

Osteoporoosi ravijuhend

Koostajad: **Katre Maasalu, Aare Märtsen, Ingrid Kull, Riina Kallikorm, Agu Tamm, Terje Raud, Ivo Valter**

Ravijuhendit on 2006. aastal täiendatud ja selle on heaks kiitnud Eesti Osteoporoosi Selts, Eesti Traumatoloogide ja Ortopeedide Selts, Eesti Reumatoloogide Selts.

1. DEFINITSIOON

Osteoporoos on skeletisüsteemi haigus, mida iseloomustavad luude väike mass ning luukoe mikroarhitektuuri häirimine koos luude hapruse suurenemisega ning kalduvusega luumurdude tekkele.

2. OSTEOPOROOSI KLASSIFIKATSIOON

2.1. Primaarne osteoporoos:

- menopausijärgne osteoporoos (I tüüp),
- seniilne (II tüüp).

2.2. Sekundaarne osteoporoos (III tüüp):

- haiguste ja ravimitega seotud osteoporoos.

3. OSTEOPOROOSI RISKITEGURID

- Vanus: osteoporoosi risk suureneb, eriti pärast 55 eluaastat;
- sugu: enam ohustatud on naised, eriti postmenopausis;
- perekondlik eelsoodumus;
- vähene füüsiline aktiivsus;
- väike kehamassi indeks, alakaalulisus, habras kehahitus;
- suitsetamine;
- alkoholism;
- varajane menopaus või kastratsioon;
- kaltsiumi vähene sisaldus toidus;
- ravimid: glükokortikoidid 7,5 mg päevas prednisolooni ekvivalentses doosis enam kui 3 kuu vältel;
- süsteemsed sidekoehaigused, kroonilised maksa, peensoole, pankrease, neerude haigused ja endokriinhaigused.

4. OSTEOPOROOSI DIAGNOOSIMINE

Eesmärgiks on haiguse õigeaegne äratundmine ja ravi alustamine enne luumurdude tekkimist.

4.1. Anamnees

4.2. Riskitegurite arvestamine

4.3. Luu mineraalainetiheduse mõõtmine

Luu mineraalainetihedus on oluline luu kvaliteedi hindamise kriteerium. Osteoporoosi diagnoosimiseks, ravi vajaduse ning selle efektiivsuse hindamiseks kasutatakse ainult röntgenikiirel töötavaid nn DXA luudensitomeetreid ning luude tihedus mõõdetakse lülisamba L1–L4 lülides ja/või reieluukaelas. Mõõtmised teistes kehapiirkondades või ultrahelimeetodil ei sobi diagnoosimiseks ega raviefekti hindamiseks, neid kasutatakse ainult sõeluuringuteks! Osteoporoosi diagnoosimise kriteeriumiks on luudensitomeetril mõõdetava luutiheduse vähenemine 2,5 SD võrra või enam lülisamba nimmesosas (L1–L4) ja/või reieluukaelas, võrreldes luu maksimaalse tiheduse keskmise väärtusega (T-skoor).

WHO osteoporoosi kriteeriumid

- Normaalne: luude mineraalse tiheduse korral on T-skoor ± 1 SD.
- Osteopeenia ehk luuvähesus: T-skoor -1 SD kuni $-2,5$ SD.
- Osteoporoos ehk luuhõresus: T-skoor $\leq -2,5$ SD.
- Väljendunud osteoporoos: T-skoor $\leq -2,5$ SD + luumurd.

Raviefekti hindamiseks oleks otstarbekas uurinud korrata alati samal aparaadil, mitte varem kui aasta möödudes ja arvestatavaks peetakse enam kui 3% dünaamikat.

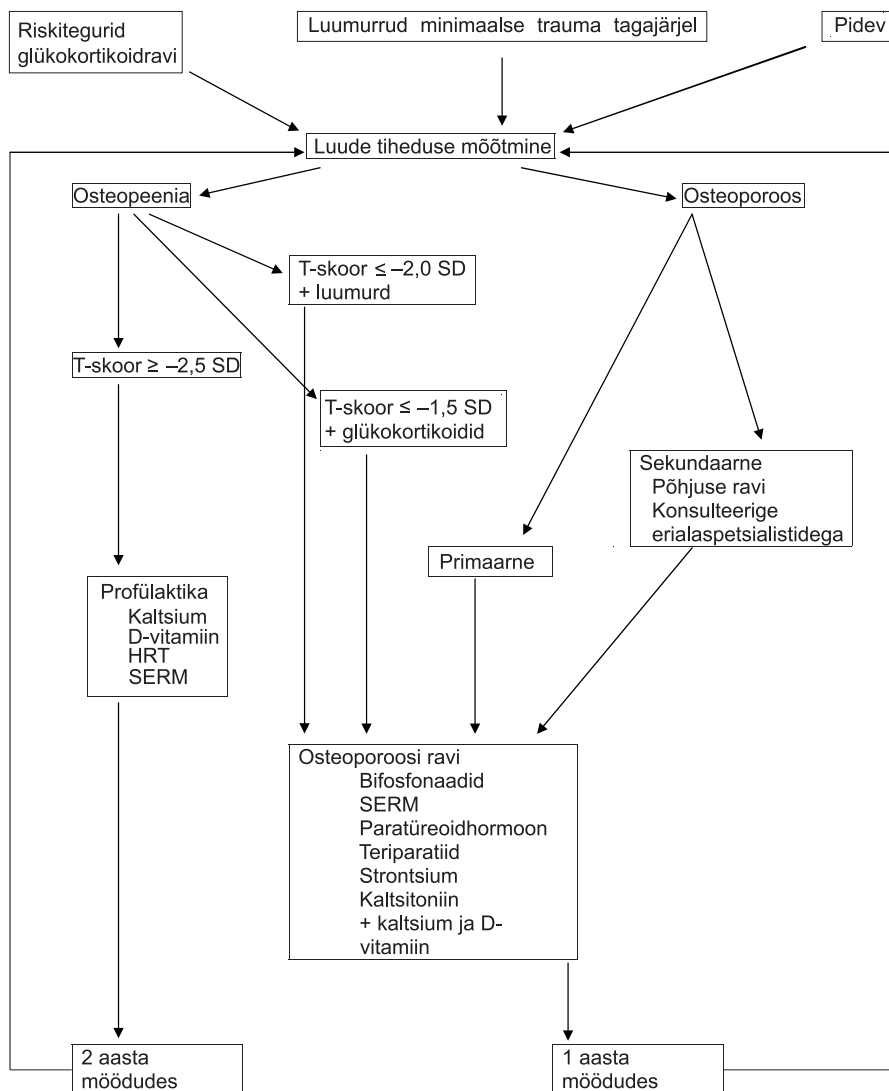
Luutiheduse mõõtmine on näidustatud järgmistel juhtudel:

- üle 50 aasta vanustel naistel, kellel on olnud luumurd või esineb vähemalt kolm osteoporoosi riskitegurit;
- naistel, kellel esines loomulik või meditsiiniliselt esile kutsutud menopaus enne 45. eluaastat;
- röntgenifilmil esineb osteoporoosile iseloomulikke selgroolülide muutusi või on osteoporoosikahtlus;
- luumurrud esinevad minimaalse trauma tagajärjel või korduvad sageli;

- kehapikkuse vähenemisel üle 5 cm ja torakaalküfoosi kujunemise korral;
- Luutihedust ei ole mõtet mõõta, kui see ei mõjuta kliinilisi järeldusi või ravi! (Vt jn.)

4.4. Luu ainevahetuse biokeemilised näitajad

Biokeemilised markerid iseloomustavad erinevalt mineraalainetihedusest skeleti ainevahetust üldiselt. Luustiku kollageeni formeerumise etappe näitavad



Luude tihedust pole mõtet mõõta, kui tulemus ei mõjuta kliinilisi järeldusi ega ravi!

Joonis 1. Osteoporoosikäsitluse algoritm

I tüüpi prokollageeni N-terminaalne propeptiid (P1NP), aluselise fosfataasi luu isoensüüm (B-ALP) ja osteokaltsiin. Sama kollageeni resorptsiooni desoksüpüridinoliin (Dpd) ja C-terminaalne telopeptiid (CTx-1). Formeerumise markereid määratakse seerumist, resorptsiooni omad uriinist ja/või seerumist.

Markerid võimaldavad hinnata luustiku ainevahetuse aktiivsust. Luustiku kiirenenud ainevahetus on täiendavaks põhjenduseks antiresorptiivse ravi määramisel.

Biokeemiliste markerite muutuste jälgimine ravi vältel on kõige kiirem viis selgitada, kas patsient reageerib ravile või mitte. Neis muutustes peegeldub ka see, kas patsient järgib ravisoovitusi. Resorptsiooni vähenemine on hinnatav 1–3 kuu järel, formatiooni muutused 3–6 kuu möödudes ravi algusest. Arvatakse, et kollageeni resorptsiooni vähenemise ulatus lubab prognoosida, kui suur on selle patsiendi nimmeosa mineraalainetihedus 24 kuu pärast.

Kõige parema tulemuse saab kui kasutada luutiheduse mõõtmist koos biokeemiliste markerite määramisega. Suurenenud resorptsioon ja vähenenud luutihedus viitavad kaks korda suuremale murruriskile kui arvestada nende näitajate prognostilist tähendust eraldi.

5. OSTEOPOROOSI PROFÜLAKTIKA

Osteoporoosi profülaktika eesmärgiks on võimalikult suurema luutippmassi saavutamine kasvuperioodil ja luustiku mineraalse tiheduse vähenemise aeglustamine keskeas ja vanemas eas. Oluline on igapäevase töö iseloomu ja füüsilise aktiivsuse ning toitumisharjumuste selgitamine.

5.1. Kaltsium

Täiskasvanud inimeses sisaldub umbes 1000 g Ca ning 99% sellest asub skeletis hüdroksüapatiidi kujul. Luudes määravad kaltsiumi soolad skeleti struktuuri terviklikkuse ja tugevuse.

Päevane kaltsiumivajadus:

- kuni 10-aastastel lastel 600–900 mg,
- üle 10-aastastel lastel ja noorukitel 1000–1200 mg,

- 25–50aastastel naistel 1000 mg,
- rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel 1300–1500 mg,
- postmenopausaalses eas naistel 1200–1500 mg,
- meestel 1200–1500 mg.

Kui dieedis ei ole piisavalt kaltsiumit, siis tuleks kasutada täiendavalt kaltsiumipreparaate.

5.2. D-vitamiin

Osteoporoosiriski hindamisel peaks arvestama ka organismi D-vitamiini-vajadust. Ideaalne vere vitamiin D tase organismis mõõdetuna 25(OH) D₃ väärtusena on üle 75 nmol/L. Selline tase on piisav sekundaarse hüperparatüreoosi vältimiseks ja on maksimaalse efektiga luutervise seisukohalt. Oluline on ka D-vitamiini toime lihaskoele, selle tulemuseks on kukkumise ja luumurru tekke riski vähenemine. D-vitamiini luumurruriski vähendav toime on tõestatud alates doosist 800 IU/päev. Meie laiuskraadil on päikesevaesel ajal (novembrist veebruarini), kui UVB-kiirgus jääb alla vajaliku läviväärtuse, peamiseks D-vitamiini allikaks toit.

Päevane D-vitamiini-vajadus

- Täiskasvanutel 800–1000 IU (rahvusvahelist ühikut) ehk 10–12,5 µg.
- Õues liikuvad vanurid (üle 70 a) vajavad lisaks 400 IU päevas.
- Tubased vanurid vajavad lisaks 600–800 IU päevas.
- Lapsed, noorukid ja rinnaga toitvad emad vajavad lisaks 200–400 IU päevas.

5.3. Hormoonasendusravi (HAR)

HARi kasutatakse osteoporoosi profülaktikaks postmenopausis naistel ning ravi on efektiivne ka teiste hüpoöstrogeneemiast tingitud vaevuste korral, nagu kuumahood, higistamine, ärritatus, tupekuivus. Profülaktiliselt kasutatava HARi suhtelisteks näidustusteks on osteoporoosi riskitegurite esinemine, osteopeenia ja osteoporoos või anamneesis osteoporootilised luumurrud. Osteoporoosi profülaktikaks või raviks on tõhus ainult pikaajaline

ravi. Pikaajalise HARi korral tuleb kaaluda patsiendi individuaalset raviga seotud riskide ja hüvede vahekorda.

Juba diagnoositud osteoporoosi korral postmenopausis ei ole hormoonasendusravi kõige otstarbekam ega efektiivsem. Esmaselt määrab HARi soovitatvalt günekoloog. (Vt ka Eesti HARi ravijuhendit – http://www.ens.ee/har_juhend.htm)

5.4. Selektiivsed östrogeenretseptorite modulaatorid (SERMid)

SERMid on östrogeeni analoogid, mis toimivad luukoosse östrogeeni agonistina ning millel on selektiivne luutihedust ja kardiovaskulaarsüsteemi toetav toime, samas nõrk toime rinnanäärmetele ja emakale. SERM ei aita vähendada hüpoöstrogeeniasest tingitud teisi vaevusi nagu vaskulaarsed häired, psühhogeensed häired, lokaalsed muutused (nt tupekuivus, muutused rinnanäärmetes).

EVISTA – raloksifeenvesinikkloriid

Evista on ette nähtud osteoporoosi raviks ja vältimiseks postmenopausaalsetel naistel. Ravitutel on tõestatud lülisambalülimurdude sageduse vähenemine. Evista või muu ravi, sealhulgas östrogeenide ordineerimisel postmenopausaalsele naisele tuleb arvesse võtta individuaalseid (post)menopausaalseid sümptomeid, toimet emaka ja rinna kudedele ning kardiovaskulaarseid riske ja kasulikke toimeid.

5.5. Bifosfonaadid

Sobivad nii osteoporoosi profülaktikaks kui ka raviks (vt osteoporoosi ravi p 6.1).

6. OSTEOPOROOSI RAVI

Kasutatavad ravimigrupid on bifosfonaadid, selektiivsed östrogeenireseptorite modulaatorid, paratüreoidhormoon, strontsiumranelaat, kaltsitoniin.

Ravima peab patsiente, kellel esineb anamneesis luumurd, kuna neil on suurem risk saada uus luumurd. Valulike lülisambalülimurdude korral tuleks muule ravile lisada kaltsitoniin. Menopausi sümptomite korral pooldatakse östrogeenide kasutamist.

Nendel juhtudel, kui on anamneesis põetud rinnavähk või vastav koormatud perekondlik anamnees, näiteks rinnavähk kahel esimesel astmel, hormoonasendusravi ei ordineerita. Osteoporoosi raviks on kasutusel alendronaat, risedronaat, ibandronaat, raloksifeen, strontsiumranelaat, teriparatiid, paratüreoidhormoon ja kaltsitoniin. Pahaloomulistest kasvajatest tingitud luumuutuste raviks on zoledronaat. Osteoporoosi ravi korral on oluline tagada, et igapäevane toit sisaldaks piisavalt ka kaltsiumi ning D-vitamiini.

Ravimite kliiniliste uuringute andmete ning tõestatud toimete kohta saab lisainfot Eesti Ravimameti kodulehelehel.

6.1. Bifosfonaadid

Need on tugevatoimelised ja efektiivsed osteoklastide aktiivsuse inhibiitorid, mis hoiavad ära luukoe resorbeerumist. Bifosfonaatide sagedasemateks kõrvaltoimeteks on seedetrakti ülaosa erosioonide ja haavanditõve ägenemine, seetõttu on oluline nende ravimite suukaudsel manustamisel kinni pidada ravimi kasutusjuhendist.

Alendronaat – FOSAMAX

Toime. FOSAMAX inhibeerib osteoklastidega seotud luuresorptsiooni ning ei oma otseselt toimet luu formeerumisele. Prekliinilistes uuringutes on täheldatud, et alendronaat koguneb eelistatult luu aktiivse resorptsiooni kohtadesse. Osteoklastide aktiivsus on pärsitud, kuid osteoklastide juurde-tekkinemine või kinnitumine ei muutu. Alendronaatravi ajal formeerub normaalse kvaliteediga luu.

Näidustused. Osteoporoosi ravi postmenopausis. Glükokortikosteroididest põhjustatud osteoporoosi ravi ja profülaktika postmenopausis naistel, kes ei saa östrogeeni. Postmenopausaalse osteoporoosi ravi lüli- ja reieluumurdude riski vähendamiseks.

Alendronaatnaatrium/kolekaltsiferool – FOSAVANCE

Toime. On kahe toimeaine, alendronhape 70 mg ja kolekaltsiferooli 2800 RÜ (D₃-vitamiin) fikseeritud kombinatsiooni annus.

Näidustused. Menopausijärgse osteoporoosi ravi D-vitamiini-vaeguse riskiga patsientidel.

Ibandroonhape – BONVIVA

Toime. Ibandroonhape on tugeva toimega bifosfonaat, mis kuulub lämmastikku sisaldavate bifosfonaatide gruppi, langetades osteoklastide aktiivsusest tingitud luuresorptsiooni ja vähendades seeläbi luukoe imendumise kiirust, avaldamata otsest toimet luukoe moodustumisele.

Näidustused. Postmenopausaalse osteoporoosi ravi lülisambamurdude riski vähendamiseks. Bonviva efektiivsust reieluukaela murdude vähendamise osas ei ole veel tõendatud. Osteoporoosi ennetamine postmenopausis naistel, kellel on oht osteoporoosi tekkeks.

Risedroonhape – ACTONEL

Toime. Risedronaatrium seondub luu hüdroksüapatiidiga ja inhibeerib osteoklastide aktiivsusest tingitud luuresorptsiooni. Luuresorptsioon väheneb, samal ajal kui osteoblastide aktiivsus ja luukoe mineraliseerumine säilivad.

Näidustused. Osteoporoosi ravi postmenopausis, et vähendada selgroolülimurdude riski. Menopausijärgse osteoporoosi ravi, et vähendada reieluukaelamurdude riski. Osteoporoosi ravi luumuru suure riskiga meestel. Osteoporoosi profülaktika osteoporoosi suurenenud tekkeriskiga postmenopausis naistel. Luumassi säilitamiseks või suurendamiseks postmenopausis naistel, kes saavad pikaajalist (enam kui 3 kuud) süsteemset kortikosteroidravi annustes $\geq 7,5$ mg päevas prednisolooni või selle ekvivalendiga. Luu Pageti tõve ravi.

Zolendroonhape – ZOMETA

Toime. Zometa toimib luukoetspetsiifiliselt osteoklastidest põhjustatud luude resorptsiooni inhibiitorina.

Näidustused. Skeletitüsistuste (patoloogilised luumurrud, seljaaju kompressioon, luude kiiritamine või kirurgia või tuumorist tingitud hüperkaltseemia) vältimine kaugelearenenud pahaloomuliste luu

haaratusega protsesside korral. Tuumorist tingitud hüperkaltseemia ravi.

Näidustustest lähtuvalt tohivad ravimit ZOMETA ordineerida vaid arstid, kellel on bifosfonaatide intravenoosse manustamise kogemus.

6.2. Selektiivsed östrogeenretseptorite modulaatorid (SERMid)

Sobivad nii osteoporoosi profülaktikaks kui ka raviks (vt profülaktika p 5.4).

6.3. Paratüreoidhormoon

Ravimi toimeaine paratüreoidhormoon on identne inimese paratüreoidhormooniga. Seda toodetakse rekombinant-DNA-tehnika tuntud meetodil: hormooni toodavad bakterid, millesse on viidud selle tootmist võimaldav geen (DNA).

Paratüreoidhormoon – PREOTACT

Toime. Preotact toimib osteoblastidele, stimuleerides luu moodustumist. Ravim suurendab ka kaltsiumi imendumist toidust ja takistab suure kaltsiumikoguse kaotust uriiniga.

Näidustused. Osteoporoosi ravi suure luumurruriskiga menopausijärgsetel naistel. Preotacti puhul on tõestatud, et ta vähendab lülisambamurdude, kuid mitte reieluukaelamurdude riski. Preotacti võib kasutada kuni 24 kuud ja seejärel võib patsiente edasi ravida bifosfonaatidega. Ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kes on saanud luustikule kiiritusravi; kellel on häire, mis mõjutab keha kaltsiumitasakaalu; kellel on muu luuhaigus, mis ei ole osteoporoos; kellel on selgitamata põhjusel alkaalse fosfataasi (ensüüm) kõrge tase; kellel on raske neeru- või maksahaigus.

Teriparatiid – FORSTEO

Toime. Sarnaneb hormooniga, avaldades toimet osteoblastidele ning stimuleerides seeläbi luu moodustumist. Ravim suurendab ka kaltsiumi imendumist toidust ning ennetab liiga suure kaltsiumikoguse eritumist uriiniga.

Näidustused. Postmenopausaalse osteoporoosi ravi naistel. FORSTEO vähendab märkimisväärselt

lülilmurdude, kuid mitte reieluukaelamurdude riski. FORSTEOd võib kasutada kuni 18 kuu vältel ning seejärel võib patsiente ravida muude osteoporoosiravimitega. FORSTEOd ei tohi kasutada patsiendid, kes põevad mõnd muud luuhaigust (nt Pageti tõbi, luu pahaloomuline kasvaja või luumetastaasid), kes on saanud luustikule kiiritusravi, kellel on hüperkaltsiemia, kellel on seletamata põhjusel alkaalfosfataasi kõrge tase, kes põevad rasket neeruhaigust.

6.4. Strontsiumrelaet

Toime. *In vitro* strontsiumrelaet suurendab luu moodustumist luukoekultuuris, samuti osteoblastide eellasrakkude replikatsiooni ja kollageenisünteesi luurakultuuris, vähendab luuresorptsiooni, vähendades osteoklastide diferentseerumist ja resorptsiooni aktiivsust. Kliinilistes uuringutes täheldati lülilmurru riski vähenemist uuritava populatsiooni hulgas.

Strontsiumrelaet – PROTELOS

Näidustus. Postmenopausaalse osteoporoosi ravi lülisamba ja reieluukaela piirkonna murdude riski vähendamiseks. Ravimit PROTELOS uuriti eakatel või väga eakatel postmenopausaalses eas osteoporoosi põdevatel patsientidel ning täheldati uue lülilmurru riski vähenemist.

6.5. Kaltsitoniin

Ravimil on luuresorptsiooni pidurdav toime ning tugev valuvaigistav toime juba olemasolevate luumurdude korral. Varajases postmenopausis ei ole kaltsitoniinil märkimisväärset efekti luutihedusele, küll aga omab see efekti 68–72aastaste puhul, vähendades luumurru riski ning suurendades mineeraalset tihedust eriti lülisambas sõltuvalt annusest.

Kaltsitoniin – MIACALCIC

Toime. MIACALCIC vähendab märkimisväärselt kaltsiumi vabanemist luudest suurenenud luu resorptsiooniga (nt osteoporoos) kulgevate seisundite korral. Osteoklastide aktiivsus pidurdub ning osteoblastide moodustumine ja aktiivsus tundub suurenevat.

Näidustused. Postmenopausaalse osteoporoosi ravi. Postmenopausaalse osteoporoosi profülaktika vähenenud luutihedusega postmenopausis naistel, kellel ei saa kasutada hormoonasendusravi. MIACALCIC vähendab valusid osteolüüsi ja osteopeeniaga seotud seisundite korral. Patsientidel, kellel kaltsiumi saamine toiduga on ebapiisav, on soovitatav MIACALCIC ninaspreid kasutada kombineeritult kaltsiumipreparaadiga.

7. UUED RAVIMID

Kliiniliste uuringute käigus on tõestatud mitmete uute ravimite tõhusust osteoporoosi profülaktikas ja ravis. Nendeks on bifosfonaat zoledroonhape, SERMid (lasofoksifeen, arzoksifeen ja basedoksifeen) ning denosumab.

8. OSTEOPOROOSI RAVI NÄIDUSTUSED

Ravi on vajalik kindlasti patsientidele, kellel

- T-skoor on $-2,5$ SD või väiksem;
- T-skoor on $-2,0$ SD või väiksem ning kellel on lisaks esinenud luumurd;
- T-skoor on $-1,5$ SD või väiksem ning kes saavad või kellele planeeritakse pidevat glükokortikoidravi (kauem kui 3 kuud annuses enam kui 7,5 mg päevas arvestatuna prednisolooni ekvivalendis).

9. SAGEDASEMAD DIAGNOOSIKOODID

- M80.0 Postmenopausaalne, murruga osteoporoos
- M81.0 Postmenopausaalne, murruta osteoporoos
- M80.4 Ravimite tarvitamisest, murruga osteoporoos
- M81.4 Ravimite tarvitamisest, murruta osteoporoos
- M80.5 Idiopaatiline, murruga osteoporoos
- M81.5 Idiopaatiline, murruta osteoporoos
- M81.6 Seniilne või muu määratletud luukadu
- M82.1 Osteoporoos, kaasneb endokrinoloogiline haigus (nõuab etioloogilist koodi)

Ravimite üksikasjalike kasutustingimuste, teadusuuringute andmete, vastunäidustuste ja protseduuri küsimuste kohta vaata lisa Eesti Ravimameti kodulehelt (www.sam.ee) või *European Medicines Agency* kodulehelt (www.emea.eu). Teiste riikide osteoporoosi-ravijuhendeid saab lugeda aadressidelt www.icsi.org ja www.guideline.gov.

Kirjandus

1. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamiin D and vitamiin D analogues for preventing fractures associated with involuntary and post-menopausal osteoporosis. *The Cochrane Library* 2006; issue 2. Loetav: <http://www.thecochranelibrary.com>
2. Black DM, Bilezikian JP, Ensund KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:555-65.
3. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348:1535-41.
4. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, et al. Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrin Metab* 2006;24.
5. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry. *JAMA* 2001;286:57-63.
6. Chesnut CH III, Ettinger MP, Miller PD, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings. *Bone, Current Med Research & Opinion* 2005;21:391-401.
7. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
8. Crawford BAL, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevent bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144:239-48.
9. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1993;12:1321-29.
10. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990;263:665-8.
11. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
12. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med* 1995;332:767-73.
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;337:670-6.
14. Delmas PD, Adams S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46.
15. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282: 637-45.
16. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med* 1997;29:55-62.
17. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1531-38.
18. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1614-21.
19. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. Geneva: WHO; 1998:59.
20. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. 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;282:1344-52.
21. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192-202.
22. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41.
23. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
24. Lyritis GP, Paspatis I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997;68:112-4.
25. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
26. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl J Med* 2004;350:459-68.
27. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1 year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315-22.
28. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998;8(suppl 4):S7-80.
29. Neer RM, Arnold CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.

30. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus statements 2000;17(1):1–45.
31. Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. CMAJ 1996;155:1113–33.
32. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of periferal osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2816–22.
33. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000; 11:83–91.
34. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to evista COREstudy. J Bone Miner Res 2005;20:1514–24.
35. Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;288:321–33.

Katre.Maasalu@kliinikum.ee