



Multipl Sklerozlu Hastalarda Osteoporoz Tedavisinde Bifosfonatların Etkinliği

Efficacy of Bisphosphonates for the Treatment of Osteoporosis in Patients with Multiple Sclerosis

İlke Coşkun Benlidayı, Sibel Başaran, Ahmet Evlice*, Miray Erdem*, Meltem Demirkıran*

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı multipl sklerozlu osteoporotik hastalarda bifosfonatların etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya, Ocak 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde osteoporoz tanısı ile tedavi başlanan multipl skleroz hastaları dahil edildi. Hastalar aldıkları tedaviye göre kontrol (sadece kalsiyum-vitamin D) ve aktif tedavi (bifosfonat+ kalsiyum-vitamin D) gruplarına ayrıldı. Grupların kendi içinde ve gruplar arasında, 12 aylık tedaviye verilen kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve biyolojik belirteç yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma grubu 29 hastadan (14 kontrol, 15 aktif tedavi) oluşmaktaydı. Grupların kendi içinde yapılan değerlendirmede, kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası, KMY ve biyolojik belirteçlere ait verilerinde anlamlı farka rastlanmadı. Aktif tedavi grubunda ise, tedavi sonrasında, L1-L4 T skorunda ve 25(OH)D düzeyinde anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada, delta değerleri göz önüne alındığında, KMY ve biyolojik belirteçler açısından, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Multipl sklerozlu osteoporotik hastalarda, kalsiyum-vitamin D ve bifosfonat kombinasyonunun, KMY ve biyolojik belirteçler üzerindeki etkisi, tek başına kalsiyum-D vitamini tedavisi ile benzerdir. Ancak, bu konuda yürütülecek prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. (Türk Osteoporoz Dergisi 2015;21: 53-7)

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, multipl skleroz, osteoporoz

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Summary

Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of bisphosphonates in osteoporotic patients with multiple sclerosis.

Materials and Methods: Patients with multiple sclerosis, who were started on treatment with a diagnosis of osteoporosis, at the Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine Çukurova University, between January 2011 and January 2014, were included in this study. Patients were allocated into control (calcium-vitamin D alone) and active treatment (calcium-vitamin D and bisphosphonate) groups according to their medications. Response to the 12-month treatment in terms of bone mineral density (BMD) values and biological marker levels were evaluated, both within and between groups.

Results: The study group consisted of 29 patients (14 controls and 15 active treatment). Evaluation performed within each group revealed no significant difference between baseline and post-treatment values of BMD and biological markers in controls. However, regarding the active treatment group, a significant increase in L1-L4 T-score and 25(OH)D was detected. When delta values were taken into account, comparison between groups revealed no significant difference in terms of BMD and biological marker levels.

Conclusion: The effect of calcium-vitamin D alone on BMD and biologic markers was similar to that of calcium-vitamin D and bisphosphonate combination, in multiple sclerosis patients with osteoporosis. However, prospective, randomized, controlled studies are required on this issue. (Turkish Journal of Osteoporosis 2015;21: 53-7)

Key words: Bisphosphonate, multiple sclerosis, osteoporosis

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

Giriş

Multipl Skleroz (MS) santral sinir sisteminin inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır (1). Günümüzde genç erişkinlerdeki nörolojik dizabilitenin en sık ikinci nedenidir (2). MS tanısıyla izlenen hastalarda osteoporoz riski normal popülasyona oranla artmaktadır (3). Bu hastalarda, osteoporoz patogenezi multifaktöriyel olup, D vitamini eksikliği, sigara, immobilizasyon ve steroid kullanımı suçlanmaktadır (2,4).

MS'li osteoporotik hastaların tedavisinde, MS'e özgü bir rehber olmamakla birlikte, genel yaklaşım, mevcut osteoporoz rehberlerinin kullanılması yönündedir. Bu bağlamda, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarına yer verilmektedir. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar içerisinde, risk faktörlerinin engellenmesi (sigara vb.) ve bazı yaşam stili modifikasyonları sayılabilir. Farmakolojik yaklaşımlar ise, D vitamininin optimize edilmesi, yeterli kalsiyum desteğinin sağlanması, bifosfonat, stronsiyum ranelat ve denosumab gibi ilaçların kullanımınıdır (5,6). MS'li osteoporotik hastalarda, mevcut osteoporoz rehberleri ışığında, bifosfonat tedavisi sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, bifosfonatların bu hasta grubundaki etkinlikleri ile ilgili net kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, MS'li osteoporotik hastalarda, bifosfonat tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Ocak 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde, osteoporoz tanısı ile kalsiyum-vitamin D desteği ya da bu desteğe ek olarak bifosfonat tedavisi başlanan MS hastaları dahil edildi. Yapılan retrospektif değerlendirme sonucunda, osteoporoz dışında metabolik kemik hastalığı ve/veya kemik metastazının eşlik ettiği malign hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle osteoporoz tedavisini yarım bırakmış hastalar, 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların dosyaları incelendikten sonra, yaş (yıl), cinsiyet, boy (cm), kilo (kg), hastalık süresi (yıl), tedavi süresi (yıl), relaps sayısı, kümülatif steroid dozu (gr), Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (GÖDÖ) skoru, tedavi öncesi ve sonrası femur boynu ve lomber vertebrada, dual enerji x-ışını absorpsiyometre (DXA) ile saptanan kemik mineral yoğunlukları (KMY) ve T skorları ile, tedavi öncesi (0. ay) ve sonrası (12. ay) 25(OH)D (ng/mL) ve C-telopeptid (CTX) (ng/mL) değerleri kaydedildi. Ek olarak, çalışmaya alınan hastalara telefon viziti yapılarak, osteoporoz ile ilgili risk faktörleri sorgulandı. Bu sorgulama ve retrospektif incelemeler neticesinde elde edilen veriler ışığında, Dünya Sağlık Örgütü Kırık Riski Aracı (FRAX) kullanılarak, hastaların 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve kalça kırığı olasılıkları hesaplandı.

Verilerine ulaşılabilen hastalar, kullandıkları tedavi tipine göre cinsiyet ve yaş yönünden uyumlu iki gruba ayrıldı. Yalnızca kalsiyum-vitamin D desteği alan hastalar kontrol grubu, kalsiyum-vitamin D desteğine ilaveten bifosfonat kullanan hastalar aktif tedavi grubu olarak değerlendirildi. Çalışmamızdaki primer

sonlanım noktası, lomber vertebra ve femur boynu bazal KMY değerinde ve T skorunda, 12 aylık tedavi sonrasında meydana gelen ortalama değışiklikti. Sekonder sonlanım noktası ise 25(OH)D ve CTX düzeylerinde tedavi sonrası meydana gelen ortalama değışimdi. Grupların kendi içlerinde, tedavi sonunda bu parametrelerdeki değışimin anlamlı olup olmadığı, Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki ortalama değışim miktarının istatistiksel olarak anlamlılığı ise Mann-Whitney U testi kullanılarak test edildi. Analiz sonucunda, 0,05'den küçük p değışerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya inklüzyon kriterlerini karşılayan toplam 29 hasta (20 kadın, 9 erkek) dahil edildi. Bu hastaların 14'ü kontrol grubu, 15'i ise aktif tedavi grubuna aitti. Gruplara ait demografik veriler ve bazal değerler Tablo 1'de özetlenmiştir. İki grubun bazal değerleri karşılaştırıldığında, yaş, vücut kitle indeksi, relaps sayıları, kümülatif steroid dozları, kırık riskleri, GÖDÖ skorları, femur boynu KMY ve T değerleri, 25(OH)D ve CTX düzeyleri açısından gruplar arası fark saptanmamıştır. Ancak, hastalık süresinin aktif tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla, anlamlı olarak daha uzun olduğu; kontrol grubunun ise, lomber vertebral KMY ve T değerlerinin, aktif tedavi grubunun değerlerinden daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Her bir grup ayrı ayrı ele alınıp değerlendirildiğinde, kontrol grubuna ait KMY ve biyokimyasal verilerde tedavi sonrasında, tedavi öncesindeki değerlere göre anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak, aktif tedavi grubunun L1-L4 T skorlarının ve D vitamini düzeylerinin, tedavi sonrasında anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir (sırasıyla, p=0,023 ve p=0,007). Aktif tedavi grubuna ait diğer değışkenlerin, tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Biyokimyasal değışkenlerde ve KMY ile ilişkili verilerde, zaman içinde meydana gelen değışim miktarı (delta) Tablo 3'te özetlenmiştir. Buna göre, her bir değışkenin delta değışerleri, iki grup arasında karşılaştırıldığında, hiçbir değışken için anlamlı fark saptanmamıştır.

Tartışma

Bu çalışmada, MS tanısıyla takip edilen ve KMY'de azalma nedeniyle tedavi başlanan hastalarda, bifosfonatların etkinliği değerlendirilmiştir. Sadece kalsiyum-vitamin D tedavisi alan hastaların kontrol, bu tedaviye ek olarak herhangi bir bifosfonat tedavisi başlanmış olan hastaların aktif tedavi grubu olarak değerlendirildiği çalışmamızda, her iki grubun bazal demografik verileri ve biyokimyasal değerleri birbirine benzerdi. Ancak, aktif tedavi grubunun lomber KMY ve ilişkili T skorları, kontrol grubundan daha düşüktü. Ek olarak, aktif tedavi grubunda, hastalık süresi kontrol grubununkinden daha uzundu. Bu veriler, MS tanısı ile takip edilen hastalarda, uzun hastalık süresinin, KMY'de azalma ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayatollahi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MS hastalarında KMY ile ilişkili faktörler incelenmiş olup, femoral

ve lomber KMY ile hastalık süresi arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (7). Bu durum, hastalık süresi uzadıkça, maruz kalınan MS atak sayısının ve bununla ilişkili olarak kullanılan steroid dozunun artışı ile açıklanabileceği gibi, bu faktörlerden bağımsız olarak, sadece MS ile ilişkili KMY azalışı ile de açıklanabilir (8,9). Nitekim, Moen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, farklı parametrelerin KMY üzerindeki etkilerini ekarte etmek amacıyla, yeni tanı almış MS ve klinik izole sendrom hastalarında KMY değerlendirilmiş ve bu hasta grubunda kontrollere göre KMY'nin anlamlı ölçüde düşük

olduğu tespit edilmiştir (10). Bu veri, MS hastalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, sadece hastalıkla ilişkili osteoporozla rastlanabileceği görüşünü desteklemekte olup, MS ile osteoporozun ortak etyolojik ve patogenetik faktörlere sahip olmaları ile açıklanabilir (10).

Çalışmamızda, MS hastalarının bir kısmı 1 yıl süre ile kalsiyum-vitamin D desteği alırken, bir kısmı ise ek olarak bifosfonat tedavisi almıştır. Yapılan retrospektif değerlendirme neticesinde, KMY değerleri daha düşük olan hastalara aktif tedavi verildiği görülmüştür. Henüz, düşük KMY'ye sahip MS hastalarının

Tablo 1. Hasta gruplarının demografik verileri ve bazal değerleri

| | Kontrol | Aktif Tedavi | p |
|--|--------------------|--------------------|-------|
| Yaş (yıl) ^a | 41,86±10,84 | 46,40±9,23 | 0,238 |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek) ^b | 10 (71,4)/4 (28,6) | 10 (66,7)/5 (33,3) | 0,782 |
| VKİ (kg/m ²) ^a | 25,22±3,39 | 25,11±5,31 | 0,964 |
| Hastalık süresi (yıl) ^a | 6,86±4,35 | 12,53±6,05 | 0,012 |
| Relaps sayısı | 4,69±3,40 | 5,73±3,45 | 0,375 |
| Kümülatif steroid dozu (gr) ^a | 25,93±12,80 | 30,93±16,18 | 0,615 |
| FRAX skoru (%) ^a | | | |
| Majör osteoporotik kırık riski | 9,31±8,62 | 12,50±9,40 | 0,188 |
| Kalça kırık riski | 1,78±3,08 | 4,06±4,52 | 0,083 |
| GÖDÖ skoru ^a | 4,14±1,89 | 4,66±1,98 | 0,511 |
| KMY (gr/cm ²) ^a | | | |
| L1-L4 | 0,899±0,116 | 0,792±0,132 | 0,021 |
| Femur boynu T skoru | 0,736±0,077 | 0,669±0,089 | 0,082 |
| L1-L4 | -1,57±0,99 | -2,53±1,13 | 0,007 |
| Femur boynu | -1,29±0,75 | -1,84±0,79 | 0,173 |
| 25(OH)D (ng/mL) ^a | 11,54±6,31 | 11,75±6,81 | 0,197 |
| CTX (0,01-0,584 ng/mL) ^a | 0,277±0,139 | 0,413±0,292 | 0,685 |

VKİ: Vücut kitle indeksi, GÖDÖ: Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, CTX: C-telopeptid
^a: ortalama (min-maks), ^b: sayı (%)

Tablo 2. Dansitometre değerlerinde ve biyolojik belirteçlerde, tedavi sonrasında meydana gelen değişimin grupların kendi içerisinde karşılaştırılması

| Değişken | Ay | Kontrol | Aktif Tedavi | p _k | p _a |
|---------------------------------------|----|-------------|--------------|----------------|----------------|
| L1-L4 KMY (gr/cm ²) | 0 | 0,899±0,116 | 0,792±0,132 | 0,612 | 0,173 |
| | 12 | 0,898±0,125 | 0,826±0,100 | | |
| Femur boynu KMY (gr/cm ²) | 0 | 0,736±0,077 | 0,669±0,087 | 0,249 | 0,575 |
| | 12 | 0,737±0,092 | 0,690±0,125 | | |
| L1-L4 T skoru | 0 | -1,57±0,99 | -2,53±1,11 | 0,496 | 0,023 |
| | 12 | -1,47±1,19 | -2,20±1,00 | | |
| Femur boynu T skoru | 0 | -1,29±0,75 | -1,84±0,79 | 0,446 | 0,906 |
| | 12 | -1,16±0,66 | -1,81±0,79 | | |
| 25(OH)D (ng/mL) | 0 | 11,54±6,31 | 11,74±6,81 | 0,075 | 0,007 |
| | 12 | 17,27±8,56 | 20,83±8,12 | | |
| CTX (ng/mL) | 0 | 0,277±0,139 | 0,413±0,292 | 0,655 | 0,753 |
| | 12 | 0,262±0,145 | 0,273±0,105 | | |

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, CTX: C-telopeptid, Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir. p_k: Kontrol grubuna ait değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması. p_a: Aktif tedavi grubuna ait değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması

tedavisinde kullanılan rutin bir rehber ya da bu konuda herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ancak, bu tip hastaların tedavisinde çoğunlukla steroid kullanımına bağlı osteoporoz için tasarlanmış tedavi rehberleri yol gösterici olmaktadır (11,12). Bu rehberlere göre, 3 aydan uzun süreli glukokortikoid alan hastalarda kırık riski arttığından dolayı, bu hastalardan halen 5 mg ve üzeri dozlarda glukokortikoid tedavisi almakta olan ya da yine bu dozda tedaviyi en az 3 ay süre ile alması planlanan hastalara osteoporozdan koruyucu tedavi başlanması ve yaşam stili modifikasyonu yapılması önerilmektedir. T skoru ≤ -1 düzeyinde olan hastalarda profilaksi yöntemlerinin, hastaların risk kategorisine göre de aktif tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (11,12). Koruma amacıyla verilen 1000 mg/gün dozundaki kalsiyum karbonatın, tek başına KMY'de artış sağlamadığı gözlenmiştir (13). Primer korumada tek başına kalsiyum karbonat yerine, aktif vitamin D analoglarının (alfa kalsidiol ve kalsitriol) daha etkin olduğu tespit edilmiştir (14). Bu bağlamda, osteoporozdan korunma amacıyla, kronik glukokortikoid kullanıcılarına, 0,25-1,0 µgr/gün dozunda alfa kalsidiol profilaksisi veya kalsiyum-D vitamini kombinasyonu önerilmektedir (12). Çalışmamızda, sadece kalsiyum-D vitamini kombinasyonu alan kontrol grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri karşılaştırıldığında, ne KMY değerlerinde ne de biyolojik belirteçlerde anlamlı farka rastlanmamıştır.

Glukokortikoide bağlı osteoporozda aktif tedavi ajanı olarak bifosfonatlar sıklıkla kullanılmaktadır. Alendronatın 10 mg/gün dozunda 48 hafta süreyle kullanımının, KMY'de artışa neden olduğu, ancak vertebra fraktür riskini azaltmadığı bildirilmiştir (15). Risedronatın ise, glukokortikoid ile ilişkili osteoporozda, 1 yıl boyunca, 5 mg/gün dozunda kullanılmasıyla, vertebra fraktürü insidansını azalttığı tespit edilmiştir (16,17). Bir başka bifosfonat olan zoledronik asitin ise, yılda bir kez 5 mg intravenöz infüzyonunun, risedronat ile kıyaslandığında, hem lomber hem de kalça KMY'sinde daha fazla artış sağladığı, ancak yeni kırık riskinde anlamlı bir düşüşe neden olmadığı saptanmıştır. Pozolojisi bakımından zoledronik asitin hasta uyumunun daha iyi olduğu, gastrointestinal problemler nedeniyle oral bifosfonatları tolere edemeyen hastalarda alternatif bir tedavi olabileceği belirtilmiştir (18,19).

Tarafımızca yapılan çalışmada, hastalar aktif tedavi olarak çeşitli bifosfonatlar (alendronat, risedronat ve zoledronik asit) almıştır. Aktif tedavi grubunun tedavi sonrasındaki verileri bazal değerlerle karşılaştırıldığında, L1-L4 T skorunda ve 25(OH)D seviyelerinde anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir. Ancak, delta değerleri göz önüne alınıp, aktif tedavi grubu ile sadece kalsiyum-vitamin D desteği almakta olan kontrol grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Glukokortikoid ile ilişkili osteoporozda, alfa kalsidiol ve alendronatın etkinliklerinin karşılaştırıldığı STOP-çalışmasında, 18 aylık tedavi sonunda, alendronatın, glukokortikoide bağlı kemik kaybını önlemede, alfa kalsidiolden üstün olduğu tespit edilmiştir (20). STOP-çalışması tamamlandıktan sonra, çalışmaya dahil edilen hastalar 2,7 yıl süre ile takip edilmiştir. Takip sonrasında, hastaların %24'ünde en az bir vertebra fraktürüne rastlanmıştır. Yapılan regresyon analizinde, hastaların STOP-çalışması dahilinde aldıkları medikasyonun (alendronat veya alfa kalsidiol), ileriki dönemde gelişecek fraktürler açısından belirleyici olmadığı, aksine yaş ve kümülatif steroid dozunun belirleyici olduğu tespit edilmiştir (21). İmmünobulböz hastalığa bağlı glukokortikoid başlanan hastalarda yürütülen bir çalışmada ise kalsiyum-vitamin D takviyesi ile alendronatın etkinliği karşılaştırılmıştır. On iki aylık tedavi sonunda hastaların KMY değişimindeki yüzdeler karşılaştırıldığında, alendronat grubunda anlamlı ölçüde KMY artışı olduğu tespit edilmiştir (22).

MS'li osteoporotik hastalarda bifosfonatların etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikle, çalışmanın retrospektif doğası gereği hastalarının bir kısmının verilerine ulaşılamadığından, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı istenilen ölçüde olmamıştır. Hastalar kontrol ve aktif tedavi gruplarına, KMY değerlerinden bağımsız ve randomize bir şekilde dağıtılmamış olup, aksine KMY değerleri düşük olan hastalara bifosfonat tedavisinin başlandığı tespit edilmiştir. Son olarak, aktif tedavi grubundaki hastalara bifosfonatların çeşitli formları başlanmış olduğundan, belli bir bifosfonat tipinin etkinliğinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır.

Sonuç

MS'li osteoporotik hastaların tedavisi konusunda henüz bir rehber bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu konuyu ele alan, prospektif randomize kontrollü çalışmaların yürütülmesine

Tablo 3. Dansitometre değerlerinde ve biyolojik belirteçlerde meydana gelen değişikliğin gruplar arasında karşılaştırılması

| | Kontrol | Aktif Tedavi | p |
|-----------------------------|--------------|--------------|-------|
| Δ KMY (gr/cm ²) | | | |
| L1-L4 | -0,003±0,073 | 0,037±0,097 | 0,266 |
| Femur boynu | 0,023±0,046 | -0,010±0,101 | 0,298 |
| Δ T | | | |
| L1-L4 | 0,11±0,51 | 0,52±0,73 | 0,136 |
| Femur boynu | 0,04±0,94 | 0,02±0,48 | 0,425 |
| Δ 25(OH)D (ng/mL) | 5,13±5,37 | 8,58±11,0 | 0,599 |
| Δ CTX (ng/mL) | -0,066±0,160 | -0,968±0,327 | 0,505 |

KMY: Kemik mineral yoğunluğu, CTX: C-telopeptid, Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir

ihtiyaç vardır ve bu çalışmalar, ileriki dönemde hazırlanacak rehberler için kanıt niteliği taşıyacaktır.

Kaynaklar

1. Gibson JC, Summers GD. Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int* 2011;22:2935-49.
2. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1031-43.
3. Josyula S, Mehta BK, Karmon Y, Teter B, Batista S, Ostroff J, et al. The nervous system's potential role in multiple sclerosis associated bone loss. *J Neurol Sci* 2012;319:8-14.
4. Kampman MT, Eriksen EF, Holmoy T. Multiple sclerosis, a cause of secondary osteoporosis? What is the evidence and what are the clinical implications? *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;191:44-9.
5. Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. Bone health and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:1522-8.
6. Dobson R, Yarnall A, Noyce AJ, Giovannoni G. Bone health in chronic neurological diseases: a focus on multiple sclerosis and parkinsonian syndromes. *Pract Neurol* 2013;13:70-9.
7. Ayatollahi A, Mohajeri-Tehrani MR, Nafissi S. Factors affecting bone mineral density in multiple sclerosis patients. *Iran J Neurol* 2013;12:19-22.
8. Terzi T, Terzi M, Tander B, Cantürk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17:1260-4.
9. Tüzün S, Altıntaş A, Karacan I, Tangürek S, Saip S, Siva A. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroids. *Mult Scler* 2003;9:600-4.
10. Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmoy T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011;77:151-7.
11. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
12. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, Zerbini C, Domiciano DS, Gonçalves H, et al; Committee for Osteoporosis and Bone Metabolic Disorders of the Brazilian Society of Rheumatology; Brazilian Medical Association; Brazilian Association of Physical Medicine and Rehabilitation. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:580-93.
13. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-52.
14. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004;15:589-602.
15. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
16. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
17. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
18. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
19. Rietbrock S, Olson M, van Staa TP. The potential effects on fracture outcomes of improvements in persistence and compliance with bisphosphonates. *QJM* 2009;102:35-42.
20. de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, et al; STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675-84.
21. Hoes JN, Jacobs JW, Hulsmans HM, De Nijs RN, Lems WF, Bruyn GA, et al. High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:354-9.
22. Tee SI, Yosipovitch G, Chan YC, Chua SH, Koh ET, Chan YH, et al. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in immunobullous diseases with alendronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 2012;148:307-14.