



Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi

Osteoporosis Treatment at Present and in the Future

Dilşad SİNDEL

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Osteoporoz, ülkelerin nüfuslarının yaşlanması ile giderek artan önemli bir sağlık problemidir. Osteoporozun tedavisinde, günümüzde ve gelecekte primer amaç kırıkların önlenmesidir. Osteoporotik kırıkların önlenmesinde antirezorptif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu vardır. Nanoteknolojik ve farmakogenetik alandaki çalışmalarla osteoporozda tanı ve tedavi hızla gelişmektedir. Yeni tedavi seçenekleri, modelleri ve stratejilerinin amacı, kemik formasyonunu arttırmak ve aşırı kemik rezorpsiyonunu önlenmektir. Medikal tedavinin yanısıra kullanılan fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerle orantılı olarak hastaların yaşam kalitesini artırmada önemli bir rol oynamaya devam edecektir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, tedavi, antirezorptif ajanlar, anabolik ajanlar, fizik tedavi modaliteleri, rehabilitasyon

Summary

Osteoporosis is a growing health problem with the aging of the World's population. The primary goal of osteoporosis treatment at present and in the future is to prevent fractures. A wide range of medications including both antiresorptive and anabolic agents are available for the prevention of fractures. The diagnosis and treatment of osteoporosis are progressing rapidly in parallel with the research studies in the field of nanotechnology and pharmacogenetics. The aim of the new treatment options, modalities, and strategies is to increase bone formation and to inhibit excessive resorption. Besides medical treatment, correspondingly with the progress in computer technology, physical therapy and rehabilitation modalities will continue to play an important role in improving the quality of life of patients with osteoporosis.

Key Words: Osteoporosis, treatment, antiresorptive agents, anabolic agents, physical therapy modalities, rehabilitation

Giriş

Osteoporoz, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) ya da frajilite kırığı hikayesi ile birlikte gelecekte artmış kırık riski ile karakterize bir hastalıktır (1). Günümüzde ve gelecekte, endüstrileşmiş ülkelerin yaşlanan popülasyonunda, osteoporozla bağlı kırıklar giderek artacak ve ülkelere tıbbi ve sosyo-ekonomik açıdan daha da büyük yük oluşturacaktır (2). Osteoporotik kırıkların önlenmesinde ve tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemlerin kullanılması önemlidir (1). Farmakolojik olarak antirezorptif ve anabolik ajanlar olmak üzere geniş bir aralıkta ilaç grubu bulunmaktadır. Osteoporoz tedavisine güncel yaklaşımda; kırık riskini azaltmak için ilk seçenek antirezorptif ilaçlardır. Anabolik ajanlar genellikle şiddetli osteoporozu olan hastalarda önerilir. Tedavide hedef; birinci adımda 3-6 yıl süre

ile kemik rezorpsiyonu inhibitörleri kullanarak kemik kütlesi ve mikromimarideki kaybı yavaşlatmak, ikinci adım olarak 2 yıla kadar kemik anabolik ajanları kullanmaktır. Ancak bu aşamada, kemik kütlesi artsa bile mikromimarı kayıp geri kazanılamaz. Gelecek tedavi paradigmasında ise; birinci adımda örneğin bir yıl süre ile kemik anabolik ajanlarla kemik kütlesini maksimize etmek ve mikromimariyi korumak, ikinci adımda 6 yıla kadar veya daha fazla kemik rezorpsiyonu inhibitörleri ile kazanılmış olan kemik kütlesi ve mikromimariyi korumak hedeflenmektedir (3).

Osteoporoz tedavisine güncel yaklaşım

Osteoporoz tedavisi düşünülen tüm hastalara öncelikle osteoporoz risk faktörü azaltımına ilişkin bilgi verilmeli, osteoporoz tedavi programının bir parçası olarak kalsiyum, D vitamini ve egzersizin önemi anlatılmalı ve sekonder osteoporoz

açısından değerlendirilmelidir (4-8). Fajilite kırıkları, nispeten önemsiz bir travma sonucu meydana gelen kırıkları tanımlamak için kullanılan bir deyimdir. Birçok çalışma, bir fajilite kırığının gelecekteki kırık riskini artırdığını göstermektedir. Osteoporozlu hastada kırık riski değerlendirmesi tedaviyi yönlendirme açısından önemlidir (9,10). Halen osteoporotik kırık riskine sahip birçok kişiye tanı konulamamakta ve tedavi yapılamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) bu nedenle geniş kohort çalışmalarından edinilen bilgilere dayanarak klinik risk faktörleri ve femur boynu KMY'yi içeren, kırık riskini belirleyen Kırık Risk Değerlendirme Ölçeği (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) ismi ile tanımlanan bir algoritma oluşturmuştur. FRAX, bu risk faktörlerini kullanarak 10 yıl içinde kalça kırığı veya majör osteoporotik kırık olasılığını hesaplar, kısıtlılıklarına rağmen tedavi kararı vermede yararlanılmaktadır (5,9-14).

Kanıtı dayalı güncel tanı ve tedavi kılavuzları gözönünde bulundurularak, hastanın ek hastalıkları, ilaç etkileşimleri, tedaviye uyumu ve sağlık sisteminin özel koşulları değerlendirilerek hastaya kişisel tedavi programı oluşturulmalıdır. Osteoporozda kullanılan tedavi seçeneklerinden antirezorptif ve anabolik ajanların farklı dozları ve uygulama şekilleri mevcuttur (8,10,13-16). Bu tedavi seçeneklerinin tarihçesine baktığımızda Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration-FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency-EMA) tarafından osteoporoz tedavisinde kullanılması onaylanmış ilaçlar Tablo 1'de verilmiştir (17).

Tablo1. Yıllara göre osteoporoz tedavisinde onay almış ilaçlar.

Yıl	İlaç grubu
1986	Hormon replasman tedavisi (FDA-EMA)
1991	Kalsitonin (FDA-EMA)
1995	Oral bifosfonatlar (FDA-EMA)
1999	Raloksifen (FDA-EMA)
2002	Teriparatid (FDA-EMA)
2004	Stronsiyum ranelat (EMA)
2006	Intravenöz bifosfonatlar (FDA-EMA)
2010	Denosumab (FDA-EMA)

FDA-Food and Drug Administration: Gıda ve İlaç İdaresi
EMA-European Medicines Agency: Avrupa İlaç Kurumu

Avrupa'da en yaygın kullanılan ajanlar raloksifen, bifosfonatlar (alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit), paratiroid hormon, denosumab ve stronsiyum ranelat'dır. Yakın zamana kadar, hormon replasman tedavisi yaygın olarak kullanılmıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarla, bu ajanların hepsinin yerleşmiş osteoporozda vertebra kırık riskini azalttıkları gösterilmiştir. Bazıları ise aynı zamanda kalça ve/veya vertebra dışı kırık riskini de azaltırlar (Tablo 2) (10,15,18).

Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için 50 yaş üstü kadın ve erkeklerde, tüm tedavi stratejilerinde en az 1000 mg kalsiyum ve 600 IU D vitamini önerilmektedir (8,10,13,14). Son yıllarda kalsiyum takviyesi, güvenliği, kalsiyum ve D vitamininin uygun dozu ile ilgili tartışmalara rağmen, kalsiyum ve D vitamini kemik sağlığının önemli bir parçası olmaya devam etmektedir (1,19,20). Diyetle yeterli kalsiyum alımı sağlanamadığı durumlarda destek tedaviye geçilmelidir. Kalsiyumun daha iyi

Tablo 2. Osteoporozda yaygın kullanılan ilaçların kırıklar üzerine etkileri.

İlaçlar	Vertebra kırıkları		Kalça kırıkları		Vertebra dışı kırıklar	
	OP	Y-OP	OP	Y-OP	OP	Y-OP
Alendronat	++	++	-	++	++	++
Risedronat	+	++	-	++	-	++
İbandronat	++	++	-	-	-	+
Zoledronat	++	++	++	-	++	-
Raloksifen	++	++	-	-	-	+
Teriparatid	-	++	-	-	-	++
Stronsiyum ranelat	++	++	+	+	+	++
Denosumab	++	++	++	-	++	-

OP: Osteoporoz (geçirilmiş vertebra kırığı olmaksızın), Y-OP: Yerleşmiş Osteoporoz (geçirilmiş vertebra kırığı bulunması), ++: Kanıt mevcut, +: Posthoc veya çalışmanın alt grubunda yapılan analizde etkili, -: Kanıt mevcut değil.

emilmesini sağlamak için bir seferde 500 mg'dan yüksek doz alınmaması, en sık kullanılan iki formu olan kalsiyum karbonatın gıdalarla ve kalsiyum sitratın aç karnına alınması önerilir (21).

D vitamini barsaktan kalsiyum emilimi için gereklidir. Hastaların yeterli D vitamini düzeyini belirlemek amacıyla serum 25 hidroksi vitamin D takibi yapılarak, 75 nmol/L (30 ng/ml)'nin üzerindeki seviyelerde olması için D vitamini replasmanı ve günlük doz ayarlaması yapılmalıdır (8,22).

Günümüzde kullanılan antirezorptif ilaçlar

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış ilk basamak ilaçlardır (23). Kemiğin inorganik bileşenlerine bağlanarak osteoklastları hedef alırlar, osteoklast apoptozunu tetikleyerek kemik döngüsünü ve rezorpsiyonunu azaltırlar. Etki mekanizmalarına göre; nitrojen içermeyen bifosfonatlar (etidronat, klodronat, tiludronat), adenozin trifosfat üzerinden etki ederler, nitrojen içeren alkil-amino bifosfonatlar (pamidronat, alendronat, neridronat, olpandronat, ibandronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimi üzerinden etki ederler, nitrojen içeren heterosiklik bifosfonatlar (risedronat, zoledronat), farnesil pirofosfat sentetaz enzimini inhibe etmenin yanı sıra yapısal değişiklikleri dengede tutarak inhibitör etkilerini artırır (24,25).

FDA tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılması onaylanan bifosfonatlar; alendronat, D vitamini ile beraber alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit'dir. Etidronat, pamidronat, tiludronat gibi diğer bisfosfonatların osteoporozda kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır (8). Bifosfonatlarla yapılmış çalışma sonuçlarına göre, osteoporozlu postmenopozal kadınlar ve erkekler ile glukokortikoid tedavisi alan hastalarda KMY'yi artırdığı, kemik döngü belirteçlerini azalttığı ve kırıkları önlediği gösterilmiştir. Ancak, uzun süreli kullanımda kemik metabolizması üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir (23,26,27). Klinik pratikte hastaların milyonlarca bisfosfonat kullanımından sonra bazı beklenmedik olası yan etkiler; çene osteonekrozu, atrial fibrilasyon, atipik femur kırıkları ve özofagus kanseri olarak bildirilmiştir. Bifosfonat

kullanımı ile ilgili diğer riskler ise; gastro intestinal intolerans, renal fonksiyon yetersizliği, grip benzeri bulgular, hipokalsemi, kırık iyileşmesinde gecikme ve inflamatuvar göz hastalıkları olarak sıralanabilir (23,25,28).

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)

SERM'ler, hedef dokuya göre östrojen reseptör agonist ya da antagonist aktivite gösteren hormonal olmayan ajanlardır. İdeal SERM, meme veya endometriumu uyarmaksızın kemiği korumalıdır. Raloksifen, lasofoksifen ve bazedoksifen postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda plasebo ile karşılaştırıldığında KMY'de düzelleme ve vertebra kırığı riskinde önemli bir azalma sağlamıştır. Raloksifenin, başlangıçta şiddetli vertebra kırığı olan kadınlarda vertebra dışı kırık riskini azalttığı gösterilmiştir. SERM'ler, bisfosfonatları tolere edemeyen ya da bisfosfonatları kullanmak istemeyen, yüksek kırık riski olan kadınlar için uygundur. Özellikle bisfosfonatların uzun süreli kullanımı konusunda güvenliği nedeniyle endişe eden daha genç postmenopozal kadın hastalarda tercih edilir (29).

Raloksifen 60 mg/gün ve tek doz, postmenopozal osteoporoz tedavisi ve önlenmesi için onaylanmış ikinci nesil SERM'dir. Osteoporotik kadınlarda vertebra kırık riskini azaltır, meme kanserini önlemede etkin ve güvenlidir. Kemik ve lipid profili üzerine östrojen etkinliği, uterus ve meme hücrelerinde anti-östrojen etkileri vardır. Başlıca yan etkileri sıcak basması ve venöz tromboembolidir (30).

Kalsitonin

Kalsitonin, plazma kalsiyum seviyesinin yükselmesine cevap olarak tiroid bezinin C-hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur. Olgun, aktif osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve renal kalsiyum atılımını artırır. Benzer farmakokinetik ve farmakodinamik profilleri olan sentetik ve rekombinant kalsitonin preparatları mevcuttur. Bir peptid olarak, geleneksel yöntemle uzun yıllar parenteral veya intranasal olarak kullanılmış, oral formu farklı teknikler kullanılarak geliştirilmiştir (17,31,32).

Kalsitoninin uzun süreli kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda kanser riskinde minimal artış nedeniyle, EMA 19 Temmuz 2012'de kalsitoninin osteoporozda faydası riski göze almaya geçecek kadar yüksek değil gerekçesiyle uzun süreli kullanımını kısıtlamıştır (33). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu 30 Temmuz 2012'de kalsitonin içeren nazal spreylerin piyasadan çekilmesine karar vermiştir (34). Aynı şekilde benzer karar Mart 2013'te FDA tarafından da alınmıştır (35).

Denosumab

Denosumab, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlıca arabulucu bir sitokin olan nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörüne karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikoru olup, altı ayda bir subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanır. Osteoklast öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Osteoporotik kırık riski yüksek ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş olan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kullanımı onaylanmıştır (3,36-38). Denosumab'ın osteoporozlu kadınlarda vertebra kırığı, vertebra dışı kırıklar ve kalça kırığı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı Faz III FREEDOM çalışmasında; yüksek risk grubundaki hastalarda kalça kırığı riskini azalttığı, 36 ay sonunda tüm vücut KMY değerini anlamlı düzeyde artırdığı belirlenmiştir (37). Bone ve ark. (39) tarafından

yapılan FREEDOM uzatma çalışmasında, denosumabın 10 yıla kadar uzun dönem etkinlik ve güvenliğini değerlendirmek üzere 4550 kadın çalışmaya alınmıştır. FREEDOM çalışmasında üç yıl denosumab alan grub üç yıl daha almış, üç yıl plasebo alan grup çapraz geçiş ile üç yıl denosumab almıştır. Altı yıl denosumab alan grupta lomber omurga KMY'de %15.2, total kalça KMY'de %7.5 artış, plaseboda geçen üç yıl denosumab alan grupta lomber omurga KMY'de %9.4, total kalça KMY'de %4.8 artış bulunmuştur. Altı olguda çene osteonekrozu, bir olguda atipik femur kırığı görülmüş, denosumab altı yıl süre ile iyi tolere edilmiştir. Bisfosfonatlarla karşılaştırıldığında kemik mineraline bağlanmaması, etkisinin geridönüşümlü olması, yılda iki enjeksiyonla tedavi uyumunun iyi olması ve böbrekten elimine olmaması avantajlarıdır. Renal bozuklukta hipokalsemi riski gözönünde bulundurulmalıdır (37,38).

Günümüzde kullanılan anabolik ajanlar

Paratiroid hormon ve analogları

Osteoporozda iskelet değişiklikleri, kemik rezorpsiyonuna nazaran göreceli olarak kemik formasyonunun bir sonucudur. Osteoporoz tedavileri çoğunlukla antiresorptif ilaçlara dayanmaktadır. Günümüzde alternatif osteoporoz tedavisi yaklaşımı aralıklı paratiroid hormonu (PTH) verilmesidir. PTH tedavisinin yol açtığı kemik anabolizması PTH'nin osteoblastogenezi ve osteoblast ömrünü uzatması ile açıklanır. Tedavide en sık kullanılan iki formu PTH 1-34 (Teriparatid) ve PTH 1-84'dür. Siklik olarak kullanılan PTH 1-31'in artmış kemik formasyonu sağlayan dozlarında kemik rezorpsiyonunda belirgin azalma görülür. PTH 1-28'in PTH 1-34 ve PTH 1-84'e göre daha etkin olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Teriparatid yüksek kırık riski olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş/bunları tolere edemeyen idiyopatik/hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için FDA onayı almıştır. PTH 1-84 FDA onayı almamıştır, ancak Avrupa'da onaylıdır. Teriparatid günde 20 µg, PTH 1-84 ise günde 100 µg dozunda subkutan enjeksiyon olarak kullanılmaktadır (33,40,41).

PTH ve kemikte bolca bulunan faktör olan PTH-ilişkili protein (PTHrP) osteoblastlardakine benzer şekilde müşterek PTH tip 1 reseptörü ile karşılıklı olarak etkileşir. Genel olarak kemirgenlerde yapılan çalışmalar ve postmenopozal kadınlardan sınırlı veriler N-terminal PTHrP peptitlerinin ümit verici kemik anabolik tedavisi olarak düşünülebileceğini önermektedir. PTHrP'nin varsayılan osteogenik etkileri yalnızca N-terminal etki alanına değil, aynı zamanda PTH-ilişkisiiz C-terminal bölgesine de atfedilebilir (40,42,43).

Günümüzdeki sistemik PTH terapisinin istenmeyen etkileri; uygulama yönteminin zahmetli oluşu, vertebra dışı kırıklar üzerindeki etkisinin azlığı ve kemik rezorpsiyonunun aktivasyonudur. Bu durum, alternatif uygulama yolları ve/veya salt kemik analizi sunabilecek PTH peptid analoglarının geliştirilmesi çabalarına gerekçe oluşturmaktadır. Eski yaklaşımla ilişkili olarak, klinik ihtiyaçları karşılamak için PTH'nin transdermal plasterlerle, ağız yoluyla veya solunum yoluyla verilmesi araştırılmaktadır (41). PTH'nin devamlı verilmesi, kemik yıkımını, yapımdan daha fazla arttırırken, PTH ilişkili peptid (PTHrP)'in devamlı salgılanması kemik yapımını uyarır. Randomize, placebo ve teriparatid kontrollü, PTHrP analog BA-058 doz-bulma

çalışmasında, 222 postmenopozal osteoporozlu kadında (65 yaş), 6 ay sonra omurga, total kalça ve femur boynu KMY'de, doza bağımlı artış görülmüş ve teriparatidle karşılaştırılabilir tolerabilite belirlenmiştir, çalışma 2009 yılında tamamlanmıştır (NCT00542425). BA-058 80 µg/gün subkutan teriparatid, 20 µg/gün subkutan teriparatid ve subkutan plasebonun yeni morfometrik vertebra kırığı sayısına etkisini göstermek üzere başlatılan 18 aylık, randomize, kontrollü faz III çalışma devam etmektedir (NCT01343004) (3). İnsan PTHrP'sinin sentetik analogu BA-058 hiperkalsemi riski olmaksızın omurga ve kalça KMY'sinin arttırılmasında PTH'den daha etkili görünmektedir. Buna ilaveten, PTH peptid ailesi ile çeşitli antirezorptiflerle Wnt sinyalinin aktive eden diğer ajanların kombinasyonları yakın gelecekte akılcı osteoporoz tedavi protokollerinin şekillendirilmesinde yeni ipuçları oluşturabilir (40).

Stronsiyum ranelat

Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, osteoblastlardan osteoprotegerin sentezini arttırarak osteoklast inhibisyonu yapar. Stronsiyum ranelat KMY'yi artırır, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini azaltır (17,44).

Stronsiyum ranelat ile uzun süreli tedavide iyi tolere edilir, yan etkileri düşüktür ve kırık riski yüksek postmenopozal kadınlarda ilk basamak tedavide yer alır. SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) ve TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, stronsiyum ranelatin menopoz sonrası osteoporozun uzun süreli, kronik tedavisi için etkili bir bileşik olduğu teyit edilmiştir (45, 46).

Stronsiyum ranelat, 2 gr/gün dozda akşam yemeğinden sonra tek doz olarak kullanılır. Kalsiyum ile birlikte kullanılmamalı, araya en az iki saat süre koyulmalıdır. Yan etki olarak baş ağrısı, bulantı, diyare ve daha nadir olarak deride aşırı duyarlılık reaksiyonu ve derin ven trombozu bildirilmiştir (28). Derin ven trombozu öyküsü olan, uzun süre immobil, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı veya kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Stronsiyum ranelat postmenopozal osteoporoz ve erkek osteoporozunun tedavisi için Avrupa'da onay almıştır (33).

Kombinasyon tedavileri ve ardışık tedaviler

İki antirezorptif ilacın birlikte kullanımı, KMY'yi arttırmasına rağmen, kırık önlemesine ilişkin ek yarar sağlamaması, maliyet artışı, kemik döngüsünü aşırı baskılamaya yönelik yan etki potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir (13,15). Ancak, klimakterik semptomların tedavisinde düşük doz östrojen kullanımı kemik döngüsünü normalize etmek için yeterli değilse, HRT'ye bisfosfonat eklenmesi düşünülebilir (15). Antirezorptif ajan kullanılmasını takiben verilen anabolik tedavi genellikle tercih edilmektedir. Teriparatid ve antirezorptif ile kombinasyon tedavisi şiddetli osteoporozu olan hastalarda verilebilir (8). PTH tedavisini takiben bir kemik rezorpsiyon inhibitörünün kullanılması (bifosfonat veya SERM) anabolik tedavi ile elde edilen yararlı etkinin devam etmesini hatta daha iyi duruma gelmesini sağlar. Tersine, bisfosfonatların önce verilmesi kemik döngüsünü daha fazla baskılayarak, bifosfonat sonrası verilen PTH, denosumab ve stronsiyum ranelatin etkilerini azaltır ya da geciktirir (10).

Osteoporoz yönetiminde yeni kuşak terapötikler

Kemik biyolojisine yeni bakış açısı; moleküler düzeydeki osteoblast, osteoklast ve osteositler arasındaki ilişkinin ve kemik hücre fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasına yöneliktir (3). Hedef, farklı mekanizmalar üzerinden etki eden yeni farmakolojik ajanların gelişimini sağlamak ve farmakogenetik ile hastaya uygun ilacı belirlemektir (47). Osteoporoz yönetiminde yeni kuşak terapötiklerin hedefleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Yeni tedavi ajanlarının hedefleri.

Kemik formasyonunu arttırmak
Aşırı kemik rezorpsiyonunu önlenmek
Kırıkların prevalansını azaltmak
Uygulama kolaylığı
Düşük oranda yan etki
Diğer ilaçlarla etkileşimi olmaması
Düşük maliyet
Hastaların yaşam kalitesini arttırmak

Wnt-inhibitör antagonistleri

Sklerostin (SOST) ve dickkopf-1 (dkk1), kemiğe spesifik standart Wnt/β-katenin yolunun endojen inhibitörleridir. Bu inhibitörlerin varlığında ostoblast öncülleri, Wnt sinyaliyle ortaya çıkarılamaz. Böylece β-katenin geriler ve osteoblast farklılaşması ve güçlenmesi durur. SOST ve dkk1'e karşı oluşturulan antikörler ise anabolik özelliklere sahiptir (3).

SOST, osteoblastlardaki Wnt liganı ve LRP5/6 koreseptörleri arasındaki karşılıklı etkileşimi antagonize etmesiyle ve böylece doğal Wnt sinyalinin inhibe etmesiyle kemik formasyonunun bir negatif regülatörüdür (17,48). İlk insan çalışmasında, sklerostin monoklonal antikör (AMG 785) sağlıklı erkek ve menopoz sonrası kadınlarda uygulanmıştır. Bu çalışmada, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, artan tek doz ile AMG 785'in kemik döngüsü belirleyicileri ve KMY üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, AMG 785 genellikle iyi tolere edilmiş, sağlıklı erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda kemik formasyonunda artış ve kemik rezorpsiyon belirleyicilerinde azalma sağlamıştır (49).

Yeni geliştirilen Romosozumab (eski AMG 785/CDP7851 veya sklerostin antikör), kemik hücreleri tarafından salgılanan ve kemik formasyonunu inhibe eden bir protein olan sklerostini inhibe eden bir insan monoklonal antikörüdür. Antirezorptif ajandan daha fazla kemik formasyonunu stimüle eden anabolik bir ajandır. Romosozumab ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, artan çoklu doz çalışmasında, 32 postmenopozal kadın ve düşük kemik kütlesi olan 16 sağlıklı erkek çalışmaya alınmış, AMG 785 artan tek doz çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir (50). Anti-sklerostin antikörleri ile sklerostini engelleme osteoporozda osteoanabolik tedavi için umut verici yeni bir tedavi yaklaşımıdır (17,51,52).

Dickkopf-1, dkk-1 geni tarafından kodlanır. Serum dickkopf-1 konsantrasyonları, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda ve düşük KMY'li hastalarda belirgin olarak yüksektir. Dickkopf-1'e karşı yapılan antikörler kemik üzerinde anabolik etki sağlayabilir. Konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (3).

Kalsiyuma duyarlı reseptör antagonistleri (Kalsilitikler)

Overektomize farelerde yapılan çalışmalarda (JT-305, MK-5442 ve SB-423557), oral kalsiyuma duyarlı reseptör

antagonistleri veya kalsititliklerin, endojen PTH salgılanmasını ve kemik yapımını geçici olarak uyardığı ve kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. Ancak, sonraki postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yapılan iki doz bulma çalışmasından (NCT00996801 ve NCT00960934) sonra, daha ilerletilen MK-5442 çalışması bildirilmeyen nedenlerden dolayı 2011 yılında durdurulmuştur (3).

Kalsiyuma duyarlı reseptör antagonisti olan JTT-305 ile overektomize dişi farelerde yapılan çalışmada, 12 hafta boyunca JTT-305 (0.3, 1 veya 3 mg/kg), oral olarak artan dozlarda verilmiştir. Çalışma sonucu, JTT-305'in oral yoldan aktif olan ve osteoporoz tedavisi için bir anabolik madde olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (53).

Yeni antirezorbtif ajanlar

Katepsin K inhibitörleri

Katepsin K ilk kez 1995 yılında bir insan cDNA kitaplığından klonlanmış ve ekspresyon prodominant olarak osteoklastoma dokusuna lokalize edilmiştir (54). Osteoklastlar tarafından kemik resorpsiyonu sırasında bozulan sınırlı boyunda salınan bir lizozomal sistein proteazdır ve tip 1 kollajenin degradasyonunu katalize eder. İşlevsiz osteoklastlarla karakterize bir hastalık olan piknodizostozis hastalarında, Katepsin K'da anlamsız mutasyonlar tanımlanmış, bu osteopetrotik fenotip Ctsk-/- fareleri ile aynı zamanda gerçekleşmiş, bu durum katepsin K'nın osteoporozda olası bir terapötik hedef olabileceğini teyid etmiştir (55).

Bugüne kadar bir kaç katepsin K inhibitörü geliştirilmiş ancak seçicilik eksikliğine bağlı yan etkiler ya da ilaç etkileşimleri nedeniyle vazgeçilmiştir (56).

Odanacatib artmış kollajenaz aktivitesine yol açan bir lizozomal sistin proteaz olan Katepsin K'nın inhibitörü olup, osteoklast yaşam süresini etkilemeden sadece fonksiyonunu baskılayarak etki gösterir. Böylece, osteoblast-osteoklast iletişimini ve kemik formasyonunun korunmasını da sağlamış olur (3,57,58).

Haftalık 50 mg dozlarda odanacatib, KMY arttırılmasında etkili, göreceli olarak uzun 93 saate kadar yarı ömürlü olan seçici, geri dönüşümlü nonpeptidik biaril katepsin K inhibitörüdür (59). Odanacatib postmenopozal kadınlarda (NCT00529373 ve NCT00729183) Faz III çalışmalara erişmiştir (17,60). ONO-5334, bir diğer katepsin-K inhibitörüdür. Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü OCEAN çalışmasında 2 yıl sonunda ONO grubunda omurga ve kalça KMY'de belirgin artış görülmüştür (61).

Glukagon benzeri peptid 2 (GLP-2)

Yiyecek alımına yanıt olarak intestinal mukozadan salgılanan polipeptid bir hormondur. Gece yatarken kullanılması durumunda kemik formasyonunu etkilemeden antirezorptif etki gösterir (43).

Henriksen ve ark. (62) tarafından, 60 postmenopozal kadına, 14 gün süre ile saat 22:00'de 1.6 mg ve 3.2 mg olmak üzere iki farklı doz GLP-2 subkutan olarak uygulanmış, sonuçlar plasebo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; GLP-2 uygulanan kadınların serum CTX ve idrar CTX seviyelerinde azalma bulunmuş, serum osteokalsin ve prokollajen tip I N-terminal propeptid düzeylerinde değişiklik görülmemiştir. Ciddi yan

etkiye rastlanmamıştır. Askov-Hansen ve ark. (63) tarafından, sekiz sağlıklı olguya 0.1, 0.4 ve 0.8 nmol/kg GLP-2 intravenöz, 1.6 mg GLP-2 subkutan uygulanmış, çalışma sonucunda GLP-2 subkutan uzun süreli uygulama ile CTX baskılanmasının daha güçlü olduğu ve birlikte Sitagliptin verilmesinin ek bir etki sağlamadığı vurgulanmıştır.

Osteoporoz tedavisi ne kadar sürmelidir?

Yaşam süresi giderek uzadığı için, daha fazla sayıda yaşlı birey uzun süreler boyunca primer veya sekonder osteoporoz tedavisi almaktadır. Bunun gerekli olup olmadığı veya osteoporozun uzun yıllar tedavisinin klinik olarak isabetli olup olmadığı sorusu ortaya çıkmaktadır. Bu soru özellikle ilk seçenek tedavi olan bifosfonatlarla ilgilidir. Bifosfonatların kemik yüzeyine seçici bağlılıkları nedeniyle 10 yıldan fazla olan belirgin yarı ömürleri olduğu için başarılı tedavinin yıllar içerisinde yalnızca kümülatif etkisi olmakla kalmayıp, normal kemik yapısı için gerekli olan sıklık değişiklikleri engellemek suretiyle gerçekte kemik sağlığı için zararlı olabilir (17). FDA'nın yeni yayınladığı bir raporda, 6-10 yıl arasında süren üç uzun süreli "the Fosamax Fracture Intervention

Trial Long-Term Extension (FLEX)", "the Reclast Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly-Pivotal Fracture Trial (HORIZONPFT) Extension" ve "the Actonel Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational Trial (VERT-MN) extension" çalışmalarına dayanarak, hastaların 3-5 yıldan uzun süreli bifosfonat tedavisinden yarar görmedikleri ve tedavinin kesilmesinden sonra bifosfonatların yararlı etkilerinin ne kadar süre ile devam ettiğinin öngörülmesinin zor olduğu ileri sürülmüştür (64). Diab ve Watts (65)'a göre kırık riski düşük olan hastalarda tedavi verilmemesi, hafif riskli hastalarda tedaviye 3-5 yıl devam edilip daha sonra KMY'de ciddi kayıp veya yeni kırık oluşana kadar "ilaç tatili" verilmesi, orta riskli hastalarda tedaviye 5-10 yıl devam edilip sonra 3-5 yıl tatil verilmesi, yüksek riskli hastalarda ise tedaviye 10 yıl devam edilmesi, sonra KMY'de ciddi kayıp veya yeni kırık oluşana kadar 1-2 yıl ara verilmesidir. Bifosfonatların kesildiği dönemde diğer osteoporoz ilaçları teriparatid veya raloksifen verilebilir.

Kök hücre terapisi

Son yıllarda, kas-iskelet sisteminde kök hücre tedavisi ile ilgili çalışma sayısı giderek artmaktadır. Klinik uygulamaların çoğu kemik kırığı, kırıkda lezyonları veya ligaman ve tendon yaralanmaları dahil olmak üzere hasar sonrası doku onarımına odaklanmıştır. Endojen mezenkimal kök hücreden faydalanan terapilerin gelişimindeki sorun kemik yüzeyine yerleşme kapasitesinin olmayışıdır (17). Son zamanlarda yapılan bir çalışma endojen mezenkimal kök hücreler (MKH)'in taşıma teknolojisi kullanılarak kemik yüzeyine yönlendirilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir. Bu teknolojiye MKH'ler tarafından ortaya çıkarılan integrin $\alpha 4 \beta 1$ ligandı olan LPPA2 in vivo olarak uygulanıp alendronat üzerinde taşınır. LPPA2 MKH'lere bağlandığında bifosfonat bu kök hücreleri osteoblastik diferensiyasyon ve takip eden kemik rejenerasyonunun meydana geldiği kemik yüzeyine yönlendirir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, doğrudan transplante MKH'lerin kemik yüzeyine yönlendirilmesi durumunda bu yaklaşım etkili olmuş ve sonuçlar endojen MKH'lerin yerleşmesinin pozitif olarak etkilendiğini de ortaya koymuştur (66).

Silikon

Silikon, kemik matriks kalitesini artırır ve kemik mineralizasyonu kolaylaştırır (67). Oral kolin-stabilize ortosilisik asitin kemik döngüsü ve KMY üzerine olan etkileri çift-kör, randomize kontrollü olarak araştırılmıştır. 136 kadın 12 ay 1000 mg/gün kalsiyum ve 20 mikrogram D3 vitamini ve üç farklı dozda kolin-stabilize OSA (3,6,12 mg Si) tedavisi veya plasebo almışlardır. Kalsiyum ve D3 vitaminine ilave olarak kolin-stabilize ortosilisik asit kullanılması, osteopenik kadınlarda kemik formasyon belirleyicilerini arttırmıştır (68).

Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri

Osteoporozda medikal tedavi yanında fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerinin uygulanması önemli bir yer tutmaktadır. Bu yöntemler kemik kütlesini artırmaya, düzgün postürü sağlamaya, kas gücünü, denge ve koordinasyonu geliştirmeye, düşmelerden ve kırıklardan korumaya, akut ve kronik ağrıyı kontrol altına almaya, ambulasyon ve günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık kazandırmaya ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik multidisipliner girişimlerden oluşmaktadır (69). Korunma ve tedavide ideal egzersiz tipinin, yoğunluğunun, sıklığının ve süresinin belirlenmesinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarının rolü önemlidir (70).

Osteoporozda kemik yapımını uyarıcı ve kemik kaybını önleyen egzersiz yaklaşımları; vücut ağırlığı ile yapılan dinamik düşük ve yüksek güçlü egzersizler, vücut ağırlığı ile yapılmayan düşük ve yüksek güçlü egzersizler ve kombine egzersizlerden oluşur (71). Vibrasyon veren aletlerle yapılan tüm vücut titreşim egzersizlerinin kemik yoğunluğu, kas gücü ve denge üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (72,73).

Omurga kırıklarının akut döneminden sonra, postür bozukluğu ya da kas ve ligaman gerilmeleri nedeniyle oluşan kronik ağrılara karşı yüzeyel ısı uygulamaları (infra ruj, sıcak su paketleri) yapılır. Günde 1-2 kez 15-20 dakika sıcak uygulama ile ağrı ve kas spazmlarının çözülmesi sağlanır. Sıcak su havuzları ya da kontrollü olarak uygulanan kaplıca tedavileri de tercih edilebilir. Bu şekilde suyun kaldırma gücünden ve suyun harekete karşı oluşturduğu dirençten yararlanır. Ağrı ve kas spazmları için yüzeyel masaj uygulanabilir. Derin ısıtma sağlayan ultrason dalgaları osteoporozda dikkatle uygulanmalı, kırıkları arttırabileceğinden doz ve süre düşük tutulmalıdır. Analjezik etkisinden yararlanmak amacıyla, paraspinal kaslara günde 1-2 kez 20-30 dakika arası, daha çok konvansiyonel tipte Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS) uygulaması tercih edilir. Akut vertebra kırıkları olan veya çoklu vertebra kırıklarından kronik ağrı yaşayan hastalarda gövde ortezlerinin (sırt korsesi, korse, postür eğitimi, destekleyici cihazlar) kullanımı önerilir. Ancak uzun süreli korse uygulanması kas atrofisine ve kas güçsüzlüğüne yol açabileceğinden, hastalar sırt desteklerini kullanırken izometrik egzersizlerini yapmaları için eğitilmelidirler. Yürümeye yardımcı cihazlar; konvansiyonel baston, geniş tabanlı destekleyici bastonlar ve yürüteçlerden oluşur. Kalça kırıklarının çoğu düşmelerin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yukarıdaki önlemlere ek olarak ileri yaştaki kadın ve erkeklerde düşme sırasında kalça eklemine dıştan koruma sağlamak amacıyla özel dizayn edilmiş trokanterik yastıklar kullanılabılır (69,74).

Osteoporozdan korunmada, kırıklara bağlı ağrılarda, düşmelerin önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde

hem fizik tedavi ajanlarının hem de egzersiz ve fiziksel aktivitenin önemi bugün olduğu gibi artan yaşla birlikte daha da önem kazanacaktır (69,70,74,75).

Vertebroplasti ve Kifoplasti

Vertebra kırığı olan hastalarda, 2-3 hafta iyi bir analjezi programına rağmen devam eden ağrı varsa, polimetilmetakrilatin vertebra korpusu içine perkütan enjeksiyonla uygulanarak yapılan vertebroplasti veya şişirilmiş balon içine uygulanarak yapılan kifoplasti ağrıya kısa süreli azalma sağlayabilir (10).

Her iki yöntemin de ağrılı vertebra kompresyon kırığı olan hastalarda ağrıya eşit olarak etki ettiği gösterilmiş, en sık karşılaşılan komplikasyonun lokal sement kaçağı olduğu belirlenmiştir (76). Vertebroplasti ve kifoplasti ile ilgili son çalışmalar, komşu vertebralarda yeni kırıkların oluştuğunu göstermektedir (77). Kifoplastinin maliyeti vertebroplastiye göre daha yüksektir (78).

Sonuç olarak; halen bifosfonatlar osteoporozda temel tedavidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan bifosfonatların en önemli özelliği kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken aynı zamanda kemik formasyonunu da baskılamalarıdır. Osteoporoz tedavisinde ideal olarak; kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bir ilacın aynı zamanda kemik formasyonunu da artırması hedeflenmelidir. Bifosfonatları tolere edemeyen veya bifosfonat kullanımı kontrendike olan bireyler için bifosfonatlara alternatif geniş bir yelpazede ilaç grubu da bulunmaktadır. Buna ek olarak, ufukta sağlıklı iskeletin korunmasında çok önemli olan anahtar moleküllerin geliştirilmesi gibi, heyecan verici yeni tedavi seçenekleri görünmektedir. Her hasta için en uygun tedavi seçeneği bu ilaçlar ile ilişkili yararları ve potansiyel riskleri tartışıldıktan sonra tespit edilmelidir. Farmakogenetik çalışmalar ve genetik profil belirleme testlerinin kullanılmasıyla, kişilerin bireysel olarak yeni moleküllere verecekleri cevap önceden belirlenecek ve bireye özgü tedavi yöntemleri de kullanılabilir. Farmakolojik tedavinin yanısıra osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılan fiziksel tıp ve rehabilitasyon yöntemleri gelişen teknoloji ile birlikte gelecekte de yerini koruyacaktır.

Kaynaklar

1. Warriner AH, Saag KG. Osteoporosis diagnosis and medical treatment. *Orthop Clin North Am* 2013;44:125-35.
2. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377:1276-87.
3. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment - a research update. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13624.
4. Deal CL, Abelson AG, Carey JJ. Management of osteoporosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, weisman MH, editors. *Rheumatology*. 4th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 1955-68.
5. Sindel D, Ketenci A. Osteoporozda klinik bulgular ve görüntüleme. İçinde: Ataman Ş, Peyman Y, editörler. *Romatoloji Kitabı*. Ankara: MN Medikal&Nobel Tıp Kitabevi; 2012. s. 1125-40.
6. Sindel D. Tanı ve ayırıcı tanı. İçinde: Gökçe-Kutsal Y, editör. *Osteoporoz Cep Kitabı*, Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s. 69-87.
7. Sindel D. Sekonder osteoporoz. İçinde: Gökçe-Kutsal Y, editör. *Modern Tıp Seminerleri*: 19, Osteoporoz. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001. s. 66-81.
8. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2013.

9. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, et al. Osteoporosis Canada 2010 guidelines for the assessment of fracture risk. *Can Assoc Radiol J* 2011;62:243-50.
10. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
11. Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Arabi A, Fujiwara S, Ragi-Eis S, Calderon A, et al. Official Positions for FRAX® clinical regarding international differences from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom* 2011;14:240-62.
12. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>
13. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
14. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136.
15. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2010;21:1657-80.
16. Lecart MP, Reginster JY. Current options for the management of postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2533-52.
17. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:435-48.
18. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ* 2010;182:1864-73.
19. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24:567-80.
20. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
21. Zhu K, Prince RL. Calcium and bone. *Clin Biochem* 2012;45:936-42.
22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
23. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126:13-20.
24. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12:6222-30.
25. Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? *J Transl Med* 2013;11:303.
26. Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, Dere W, Devogelaer JP, Diez-Perez A, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012;91:225-43.
27. Herrera A, Lobo-Escobar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: A review. *World J Orthop* 2012;3:223-34.
28. Rizzoli R, Reginster JY. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:593-604.
29. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric* 2012;15:513-23.
30. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:949-56.
31. Hamdy RC, Daley DN. Oral calcitonin. *Int J Womens Health* 2012;4:471-9.
32. Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, Vally T, Trout R, Miller C, et al. A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial. *J Bone Miner Res* 2012;27:1821-9.
33. <http://www.ema.europa.eu/ema/index>.
34. <http://www.ieg.gov.tr>.
35. Overman RA, Borse M, Gourlay ML. Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother* 2013.
36. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf* 2013.
37. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65.
38. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010;25:1886-94.
39. 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.
40. Esbrit P, Alcaraz MJ. Current perspectives on parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) as bone anabolic therapies. *Biochem Pharmacol* 2013;85:1417-23.
41. Baron R, Hesse E. Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:311-25.
42. Okazaki M, Ferrandon S, Vilardaga JP, Boussein ML, Potts JT Jr, Gardella TJ. Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16525-30.
43. Deal C. Future therapeutic targets in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:380-5.
44. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournaire F, Wattel A, Kamel S, et al. The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem* 2009;284:575-84.
45. Cianferotti L, D'Asta F, Brandi ML. A review on strontium ranelate long-term antifracture efficacy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:127-39.
46. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, et al. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;23:1115-22.
47. Marini F, Brandi ML. The future of pharmacogenetics for osteoporosis. *Pharmacogenomics* 2013;14:641-53.
48. Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res* 2009;24:1651-61.
49. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011;26:19-26.
50. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutierrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2013.

51. Costa AG, Bilezikian JP. Sclerostin: therapeutic horizons based upon its actions. *Curr Osteoporos Rep* 2012;10:64-72.
52. Lewiecki EM. Sclerostin: a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. *Discov Med* 2011;12:263-73.
53. Kimura S, Nakagawa T, Matsuo Y, Ishida Y, Okamoto Y, Hayashi M. JTT-305, an orally active calcium-sensing receptor antagonist, stimulates transient parathyroid hormone release and bone formation in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 2011;668:331-6.
54. Inaoka T, Bilbe G, Ishibashi O, Tezuka K, Kumegawa M, Kokubo T. Molecular cloning of human cDNA for cathepsin K: novel cysteine proteinase predominantly expressed in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:89-96.
55. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996;273:1236-8.
56. Gauthier JY, Chauret N, Cromlish W, Desmarais S, Duong le T, Falgouty JP, et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 2008;18:923-8.
57. Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2012;7:235-47.
58. Ohlsson C. Bone metabolism in 2012: Novel osteoporosis targets. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:72-4.
59. Pérez-Castrillón JL, Pinacho F, De Luis D, Lopez-Menendez M, Dueñas Laita A. Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women. *J Osteoporos* 2010;2010.
60. Zerbin CA, McClung MR. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:199-209.
61. Engelke K, Nagase S, Fuerst T, Small M, Kuwayama T, Deacon S, et al. The effect of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 on trabecular and cortical bone in postmenopausal osteoporosis: The OCEAN study. *J Bone Miner Res* 2013.
62. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone* 2007;40:723-9.
63. Askov-Hansen C, Jeppesen PB, Lund P, Hartmann B, Holst JJ, Henriksen DB. Effect of glucagon-like peptide-2 exposure on bone resorption: Effectiveness of high concentration versus prolonged exposure. *Regul Pept* 2013;181:4-8.
64. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med* 2012;366:2048-51.
65. Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5:107-11.
66. Guan M, Yao W, Liu R, Lam KS, Nolte J, Jia J, et al. Directing mesenchymal stem cells to bone to augment bone formation and increase bone mass. *Nat Med* 2012;18:456-62.
67. Price CT, Koval KJ, Langford JR. Silicon: a review of its potential role in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2013;2013:316783.
68. Spector TD, Calomme MR, Anderson SH, Clement G, Bevan L, et al. Choline-stabilized orthosilicic acid supplementation as an adjunct to calcium/vitamin D3 stimulates markers of bone formation in osteopenic females: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:85.
69. Sindel D. Osteoporozda rehabilitasyon. *Osteoporoz Kitabı. İstanbul: Epsilon Matbaası; 2002. s.122-34.*
70. Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Ilieva EM, Valero R, Berteau M, et al. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:565-77.
71. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD000333.
72. Slatkowska L, Alibhai SM, Beyene J, Cheung AM. Effect of whole-body vibration on BMD: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21:1969-80.
73. Lau RW, Liao LR, Yu F, Teo T, Chung RC, Pang MY. The effects of whole body vibration therapy on bone mineral density and leg muscle strength in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2011;25:975-88.
74. Sindel D. Osteoporozun önlenmesi (Prevansiyonu). *Osteoporoz Kitabı. İstanbul: Epsilon Matbaası; 2002. s.87-92.*
75. Sindel D, Dilşen G, Kubat A. Postmenopozal osteoporozda rehabilitasyon açısından yaşam kalitesi sonuçları. *Romatol Tıp Rehab* 1995;6:144-8.
76. Zhang JD, Poffyn B, Sys G, Uyttendaele D. Comparison of vertebroplasty and kyphoplasty for complications. *Orthop Surg* 2011;3:158-60.
77. Lamy O, Uebelhart B, Aubry-Rozier B. Risks and benefits of percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty in the management of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2013.
78. Han S, Wan S, Ning L, Tong Y, Zhang J, Fan S. Percutaneous vertebroplasty versus balloon kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. *Int Orthop* 2011;35:1349-58.