



# Osteoporoza

## Osteoporosis

Miodrag Savović, Svetlana Bogdanović

Toplička akademija strukovnih studija, Prokuplje

### Apstrakt

Kost je tkivo koje se stalno obnavlja. Postoji ravnoteža između procesa formiranja i radnje kostiju. Do osteoporoze dolazi kada je proces gubitka koštane mase brži od procesa regeneracije. Bolest pogađa i muškarce i žene, naročito žene sa ulaskom u menopauzu, stariju populaciju, belu rasu. Važnu ulogu ima snižen nivo polnih hormona, povećan nivo hormona tiroidne žlezde, nadbubrega i paratiroidne žlezde, kao i nizak nivo kalcijuma i poremećaji u ishrani. Rizik od osteoporoze veći je kod hroničnih bolesti, celijakije, zapaljenjskih bolesti creva, gastroezofagijalnogrefluksa, reumatoidnog artritisa, malignih bolesti, lupusa. U riziku su i pacijenti koji dugo koriste kortikosteroide i antiepileptike. Komplikacije osteoporoze su prelomi kostiju, naročito kičmenih pršljenova i kuka. Prevencija osteoporoze podrazumeva kvalitetnu ishranu, redovnu fizičku aktivnost i unošenje dovoljne količine kalcijuma i vitamina D. Lečenje osteoporoze uključuje primenu lekova bifosfonata.

**Ključne reči:** osteoporoza, kalcijum, hormoni

### Abstract

Bone is a tissue that is constantly renewed. There is a balance between the process of bone formation and action. Osteoporosis occurs when the process of bone mass loss is faster than the process of regeneration. The disease affects both men and women, especially women entering menopause, the elderly population, white race. An important role is played by a decreased level of gonadal steroid hormones, increased levels of thyroid, adrenal, and parathyroid hormones, as well as low calcium levels and nutritional disorders. The risk of osteoporosis is higher in chronic diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases, gastroesophageal reflux, rheumatoid arthritis, malignant diseases, and lupus. Patients who use corticosteroids and antiepileptic drugs for a long time are also at risk. Complications of osteoporosis are bone fractures, especially of the spinal vertebrae and hips. Prevention of osteoporosis involves a quality diet, regular physical activity, and intake of sufficient amounts of calcium and vitamin D. Treatment of osteoporosis includes the use of bisphosphonate drugs.

**Key words:** osteoporosis, calcium, hormones

### Uvod

Osteoporoza je bolest koju karakteriše niska koštana masa, propadanje koštanog tkiva i poremećaj mikroarhitekture kostiju, što dovodi do fragilnosti i povećanog rizika od preloma (1). Osteoporoza je najčešća bolest kostiju kod ljudi i predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Češća je kod žena i starijih ljudi. Osteoporoza pogađa ogroman broj ljudi, oba pola i svih rasa, a njena prevalenca će se povećavati kako stanovništvo stari. To je klinički neupadljiva (tiha) bolest sve dok ne dođe do preloma (Slika 1) (2).

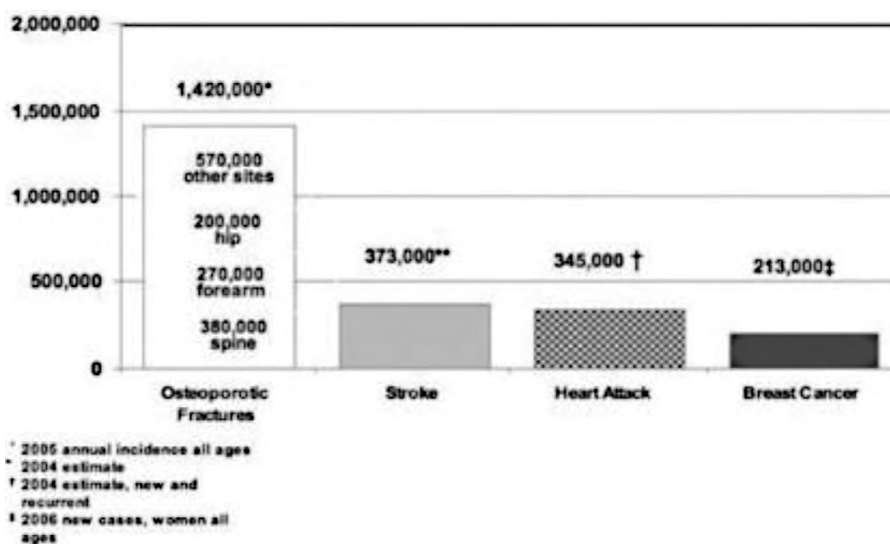
Procenjeno je da je broj pacijenata sa osteoporotičnim prelomom kuka u svetu viši od 200 miliona (3). Prijavljeno je da i u Evropi i u Sjedinjenim Državama 30% žena ima osteoporozu, a procenjeno je da će 40% žena u postmenopauzi i 30% muškaraca doživeti prelom zbog osteoporoze do kraja života (4–6).

Kosti se sastoje od dva osnovna tipa koštanog tkiva – kompaktne kosti i trabekuarne kosti. Kompaktna je

čvrsta, siromašna ćelijama, nalazi se pretežno u dijafizama dugih kostiju i čini oko 80% ukupne koštane mase. Trabekularna kost je bogata ćelijama, sastavljena je od međusobno isprepletenih i povezanih kostnih gređica, a nalazi se u šuplinama dugih i pljosnatih kostiju. Koštano tkivo se kontinuirano gubi resorpcijom i obnavlja formiranjem; gubitak koštane mase nastaje, ako je brzina resorpcije veća od brzine formiranja. Koštana masa se modeluje (raste i poprima svoj konačni oblik) od rođenja do odraslog doba: koštana masa dostiže svoj vrhunac u pubertetu; nakon toga počinje gubitak koštane mase. Kvalitet koštane mase je u velikoj meri determinisan genetskim faktorima, ishranom, endokrinim statusom, polom i fizičkom aktivnošću. Remodeliranje kostiju, koje uključuje uklanjanje starije kosti radi zamene novom, koristi se za popravku mikrofraktura i sprečavanje nastanka makrofraktura. Menopauza i starenje izazivaju neravnotežu između resorpcije i formiranja (resorpcija postaje veća od apsorpcije), čime se povećava rizik od preloma.



**Slika 1. Usporedne incidence preloma povezanih sa osteoporozom, novih moždanih udara, srčanih udara i invazivnog raka dojke kod žena u Sjedinjenim Američkim Državama**



Faktori koji povećavaju rizik od preloma su: opšti faktori koji se odnose na starenje i nedostatak polnih hormona, kao i specifični faktori rizika, kao što su upotreba glukokortikoida (koji uzrokuju smanjeno formiranje kostiju i gubitak kostiju), smanjen kvalitet kostiju i narušavanje mikroarhitekturnog integriteta. Prelomi nastaju kada je oslabljena kost preopterećena, često padovima ili određenim svakodnevnim poslovima (7).

Osteoporozu se može klasifikovati u dve glavne grupe:

- Primarna osteoporozu
- Sekundarna osteoporozu.

Primarna osteoporozu se, takođe, može podeliti u dve podgrupe:

Involuciona osteoporozu tip I

Takođe je poznata kao postmenopauzalna osteoporozu, uzrokovana nedostatkom estrogena, uglavnom zahvatajući trabekularnu kost; stoga su žene podložnije osteoporozu od muškaraca, što je vidljivo iz odnosa muškaraca/žena od 4/5,7 (2).

Involuciona osteoporozu tip II

Naziva se i senilna osteoporozu, a vezuje se za koštanu masu koja se gubi usled starenja kortikalnog i trabekularnog dela kosti (2, 8).

Sekundarna osteoporozu:

Različite bolesti, lekovi i način života mogu izazvati osteoporozu: nedostatak vitamina D, visok unos soli, pušenje, alkohol, nedovoljna fizička aktivnost, nizak unos kalcijuma, oralna terapija glukokortikoidima (bilo koja doza, tri meseca ili više), reumatoidni artritis, nelečeni hipogonadizam kod muškaraca i žena, produžena nepokretnost, transplantacija organa, dijabetes melitus tip I, hipertireozu, gastrointestinalne bolesti.

kao primarna osteoporozu bez isključivanja sekundarnih uzroka. Anamneza i fizički pregled pacijenta uvek otkrivaju određene tragove o prisustvu druge bolesti: određene posebne laboratorijske procene mogu biti potrebne da bi se isključile druge odgovorne bolesti.

### Klinički nalazi i komplikacije

Prelomi i njihove komplikacije su kliničke posledice osteoporozu. Osteoporozu je tiha bolest sve dok pacijent ne doživi prelom. Nedavni prelom na bilo kom većem mestu skeleta, kao što su pršljenovi (kičma), proksimalni deo butne kosti (kuk), distalni deo podlaktice (ručni zglob) ili rame kod odrasle osobe starije od 50 godina sa ili bez traume, treba da sugerise da je potrebna dalja dijagnoza i lečenje. Patogeneza preloma povezanih sa osteoporozu je sažeta na (Slika 2) (9, 10).

Čvrstoća kosti se može definisati korišćenjem mineralne koštane gustine BMD (Bone Mineral Density) (70%) i kvaliteta kosti (20%). Lako je izmeriti BMD, ali u kliničkim uslovima kvalitet kostiju još nije merljiv. Dijagnoza osteoporozu se postavlja merenjem BMD ili pojavom fragilnog preloma kuka ili pršljena ili u odsustvu veće traume.

Mineralna gustina kostiju se meri pomoću dvofotonske rendgenske denzitometrije (DEXA); to je stvarni izraz kosti u apsolutnim gramima minerala

### Klinička evaluacija

Osteoporozu je u javnosti pogrešno označena kao ženska bolest, ali ona pogađa i muškarce, od nje boluju i mlađe osobe, što obično ostaje nedijagnostikovno sve dok prelom ne dovede pacijenta kod lekara. Dijagnoza osteoporozu se nikada ne uzima

**Slika 2. Patogeneza preloma povezanih sa osteoporozu**



(prvenstveno, kao g/cm<sup>2</sup> kalcijuma) po kvadratnom centimetru skenirane kosti. Merenja BMD kuka i kičme se koriste za uspostavljanje ili potvrđivanje dijagnoze osteoporoze kako bi se predvideo budući rizik od preloma. Razlika između BMD pacijenta i srednjeg BMD mladih žena starosti u rasponu od 20 do 29 godina (podeljeno sa standardnom devijacijom (SD) referentne populacije) daje T-skor; poređenje BMD određene starosne, polne i etničke referentne populacije odraslih se naziva Z-skor. Kako definiše Svetska zdravstvena organizacija (SZO), osteoporoza je prisutna kada je BMD 2,5 SD ili više ispod prosečne vrednosti za mlade zdrave žene (T-skor < -2,5 SD). Drugi, viši prag opisuje nisku koštanu masu ili osteopeniju kao T-skor koji se nalazi između -1 i -2,5 SD. Teška ili utvrđena osteoporoza označava osteoporozu koja je definisana u prisustvu jednog ili više dokumentovanih fragilnih fraktura (11).

## Univerzalne preporuke za sve pacijente

Promena stila života, uključujući adekvatan unos kalcijuma i vitamina D, fundamentalni su aspekti za bilo koji program prevencije ili lečenja osteoporoze, uključujući održanje težine i vežbe za jačanje mišića, prestanak upotrebe duvana i prekomernog unosa alkohola i lečenje faktora rizika za pad (12).

Da bi se serumski kalcijum održao na konstantnom nivou, neophodan je dodatni unos, u suprotnom, nizak nivo kalcijuma u serumu promoviše resorpciju kostiju kako bi se nivoi kalcijuma doveli u normalu. Potrebe za kalcijumom se povećavaju kod starijih osoba; stoga je starija populacija posebno podložna nedostatku kalcijuma. Institut za medicinu (IOM – Insitute of Medecine) preporučuje dnevni unos od 1000 mg/dan za muškarce od 50 do 70 godina i 1200 mg kalcijuma za žene starije od 50 godina i muškarce starije od 70 godina (12, 13).

Svi preparati kalcijuma se bolje apsorbuju kada se uzimaju sa hranom, posebno u odsustvu lučenja želudačne kiseline. Za optimalnu apsorpciju, količina kalcijuma ne bi trebalo da prelazi 500–600 mg po dozi. Kalcijum karbonat je najjeftiniji i zahteva upotrebu najmanjeg broja tableta, ali može izazvati gastrointestinalne (GI) tegobe. Kalcijum citrat je skuplji, a za postizanje željene doze potreban je veći broj tableta; međutim, njegova apsorpcija ne zavisi od želudačne kiseline i ne izaziva gastrointestinalne tegobe. Neki prehrambeni proizvodi sadrže višak oksalata, koji sprečava apsorpciju kalcijuma vezivanjem sa njim. Unosi veći od 1200 do 500 mg dnevno mogu povećati rizik od razvoja kamena u bubregu, kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara.

Vitamin D je neophodan za apsorpciju kalcijuma, zdravlje kostiju, performanse mišića i ravnotežu. IOM preporučuje dozu od 600 IU/dan do starosti od 70 godina za odrasle, a kasnije i 800 IU/dan (13–15). Glavni izvori Vitamina D u ishrani uključuju vitaminom D-obogaćeno mleko, sokove i žitarice, morsku ribu i jetru. Može se koristiti suplementacija sa vitaminom D2 (ergokalciferol) ili vitaminom D3 (holekalciferol).

Stariji pacijenti uglavnom imaju deficit vitamina D, kao i pacijenti sa problemima malapsorpcije (npr. celijakija) ili drugim crevnim bolestima (npr. inflamatorna bolest creva, operacija gastrične bajpasa); sa pernicioznom anemijom; hroničnom insuficijencijom bubrega ili jetre; pacijenti na lekovima koji povećavaju razgradnju vitamina D (npr. neki antikonvulzivni lekovi); ili glukokortikoidi, koji smanjuju apsorpciju kalcijuma;

Nivo vitamina 25 (OH) D u serumu treba meriti kod pacijenata sa rizikom deficita istog. Suplemente sa vitaminom D treba preporučiti u količinama dovoljnim da dovedu nivo 25 (OH) D u serumu na približno 30 ng/mL (75 nmol/L). Mnogim pacijentima sa osteoporozaom će biti potrebno više od opšte preporuke od 800 do 1000 IU/dan.

Alkohol: Prekomerno uzimanje alkohola štetno utiče na kosti, pa ga treba izbegavati. Mehanizmi su multifaktorski i uključuju predispoziciju za padove, nedostatak kalcijuma i hroničnu bolest jetre, što zauzvrat dovodi do nedostatka vitamina D. Pacijente treba savetovati da ne konzumiraju više od 7 pića nedeljno, pri čemu je 1 piće ekvivalentno 120 ml vina, 30 ml likera ili 260 ml piva (16).

Kofein: Pacijente treba savetovati da ograniče unos kofeina na manje od 1 do 2 solje kafe dnevno. Neke studije su pokazale da postoji veza između konzumiranja kofeina i rizika od preloma (15).

Vežba: Redovni režim vežbanja sa opterećenjem (na primer, hodanje 30–40 minuta) zajedno sa vežbama za leđa i držanje tela svakodnevno treba da se zastupa tokom celog života. Deca i mladi odrasli koji su aktivni, dostižu višu koštanu masu od onih koji nisu (17).

Kod starijih pacijenata ove vežbe pomažu u usporavanju gubitka koštane mase, poboljšavaju ravnotežu i povećavaju snagu mišića, na kraju smanjujući rizik od padova (18). Pacijenti treba da izbegavaju fleksiju napred, vežbe savijanja u stranu ili podizanje teških predmeta.

Glavni ciljevi terapije kod pacijenata sa osteoporozaom su:

- sprečavanje preloma poboljšanjem čvrstoće kostiju i smanjenjem rizika od pada i povreda;
- ublažavanje simptoma preloma i deformiteta skeleta;
- održavanje normalne fizičke funkcije.

Većina trenutnih terapija u prevenciji osteoporoze i preloma je dizajnirana da smanji resorpciju kostiju i poznate su kao antiresorptivna sredstva. Oni uključuju estrogen; bisfosfonate (BP) kao što su alendronat, risedronat, ibandronat i zoledronska kiselina; selektivni modulatori estrogenskih receptora (SERM) raloksifen; humano-monoklonsko antitelo protiv aktivatora receptora NF-κB liganda (RANKL) denosumaba; i stroncijum ranelat (SR).

Svi antiresorptivni agensi povećavaju koštanu masu, ali se pokazalo da samo alendronat, risedronat, zoledronska kiselina i SR smanjuju prelome pršljenova i kuka. Međutim, efikasnost preostalih je samo za frakture pršljenova. Bez obzira na to, prelomi kuka uzro-

kuju povećan morbiditet, mortalitet u poređenju sa prelomima pršljenova. Sve ove antiresorptivne terapije ne stimulišu formiranje kostiju, osim trenutno dostupnih anaboličkih agenasa (naime, PTH), koji povećavaju snagu kostiju i formiranje kostiju. Posebno su korisni za one koji imaju tešku ili utvrđenu osteoporozu.

### Antiresorptivna sredstva

Bisfosfonati su najčešće korišćeni lekovi za lečenje osteoporoze. Alendronat se koristi u prevenciji i lečenju postmenopauzalnih, glukokortikoidima indukovanih slučajeva osteoporoze i muške osteoporoze. Prijavljena su ispitivanja koja su trajala i do 10 godina za postmenopauzalnu osteoporozu (19). Efikasnost i bezbednost preko 10 godina još nisu utvrđene. Predlaže se odmor od 1 ili 2 godine nakon 4–5 godina terapije (i duže za one sa teškom osteoporozom).

Risedronat se koristi kod muškaraca i žena za prevenciju i lečenje osteoporoze i osteoporoze izazvane glukokortikoidima. Predložen je odmor od leka do 1 godine nakon 7 godina terapije (20).

Ibandronat je još jedan BP koji se koristi za prevenciju i lečenje postmenopauzalne osteoporoze, koji je dokazano efikasan u smanjenju rizika od preloma kičme kod žena u postmenopauzi koje pate od osteoporoze, ali nije dokazano u smanjenju nevertebralnih preloma ili preloma kuka osim za više rizične podgrupe. Ibandronat je proučavan u ispitivanjima do 3 godine i nije poznata njegova efikasnost i bezbednost duže od 3 godine (21).

Zoledronska kiselina se koristi za prevenciju i lečenje postmenopauzalne osteoporoze i osteoporoze kod muškaraca, kao i osteoporoze izazvane glukokortikoidima. Daje se jednom godišnje, primenjuje se intravenozno, kao infuzija od 5 mg tokom najmanje 15 minuta (22).

### Mere opreza koje treba preduzeti, kontraindikacije i komplikacije terapije BP

Apsorpcija oralnih BP-a je manja od 1% sa bilo kojom hranom, pićem osim obične vode ili lekovima u roku od 2 sata nakon primene leka. Oralne BP treba koristiti sa oprezom: ne treba ih koristiti kod pacijenata sa aktivnim bolestima gornjeg GIT-a, anatomskim ili funkcionalnim abnormalnostima jednjaka (ahalazija, striktura itd), sa hipokalcemijom, kod bolesti bubrega (treba da se koristi sa oprezom kada je brzina glomerularne filtracije ispod 30 ml/min za risedronat i ibandronat ili ispod 35 ml/min za alendronat i zoledronat). Intravenska primena BP, kao što su ibandronat i zoledronat, izaziva reakcije akutne faze (npr. groznica, bolovi u mišićima, itd.) sa prvom dozom i može trajati nekoliko dana kod nekih pacijenata; ovo se može sprečiti davanjem acetaminofena. Prijavljeno je da krvni pritisak izaziva tegobe na kostima, zglobovima ili mišićima; osteonekroza vilice (ONJ); i alendronat koji izaziva atipične prelome (23).

Pokazalo se da raloksifen smanjuje rizik od preloma kičme kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom, ali njegova efikasnost u smanjenju nepršljenjskih fraktura ili preloma kuka nije dokazana. Pojačani talasi vrućine su kontraindikovani kod žena u reproduktivnom periodu i onih koje su imale vensku tromboemboliju (24).

Supsticiona terapija estrogenom (ERT) se koristi za prevenciju postmenopauzalne osteoporoze za one koji pokazuju značajan rizik od osteoporoze i za koje se ne-estrogenski lekovi ne smatraju odgovarajućim, ali estrogen nikada nije odobren za lečenje osteoporoze.

Stroncijum ranelat smanjuje rizik od preloma pršljenova i ne-pršljenova kod žena sa osteoporozom u postmenopauzi, bez obzira na starost ili težinu osnovne bolesti (25, 26). Pokazalo se da SR povećava BMD i smanjuje rizik od preloma kod žena u postmenopauzi i muškaraca sa osteoporozom. Iako SR nije odobren od strane FDA, odobrila ga je Evropska agencija za lekove (EMA) u lečenju osteoporoze kod muškaraca sa povećanim rizikom od preloma.

Denosumab (humano monoklonsko antitelo protiv RANKL) se koristi u lečenju žena u postmenopauzi sa visokim rizikom od preloma, pacijenata koji imaju istoriju osteoporotskih fraktura ili pacijenata koji nisu uspeli ili su netolerantni na druge dostupne terapije osteoporoze. Pokazalo se da smanjuje rizik od preloma kičme, kuka i nepršljenjskih mesta. Hipokalcemija se mora korigovati pre početka terapije. Mogu se pojaviti ozbiljne infekcije, dermatitis, osip i ekcem. ONJ je prijavljen; prestanak upotrebe leka se predlaže sa teškim simptomima. Efikasnost i bezbednost denosumaba duže od 6 godina još nisu utvrđeni (27).

Teriparatid (rekombinantni humani PTH 1–34) koristi se u lečenju postmenopauzalne osteoporoze sa visokim rizikom od preloma, onih koji nisu uspeli ili su netolerantni na prethodne terapije osteoporoze, kao i za povećanje koštane mase kod muškaraca sa idiopatskom ili hipogonadnom osteoporozom. Teriparatid je, takođe, odobren za lečenje muškaraca i žena sa osteoporozom izazvanom glukokortikoidima. Pre tretmana treba proveriti nivo kalcijuma u serumu, PTH i 25 (OH) D (50). Teriparatid ima upozorenje crne kutije zbog pojave osteosarkoma kod pacova lečenih veoma visokim dozama teriparatida; kontraindikovana je kod pacijenata sa povećanim rizikom od osteosarkoma (oni sa Pagetovom bolešću kosti), koji imaju otvorene epifize, istoriju zračenja koja uključuje skelet, neobjašnjivo povišenje nivoa alkalne fosfataze skeletnog porekla, ili pacijenata sa primarnim ili bilo kojim drugim oblikom sekundarni neleženi ili nerešeni hiperparatiroidizam.

### Kombinovane ili sekvencijalne terapije

Ne postoje dokazi koji pokazuju da kombinovani tretman sa 2 ili više lekova za osteoporozu ili uzastopna upotreba terapijskih agenasa pokazuje bilo kakvu korist za prirodnu istoriju osteoporoze ili smanjenje rizika od

prelomima. Kod većine pacijenata, potrebno je dugotrajno lečenje.

Preporučuje se da se revizija terapije izvrši nakon 5 godina za alendronat, risedronat ili ibandronat i nakon 3 godine za zoledronsku kiselinu. Osobe sa rizikom od preloma treba da nastave terapiju osteoporoze bez od-mora dok ne dobijemo uverljive nove podatke o ovoj temi.

## Zaključak

Osteoporoza je česta i tiha bolest sve dok se ne za-komplikuje prelomima. Procenjeno je da će 50% žena i 20% muškaraca starijih od 50 godina imati frakturu zbog osteoporoze u životu. Ovi prelomi su odgovorni za narušen kvalitet života i povećan morbiditet i mor-talitet. Rana detekcija, modifikacije životnog stila i far-makološke intervencije mogu sprečiti ili usporiti gu-bitak koštane mase i smanjiti rizik od preloma. Osteo-poroza se može dijagnostikovati i sprečiti efikasnim tretmanima, pre nego što dođe do preloma.

## Literatura

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–95.
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2359–81.
3. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992; 2: 285–9.
4. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone* 2006; 38(Suppl 1): S4–9.
5. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 2520–6.
6. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010; 16(Suppl 3): 1–37.
7. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, Offord KP, Dunn WL, Mazess RB, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70: 716–23.
8. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 710–20.
9. Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75: 3926.
10. Cooper C, Melton LJ, 3rd Epidemiology of osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 1992; 3: 224–9.
11. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; UK: 2007. 2007. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. [
12. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
13. Moyer VA. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2013; 158: 691–6.
14. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–64.
15. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
16. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737–42.
17. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010; 46: 294–305.
18. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M599–604.
19. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–99.
20. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NE, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000; 11: 331–7.
21. Chesnut CH, 3rd, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241–9.
22. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (Horizon): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1253–63.
23. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267–94.
24. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (Core) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514–24.
25. Seeman E. Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(Suppl 1): S17–20.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (post authorisation): treatment of osteoporosis in men at increased risk of fracture. European Medicines Agency Website. [Accessed June 12, 2012]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000560/WC500127765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000560/WC500127765.pdf) Published May 24, 2012. See more at: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2012-3048#sthash.M7MrgBEV.dpuf>
27. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the freedom extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4483–92.