

PTH ve estrogen kombinasyonu

PTH ve estrogen kombine tedavisi, 3 yıl süren randomize, kontrollü bir çalışmada hormon replasman tedavisi altındaki 52 post-menopozal osteoporozlu kadına PTH verilmesi ile yapılmıştır. PTH alan grupta, almayan gruba göre vertebra KMY'nda % 13, kalça KMY'nda % 4,4, tüm vücut KMY'da % 3,7 artış olduğu görülmüştür⁽⁵²⁵³⁾. Bir başka çalışma-da, sabit konjuge estrogen tedavisi altında 74 post-menopozal kadın, 400 IU PTH^(1,34) veya plasebo ile randomize edilmiştir. PTH alan grupta vertebra KMY'nda % 30, femoral KMY'nda % 11 artış saptanmıştır. Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile vertebra KMY'nda artış % 80'e yakın görülmektedir⁽⁵⁴⁾.

Glukokortikoide bağlı osteoporozda PTH Lane ve ark., 12 ay takipli randomize kontrollü çalışmalarında, 5 mg/gün'ün üzerinde prednizon ve hormon replasman tedavisi alan 51 post-menopozal kadına 1 yıl süre ile PTH uygulamasının sonuçlarını rapor ettiler. PTH verilen grubun vertebra KMY'si kantitatif tomografi ile % 35, DXA ile ise % 11 arttığını saptadılar. Kalça KMY'daki artış ise bu hastalarda % 2 ile sınırlı kalmıştı⁽⁵⁵⁾.

PTH ve Alendronat

PTH ve bifosfonat kombinasyonunun mantığı, PTH ile genişleyen remodelling alanını azaltmak için bifosfonattan yararlanmaktır. Plasebo kontrollü randomize bir çalışmada post-menopozal osteoporozu olan 66 kadına, 1 yıl plasebo veya hPTH'ın değişen dozlarında verilmesi sonrasında bir yıl alendronat verilmiştir. En yüksek dozda hPTH alan grupta vertebral KMY'da % 14,6 artışa karşılık, plasebo grubunda % 7 artış saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Parathormon ve alendronatın tek başına verildiği gruplarla, PTH-Alendronat kombinasyon tedavisini karşılaştıran

Tablo 2: Post-menopozal osteoporoz tedavisinde onaylanan ajanlarla yapılan çalışma sonuçları (21,61-64).

TEDAVİ	Kanıt seviyesi	Çalışmanın süresi(yıl)	Hasta sayısı	Yeni vertebra kırığı relatif riskinde azal- ma (%)	Yeni kalça kırığı relatif riskinde azal- ma (%)
Alendronat	1	3	2027	47	51
Risedronat	1	3	9331		30
Etidronat	2	3	423	18	-
Raloksifen		3	7705	30 (Öncesinde kırığı olan) 50 (kırık öyküsü olmayan)	-
Kalsitonin		5,5,2	1255 16608	33 34	

Finkelstein ve ark.'nın çalışmasında ise; tek başına PTH alan grupta, kombinasyon grubuna kıyasla KMY daha belirgin artarken, kombinasyon tedavisinin sonuçları, tek başına Alendronat alan gruptan daha iyi bulunmuştur.⁽⁵⁷⁾ Ancak, son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada alendronatın PTH kemik yapıcı etkisini zayıflatabileceği bildirilmektedir.⁽⁵⁸⁾

PTH'in kesilmesi

PTH kullanımının kesilmesi sonrası, kemik etkileri korunabilir hatta KMY artışı olabilir ya da etkisi azalıp KMY'da azalmaya neden olabilir. Kurland ve ark., erkekte PTH bırakıldıktan sonra bifosfonat kullananlarda, 2 yıllık takip sonrası vertebra KMY'da %3'lük artışa karşın, almayan grupta %6 azalma saptamıştır^(M). Bu konuda daha fazla çalışmaya gerek vardır.

Gowen ve ark., paratiroid hücre kalsiyum reseptörünü antagonize ederek endojen PTH salınımı sağlayan oral kalsilitik bir molekül tanımlamıştır⁽⁶⁰⁾. Bu yeni bir anabolik tedavi seçeneği olabilir.

Sonuç

Klinik kararların alınmasında kanıtlar önemli rol oynamalıdır, ancak kanıtlar tek başına karar için gerekli bilgileri sağlayamaz. Şu ana kadar yapılan çalışmaları incelediğimizde tedavi kararlarımızı daha net verebiliriz. Vertebra kırıklarını azaltan ajanlar D vitamini, kalsitonin, raloksifen, etidronat, risedronat ve aledronat gibi bifosfonatlardır. Vertebra kırıklarında azalma aledronat ve risedronat ile en güçlüdür. HRT de vertebra kırıklarında büyük ve olumlu etkiye sahip gibi görünmektedir. Pek çok olgu kontrol ve kohort çalışmasında kalça ve vertebra kırıklarında

HRT ile azalma saptanmıştır (Tablo 2)⁽²⁾.

Vertebra dışı kırık azalmasına ilişkin ikna edici kanıtlar risedronat ve aledronat için vardır. Randomize çalışmalar etidronat ve raloksifenin vertebra dışı kırıklara çok az etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Kalsiyum ve kalsitonin ile ilgili veriler yetersizdir⁽²⁾.

Relatif risk azalmaları hem vertebral hem vertebra dışı kırıklar için alendronat ile V2 düzeyindedir. Risedronatın relatif risk azalmaları vertebra kırıkları için üçte birden biraz fazla vertebra dışı kırıklar için ise dörtte birdir⁽²⁾.

Yazışma adresi: Doç.Dr. Nilgün Güvener Demirağ
Başkent Üniversitesi Endokrinoloji Bilim
Dalı 06490 Bahçelievler / ANKARA e-
posta: nilgunguener@yahoo.com

Kaynaklar

1. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 32:1(2003): 15-24.
2. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, Rosen C. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrine Rev* 2002, 23(4):570-78.
3. Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ, Altman RD, Avioli LV, Dequeker J, Felsenberg D, Genant HK, Gennari C, Harper KD, Hodsmann AB, Kleerekoper M, Mautalen CA, McClung MR, Meunier PJ, Nelson DA, Peel NF, Raisz LG, Recker RR, Utian WH, Wasnich RD, Watts NB. Clinical utility of bone mass measurements in adults: consensus of an international panel. The Society for Clinical Densitometry. *Semin Arthritis Rheum* 1996, 25(6):361-72.
4. Miller PD, McClung M. Prediction of fracture risk. I: Bone density. *Am J Med Sci* 1996, 312(6):257-9.

5. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996, 24; 348(9026):511-4.
6. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, 1994, Geneva, Switzerland.
7. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, 2000, Washington DC.
8. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000, 19(2 Suppl):83S-99S.
9. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, magnesium, phosphorus, vitamin D, and fluoride. National Academy Press, Washington DC, 1997.
10. Alaimo K, et al. Dietary intakes of vitamins, minerals, and fiber of persons 2 months and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1988-91. *Adv Data*. 1994 Nov 14;(258):1-28.
11. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998, 13(1): 143-8.
12. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992, 327(23): 1637-42.
13. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997, 337(10):670-6.
14. National Institute of Health, Osteoporosis prevention: diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement 2000, 17:1-45.
15. Davis JW, Ross PD, Johnson NE, Wasnich RD. Estrogen and calcium supplement use among Japanese-American women: effects upon bone loss when used singly and in combination. *Bone* 1995, 17(4):369-73.
16. Heaney RP, Weaver CM. Calcium and vitamin D. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003, 32(1):181-94
17. Collaborative Group on Hormonal Therapy in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997, 350(9084): 1047-59.
18. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C. A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1996, 11(6):835-42.
19. Prestwood KM, Gunness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(6):2197-202.
20. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, Riggs BL. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998, 13(11):1747-54.
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999, 282(7):637-45.
22. Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, Huster W, Draper MW, Harper KD, Heath H 3rd, Gennari C, Christiansen C, Arnaud CD, Delmas PD. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000, 160(22):3444-50.
23. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, Shah AS, Anderson PW. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998, 279(18):1445-51.
24. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999, 281(23):2189-97.
25. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001, 65(2):125-34.
26. Thompson D. Discovery of lasofoxifene: The next generation of SERMs and the lasofoxifene pre-clinical evaluation. World Congress on Osteoporosis. 10 Mayıs 2002, Lisbon, Portugal.
27. Moffet A Jr. Emerging data and experience with lasofoxifene: highlights from clinical trials. World Congress on Osteoporosis, 10 Mayıs, 2002, Lisbon, Portugal.
28. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999, 9 Suppl 2:S66-80.
29. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998, 19(1):80-100
30. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH 3rd. Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med* 1997, 103(6):468-76.

31. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, Bone HG, Santora AC, Wu M, Desai R, Ross PD. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(9):3109-15.
32. Hodsman AB, Hanley DA, Josse R. Do bisphosphonates reduce the risk of osteoporotic fractures? An evaluation of the evidence to date. *CMAJ* 2002, 166(11):1426-30.
33. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343(9):604-10.
34. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001, 44(1):202-11.
35. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, Emkey R, Meunier PJ, Miller SS, Mulloy AL, Recker RR, Weiss SR, Heyden N, Musliner T, Suryawanshi S, Yates AJ, Lombardi A. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(2):720-6.
36. Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998, 104(3):219-26.
37. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, McClung MR, Singer FR, Yood RA, Pryor-Tillotson S, Wei L, Santora AC 2nd. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997, 103(4):291-7.
38. Delmas PD, Calvo G, Boers M, Abadie E, Avouac B, Kahan A, Kaufman JM, Laslop A, Lekkerkerker JF, Nilsson P, Van Zwieten-Boot B, Kreutz G, Reginster JY; Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES). The use of placebo-controlled and non-inferiority trials for the evaluation of new drugs in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13(1):1-5
39. Lyritis GP, Paspali I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997, 275(suppl):112-4.
40. Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F, Chihara K. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1997, 12(8): 1272-9.
41. Boonen S, Mohan S, Dequeker J, Aerssens J, Vanderschueren D, Verbeke G, Broos P, Bouillon R, Baylink DJ. Down-regulation of the serum stimulatory components of the insulin-like growth factor (IGF) system (IGF-I, IGF-II, IGF binding protein [BP]-3, and IGFBP-5) in age-related (type II) femoral neck osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999, 14(12):2150-8.
42. Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L, Hintz RL, Butterfield GE, Hoffman AR, Marcus R. Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995, 10(12): 1844-52.
43. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, Sommer A, McKay M, Rosen D, Adams S, Broos P, Lenaerts J, Raus J, Vanderschueren D, Geusens R. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(4): 1593-9.
44. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004, 350(5): 459-68.
45. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002, 13(12):925-31.
46. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(5):2060-6.
47. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003, 14 Suppl 3:S66-76.
48. Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996, 19(4):395-9.
49. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81(7):2419-22.
50. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344(19):1434-41.
51. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res*

- 2003, 18(1):9-17.
52. Lindsay R, Nieves J, Formica C, Henneman E, Woelfert L, Shen V, Dempster D, Cosman F. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997, 350(9077):550-5.
 53. Cosman F, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001, 16(5):925-31.
 54. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R. Parathyroid hormone and oestrogen produce dramatic bone density increases in postmenopausal osteoporosis: results from a placebo controlled randomized trial. *J Bone Miner Res* 1999, 14:1:137
 55. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998, 102(8): 1627-33.
 56. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(6):2129-34.
 57. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003, 349(13):1216-26.
 58. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003, 349(13):1207-15.
 59. Bilezikian JP, Kurland ES. Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int* 2001, 69(4):248-51.
 60. Gowen M, Stroup GB, Dodds RA, James IE, Votta BJ, Smith BR, Bhatnagar PK, Lago AM, Callahan JF, DelMar EG, Miller MA, Nemeth EF, Fox J. Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats. *J Clin Invest* 2000, 105(11):1595-604.
 61. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996, 348(9041): 1535-41.
 62. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999, 282(14): 1344-52.
 63. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001, 344(5):333-40.
 64. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts M A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000, 109(4):267-76.

