

# Osteoporoza – factori de risc, modalități de diagnostic, farmacoterapie

## OSTEOPOROSIS – RISK FACTORS, DIAGNOSIS METHOD, PHARMACOTHERAPY

Asist. Univ. Drd. Anca Buzescu, Conf. Dr. Cornel Chiriță, Conf. Dr. Simona Negreș

Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

Osteoporoza este o afecțiune caracterizată prin pierdere de masă osoasă și modificarea microarhitecturii țesutului osos, cu creșterea fragilității osoase și a riscului de fracturi (1). Este o afecțiune care apare atât la femei, cât și la bărbați, incidența ei crescând cu vârsta și fiind mai mare la femei post-menopauză. Evoluează silențios până când o traumă de mică intensitate (precum căderea de la o înălțime cel mult egală cu înălțimea pacientului) determină apariția unei fracturi (cunoscută sub numele de fractură de fragilitate).

Fracturile și complicațiile acestora reprezintă principalele consecințe clinice ale osteoporozei. Cele mai frecvente apar la nivel vertebral, dar și la nivelul șoldului, radiusului distal sau humerusului proximal. Fracturile pot fi urmate de recuperare totală, dar și de durere cronică, dizabilități sau deces. *Factorii de risc* ai acestei afecțiuni sunt incluși în Tabelul 1.

**TABELUL 1. Factori de risc ai osteoporozei**

Factor de risc	Observație
<b>Vârsta peste 65 ani</b>	Deficitul de estrogeni sau de testosteron duce la reducerea DMO.
<b>Sexul feminin</b>	Femeile prezintă un risc mai mare de osteoporoză (au o masă osoasă totală mai mică). Pierderea de masă osoasă este mai mare la femei (0,86-1,21% și crește după instalarea menopauzei) față de bărbați (0,04-0,90%). (2) Cu toate acestea, osteoporoza secundară este mai frecventă la bărbați. (3,4)

Factor de risc	Observație
<b>Menopauza precoce (sub 40 ani) (5,6)</b>	Deficitul de estrogeni duce la reducerea DMO.
<b>Istoric familial de osteoporoză</b>	Se ia în considerare istoricul părinților sau al surorilor, care include fracturi de fragilitate
<b>Vârsta sub 65 ani însoțită de factori favorizanți</b>	Factori favorizanți: – Fracturi de fragilitate în antecedentele personale; – Antecedente de fractură de șold la mamă; – Aspect radiografic sugestiv; – Greutate mică (IMC < 19 kg/m <sup>2</sup> ); – Osteoporoze secundare (endocrine, reumatologice, digestive, boli ale colagenului); – Medicamente: corticoterapie (mai mult de 5 mg/zi prednison sau echivalent, timp de peste 3 luni), anticonvulsivante, heparină, exces de hormoni tiroidieni, antiulceroase inhibitoare ale pompei de protoni, antidiabetice tiazolidindione și inhibitoare ale aromatazei, litiu, metotrexat, antidepressive ISRS
<b>Greutate (7)</b>	IMC redus este un indicator al unei densități minerale osoase mici
<b>Fumat</b>	După instalarea menopauzei, DMO la femei fumătoare scade cu 2% mai mult/deceniu față de femeile nefumătoare (8). Bărbații fumători prezintă o pierdere mult mai mare de masă osoasă la nivelul capului femural. Gradul de risc scade după renunțarea la fumat, dar este semnificativ numai după 10 ani de la întrerupere (9).

Legendă: IMC = indice de masă corporală;  
DMO = densitatea minerală osoasă

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Drd. Anca Buzescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București

*Diagnosticul* de osteoporoză se stabilește ținând cont de:

1. Contextul clinic și fracturile de fragilitate
2. Densitometria osoasă
3. Radiografiile osoase (în primul rând la nivelul coloanei vertebrale) pentru a depista fracturile de fragilitate.

### Densitometria osoasă

Există mai multe tehnici de măsurare a densității minerale osoase, dar cel mai frecvent se utilizează absorbtimetria duală cu raze X (DEXA) (10). Densitometria osoasă oferă două rezultate: scorul T (furnizează rezultatul prin compararea densității osoase a pacientului față de o persoană ce prezintă densitate maximă osoasă – un tânăr sănătos de 30 de ani) și scorul Z (compară densitatea osoasă a pacientului cu cea a unei persoane de aceeași vârstă, pentru a aprecia gradul pierderii osoase).

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, ținând cont de DMO și scorul T, pacienții se pot clasifica în:

Categorie de diagnostic	DMO	Scor T
Pacient normal	$\pm 1$ DS	$T \geq -1$
Osteopenie (masă osoasă scăzută)	$-2,5$ DS $< M < -1$ DS	$-2,5 < T < -1$
Osteoporoză	$T \leq -2,5$ DS	$T \leq -2,5$
Osteoporoză severă	$T \leq -2,5$ DS	$T \leq -2,5$ , cu una sau mai multe fracturi

Legenda: DS – deviația standard față de media valorii densității minerale osoase la populația de referință

DMO este corelată cu tăria osului și este un excelent factor de predicție a fracturilor. Scorul T dat de densitatea minerală osoasă măsurată prin DEXA la nivelul coloanei vertebrale și al capului femural este utilizat pentru diagnosticul osteoporozei la femei postmenopauză și la bărbați peste 50 de ani. La femei premenopauză, bărbați sub 50 de ani și copii nu se aplică acest criteriu de diagnostic. Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică recomandă ca în locul scorurilor T să se utilizeze scorurile Z, ajustate pe criteriile etnice. Scorul  $Z \leq -2$  este definit ca „DMO scăzută pentru vârsta cronologică”, iar scorul  $Z > -2$  ca „DMO în limite normale” (11).

Ghidul NOF (12) recomandă determinarea DMO la următorii pacienți:

- a. femei  $\geq 65$  de ani și bărbați  $\geq 70$  de ani, chiar și în absența factorilor de risc;
- b. femei în peri-/postmenopauză și bărbați cu vârste între 50-69 de ani care prezintă factori de risc pentru fracturi;
- c. adulți care prezintă o fractură după vârsta de 50 de ani;
- d. adulți care prezintă o afecțiune (de ex. artrită reumatoidă) sau care fac tratament cu

medicamente ce determină pierderea de masă osoasă.

### Radiografiile osoase (12)

Fracturile vertebrale reflectă diagnosticul de osteoporoză, chiar în absența analizei DMO, și reprezintă o indicație pentru începerea tratamentului farmacologic cu medicamente antiosteoporotice. Majoritatea fracturilor vertebrale sunt asimptomatice atunci când apar pentru prima dată și rămân nediate diagnosticate timp de mulți ani. Radiografia coloanei vertebrale este singura modalitate de diagnostic. Prezența unei singure fracturi vertebrale crește riscul fracturilor ulterioare de 5 ori.

Se recomandă efectuarea radiografiei vertebrale în următoarele situații:

- femei  $\geq 70$  de ani și bărbați  $\geq 80$  de ani;
- femei cu vârste între 65-69 de ani și bărbați între 75-79 de ani, cu un scor  $T \leq -1,5$ ;
- femei postmenopauză între 50-64 de ani și bărbați între 50-69 de ani, cu factori de risc;
- fracturi la traume de intensitate redusă;
- reducerea înălțimii cu mai mult de 4 cm;
- terapie cu glucocorticoizi, recentă sau în curs.

### Tehnici suplimentare de evaluare a sănătății scheletului

Procesul de remodelare osoasă are loc pe întreg parcursul vieții. Există o serie de markeri biochimici ai remodelării osoase, după cum urmează:

- markeri de resorbție osoasă: telopeptida C serică, telopeptida N urinară;
- markeri de formare osoasă: fosfataza alcalină, osteocalcina, propeptida procolagenului de tip 1 aminoterminală.

Acești markeri pot prezice riscul de fracturi, independent de DMO, și pot fi utilizați pentru a supraveghea eficiența terapiei, a stabili durata „pauzei” terapeutice și momentul reinițierii terapiei.

### Utilizarea algoritmului WHO de risc al fracturilor (FRAX)

FRAX a fost dezvoltat pentru a calcula probabilitatea de fractură de șold și de fractură osteoporotică majoră pe 10 ani, luând în considerare DMO a capului femural și factorii de risc.

Algoritmul FRAX este disponibil la adresa de internet <http://www.shef.ac.uk/FRAX>.

### Terapia osteoporozei

Urmărește reducerea incidenței fracturilor și creșterea rezistenței osoase. În cazul osteoporozei secundare se tratează în primul rând afecțiunea principală.

### Recomandări generale

– Aport adecvat de calciu și vitamina D

Asocierea vitaminei D cu calciul reduce riscul de fracturi. Dacă necesarul zilnic nu este asigurat prin alimente, se recomandă suplimentarea farmacologică. Ghidurile NOF recomandă ca bărbații cu vârste cuprinse între 50-70 de ani să consume 1.000 mg calciu, iar femeile  $\geq 51$  de ani, respectiv bărbații  $\geq 71$  de ani, 1.200 mg calciu (13). Excesul de calciu (1.200-1.500 mg/zi) aduce beneficii reduse și crește riscul de apariție a litiazei renale, a afecțiunilor cardiovasculare și a accidentului vascular cerebral (14-16).

Vitamina D joacă un rol esențial în absorbția calciului și în menținerea sănătății sistemului osos, scăzând riscul de apariție a fracturilor. Se recomandă un aport de 800-1000 UI vitamina D pe zi pentru adulții  $\geq 50$  de ani (17).

Principalii factori de risc pentru hipovitaminoza D sunt enumerați mai jos:

- afecțiuni care determină malabsorbție (ex., boala celiacă) sau alte afecțiuni intestinale;
- insuficiența renală cronică;
- administrarea unor medicamente care cresc metabolizarea vitaminei D (ex., antiepileptice);
- imobilizare prelungită;
- expunerea redusă la soare;
- obezitate.

Deficitul de vitamină D este frecvent la pacienții care primesc antiosteoporotice.

Aportul de vitamină D necesar pentru a corecta hipovitaminoza variază de la pacient la pacient. Prin urmare, se recomandă măsurarea nivelurilor plasmatiche de 25(HO)D (alfacalcidol).

Suplimentarea cu vitamina D trebuie să asigure o concentrație plasmatică constantă de 25(HO)D, în jurul valorii de 30 ng/ml (75 nmol/L).

– Reducerea greutății corporale și exerciții de fortificare a musculaturii

Determină îmbunătățirea echilibrului, a posturii, a agilității, reducând riscul de fracturi și de cădere. Exercițiile fizice pot crește ușor densitatea osoasă. Este necesară evaluarea de către un medic înainte de începerea unui program adecvat de exerciții fizice.

– Renunțarea la fumat și la alcool în cantități mari

### Farmacoterapie

Inițierea terapiei farmacologice se face la femeile postmenopauză sau la bărbații  $\geq 50$  de ani, care se prezintă una dintre următoarele situații:

- fracturi vertebrale sau ale șoldului;
- cu scor T  $\leq -2,5$ ;
- scor T cuprins între -1 și -2,5 și o probabilitate de fractură de șold în 10 ani  $\geq 3\%$  sau o probabilitate de fractură osteoporotică majoră în 10 ani  $\geq 20\%$ , conform algoritmului FRAX.

Posibilitățile terapeutice includ:

- medicamente care inhibă resorbția osoasă: bifosfonați (Tabelul 2), calcitonină, combinații estro-progestative, modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (raloxifen), denosumab.
- medicamente care stimulează formarea de masă osoasă: ranelat de stronțiu, teriparatid.

Tabelul 2 – Bifosfonați utilizați în tratamentul osteoporozei

Substanță activă	Denumire comercială	Doză administrată
<b>Acid alendronic</b>	Acid alendronic Accord, Acid alendronic Aurobindo, Adronik, Alendronat Sandoz, Fosamax, Ranos, Tevanat	10 mg/zi, oral; 70 mg/săptămână, oral
<b>Acid ibandronic</b>	Acid ibandronic Alvogen, Acid ibandronic Glenmark, Acid ibandronic Sandoz, Acid ibandronic Teva, Bonviva, Osagrand, Ossica, Quodixor	3 mg/3 luni, i.v.; 150 mg/lună, oral
<b>Acid zoledronic</b>	<i>Aclasta</i>	5 mg/an, i.v.
<b>Acid risedronic</b>	<i>Actonel</i>	75 mg, administrat oral, două zile consecutive pe lună. Primul comprimat trebuie administrat în aceeași zi a fiecărei luni, urmat de al doilea comprimat în ziua următoare.
	<i>Actonel săptămânal, Lorine, Osodens, Osteoron, Juverital, Risedronat Bluefish, Risedronat sodic Sandoz, Risedronat sodic Zentiva, Risedronat Teva, Risendros</i>	5 mg/zi, oral; 35 mg/săptămână, oral

Italic: denumirea comercială a medicamentului original

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie supte sau mestecate. Trebuie administrate pe stomacul gol, imediat după trezire, dimineața, cu un pahar mare de apă plată, cu cel puțin 30 de minute înainte de prima masă a zilei, înainte de a bea lichide sau de a lua alte medicamente. Alte băuturi (incluzând apa carbogazoasă), alimente și unele medicamente reduc absorbția bifosfonaților. Bifosfonații trebuie administrați în ortostatism, iar pacienții nu trebuie să se așeze în poziție orizontală timp de 30 de minute după administrarea comprimatului (bifosfonații pot induce eroziuni esofagiene).

Acțiunea antiresorbțivă a bifosfonaților este tradusă clinic prin creșterea DMO în special la nivel vertebral, dar și la nivelul celorlalte locuri de fractură (18-21). Reprezentanții acestei clase se folosesc ca tratament de primă intenție al osteoporozei la pacientele în postmenopauză, cu risc crescut de fractură.

### **Terapie de substituție estroprogestativă și modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici (raloxifen)**

Administrare femeilor postmenopauză, asocierile estro-progestative reduc pierderea de masă osoasă și ușurează simptomele menopauzei. Cu toate acestea, tratamentul pe termen lung trebuie evitat din cauza creșterii riscului de cancer de sân și evenimentelor tromboembolice.

Se pare că administrarea lor timp de doi-trei ani determină creșterea DMO la nivelul colului femural și al coloanei lombare, cu o eficacitate similară cu cea a bifosfonaților (21).

Raloxifenul (Evista®, Opruma®), în doză de 60 mg/zi, a avut efecte similare cu cele ale estrogenului, medroxiprogesteronului acetat și a alendronatului sodic asupra DMO a șoldului, dar nu și a coloanei lombare. Terapia cu raloxifen scade colesterolul total și LDL-colesterolul, similar combinațiilor estro-progestative, și nu influențează nivelul plasmatic al trigliceridelor (22). Aceasta sugerează un efect favorabil al raloxifenului asupra incidenței bolilor cardiovasculare.

Studiul clinic CORE, cu o durată de patru ani, a demonstrat reducerea incidenței cancerului de sân la pacientele tratate cu raloxifen cu 59% vs. grupul placebo (23).

### **Calcitonină**

Calcitonina este un hormon care crește concentrația de calciu în oase, reduce nivelul de calciu în sânge și inhibă

resorbția osoasă. Formele farmaceutice care conțin calcitonină erau destinate administrării parenterale și nazale (24,25,26).

Deși biodisponibilitatea în urma administrării pe cale nazală este mai mică față de cea pe cale parenterală, cea dintâi prezintă ca avantaje o frecvență mai redusă a reacțiilor adverse (25).

În 2013, Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Human Medicinal Products = CHMP) a analizat date cu privire la beneficiile și riscurile medicamentelor care conțin calcitonină, date provenite atât de la companiile care comercializează aceste produse, cât și date provenite din literatura de specialitate, furnizate de terțe părți. CHMP a constatat creșterea incidenței unor forme de cancer în urma utilizării calcitoninei și a limitat utilizarea acesteia **exclusiv** pentru tratamentul de scurtă durată al bolii Paget, în pierderea acută de masă osoasă ca urmare a imobilizării instalate brusc, precum și în hipercalcemia indusă de neoplasm.

CHMP a concluzionat că beneficiile utilizării medicamentelor care conțin calcitonină nu depășesc riscurile în cazul tratamentului osteoporozei și că administrarea acestora în această afecțiune trebuie să înceteze (27).

### **Ranelat de stronțiu**

Autorizat de punere pe piață în Europa în 2004 sub denumirea comercială de Protelos/Osseor, ranelatul de stronțiu a fost recomandat în tratamentul osteoporozei la femeile postmenopauză și la bărbați cu risc de fracturi osteoporotice (28).

În urma unei atenționări în ceea ce privește inducerea de reacții adverse cardiovasculare, PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = Comitet de la nivelul Agenției Europene a Medicamentului responsabil cu aprecierea și monitorizarea siguranței medicamentelor de uz uman) a analizat raportul beneficiu/risc pentru acest medicament.

În ceea ce privește beneficiul, o metaanaliză a datelor studiilor clinice controlate la femeile postmenopauză a constatat reducerea fracturilor non-vertebrale la nivelul sternului-coastelor, pelvisului și humerusului vs. placebo. Nu au fost constatate diferențe semnificative pentru fracturile de șold. Eficacitatea a fost considerată ca fiind modestă, în special în ceea ce privește fracturile majore. Totodată, s-a constatat o creștere semnificativă a evenimentelor adverse cardiace, inclusiv infarctul de miocard, de 4,1/1.000. Utilizarea ranelatului de stronțiu

este asociată, de asemenea, cu alte riscuri, cunoscute înainte de această analiză, precum evenimente tromboembolice, reacții adverse cutanate severe (inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză toxică epidermică), convulsii, hepatită, discrazii sanguine.

În consecință, CHMP a recomandat limitarea utilizării ranelatului de stronțiu exclusiv la pacienții cu risc crescut de fractură. De asemenea, se interzice utilizarea acestui medicament la pacienți cu tulburări cardiace sau circulatorii, cum ar fi hipertensiunea arterială necontrolată, boala cardiacă ischemică, bolile arterelor periferice și bolile cerebrovasculare (29).

### Teriparatid

Comercializat sub denumirea de Forsteo, teriparatidul este fragmentul activ al hormonului paratiroidian endogen uman, hormon care determină stimularea osteogenezei prin efecte directe asupra celulelor osteogene (osteoblaști). Este indicat la femei în tratamentul osteoporozei post-menopauză și la bărbați cu risc crescut de fracturi. De asemenea, se utilizează la femei și la bărbați cu risc crescut de fractură, asociat tratamentului sistemic susținut cu glucocorticoizi.

La femeile în post-menopauză, s-a demonstrat reducerea semnificativă a incidenței fracturilor vertebrale și non-vertebrale, dar nu și a fracturilor de

șold. La bărbați cu osteoporoză hipogonadală a determinat după 12 luni creșterea DMO la nivelul coloanei lombare și șoldului cu 5%, respectiv 1%, în comparație cu placebo. Doza recomandată de teriparatid este de 20 micrograme administrate subcutanat, o dată pe zi, pe o durată maximă de 24 de luni. Tratamentul nu trebuie repetat de-a lungul vieții unui pacient, terapia antiosteoporotică continuându-se cu un alt agent terapeutic (30).

### Denosumab

Comercializat sub denumirea Prolia, denosumabul este un anticorp monoclonal IgG<sub>2</sub> uman care inhibă formarea, funcția și supraviețuirea osteoclaștilor, reducând astfel resorbția osoasă. Este utilizat în tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză, cu risc crescut de fracturi. De asemenea, este utilizat pentru tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală la bărbații cu cancer de prostată care prezintă risc crescut de fracturi. Denosumab scade semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold.

Doza recomandată este de 60 mg subcutanat, o dată la 6 luni, la nivelul coapselor, abdomenului sau brațului (31).

## BIBLIOGRAFIE

- \*\*\* - Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843:1-129.
- Hannan M.T., Felson D.T., Dawson-Hughes B., 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.
- Baillie S., Davison C., Johnson F., Francis R. Pathogenesis of vertebral crush fractures in men. *Age Ageing* 1992; 21(2):139-41.
- Francis R., Peacock M., Marshall D., et al. Spinal osteoporosis in men. *Bone Miner* 1989; 5(3):347-57.
- Melton L.J., Bryant S.C., Wahner H.W., et al. Influence of breastfeeding and other reproductive factors on bone mass later in life. *Osteoporos Int* 1993; 3(2):76-83.
- Ravn P., Cizza G., Bjarnason N.H., et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increase bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1622-7.
- Omland L.M., Tell G.S., Ofjord S., Skag A. Risk factors for low bone mineral density among a large group of Norwegian women with fractures. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 223-9.
- Law M.R., Hackshaw A.K. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-6.
- Compston J., Cooper C., Kanis J. Bone densitometry in clinical practice. *BMJ* 1995; 310:1507-10.
- Kanis J.A., Melton L.J. III, Christiansen C., et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9(8): 1137-41.
- \*\*\* – International Society for Clinical Densitometry. 2007 Official Positions, updated 2010. [www.iscd.org](http://www.iscd.org)
- \*\*\* – National Osteoporosis Foundations, Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis, 2013
- \*\*\* – National Research Council. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- Prentice R.L., Pettinger M.B., Jackson R.D., et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24(2): 567-80.
- Reid I.R., Bolland M.J. Calcium supplements: bad for the heart? *Heart* 2012; 98(12):895-6.
- Bolland M.J., Grey A., Avenell A., et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 19:342.
- Moyer V.A. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013; 158(9):691-6.
- Rizzoli R. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: are they all the same? *QJM* 2011; 104(4):281-300.

19. **Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., et al.** Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
20. **Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C., et al.** Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
21. **Rizzoli R.** Zoledronic acid for the treatment and prevention of primary and secondary osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2010; 2:3-16.
22. \*\*\* – National Osteoporosis Foundation. America's bone health: the state of osteoporosis and low bone mass in our nation. *NOF* 2002; 2:5-7.
23. \*\*\* – 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59.
24. **Hosking D., Chilvers C.E., Christiansen C., et al.** Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338:485-92.
25. **Carstens J.H. Jr, Feinblatt J.D.** Future horizons for calcitonin: a U.S. perspective. *Calcif Tissue Int* 1991; 49(2):S2-6.
26. **Reginster J.Y., Meurmans L., Deroisy R., et al.** A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994; 24(8):565.
27. European Medicines Agency recommends limiting long-term use of calcitonin medicines. EMA Press Release 2012.
28. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). EMA Press Release 2013.
29. Rezumatul Caracteristicilor Produsului "Osseor", 21.09.2009.
30. Rezumatul Caracteristicilor Produsului "Forsteo", 13.02.2013.
31. Rezumatul Caracteristicilor Produsului "Prolia", 25.05.2013.