

Postmenopozal Osteoporozda Stronsiyum Ranelat ile Raloksifen'in Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerindeki Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Strontium Ranelate and Raloxiphen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis

Figen Yılmaz, Beril Doğu, Tülay Şahin, Füsün Şahin, Banu Kuran

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Postmenopozal osteoporotik kadınlarda bir yıl süreyle kullanılan stronsiyum ranelat (SR) veya raloksifen (R) tedavilerinin kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkilerini karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Postmenopozal osteoporoz tanısı konulan ve bir yıl süreyle SR 2 gr/gün (Grup 1) veya R 60 mg/gün (Grup 2) tedavisi alan kadın hastalar retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar ayrıca kalsiyum 1000 mg/gün, D vitamini 880 IU/gün suplemantasyonu kullanmıştı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında Lunar-DXA ile KMY ölçümü (L2-4, femur boyun ve femur total bölge-rinden) yapıldı. Grupların kendi içlerindeki 1 yıllık KMY ve t değerlerindeki değişimler hesaplandı ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grupta da 22'şer hasta olup gruplar arasında yaş, menarş yaşı, menopoz süresi, kilo, boy, vücut kitle indeksi, başlangıç KMY ve t değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bir yıllık tedavi sonrasında Grup 1'in L2-4 KMY değerinde anlamlı iyileşme saptandı ($p<0,0001$). Aynı grubun t değerlerinde de tedavi sonrasında her üç bölgede anlamlı iyileşme görüldü ($p<0,05$). Grup 2'de bir yıllık tedavi sonrasında KMY ve t değerleri açısından hiçbir bölgede anlamlı iyileşme saptanmadı.

Sonuç: Bir yıllık tedavi sonrasında stronsiyum ranelatın L2-4 KMY değerinde ve L2-4, femur boyun, femur total t değerlerinde anlamlı iyileşme gösterdiği saptanmıştır. Femur boyun ve femur total KMY değerlerinde tedavi öncesine göre artış görülmüş ancak bu anlamlı boyuta ulaşmamıştır. Raloksifen'in ise üç bölgenin KMY ve t değerlerinde anlamlı iyileşmeye yol açmadığı saptanmıştır. Stronsiyum ranelat bir yıllık tedavide, KMY açısından raloksifenden daha etkin bulunmuştur. (*Osteoporoz Dünyasından 2009;15:16-20*)

Anahtar kelimeler: Osteoporoz tedavisi, stronsiyum ranelat, raloksifen

Summary

Aim: To compare the effects of one year- long strontium ranelate (SR) and raloxiphen (R) therapies on bone mineral densities (BMDs) in postmenopausal osteoporotic women.

Material and Methods: Female patients diagnosed as postmenopausal osteoporosis who received SR 2 gr/d (Group 1) or R 60 mg/d (Group 2) were analysed retrospectively.. All the patients also received calcium 1000 mg/d, vitamin D 880 IU/d supplementations. Patients also underwent BMD measurements from L2-4, femoral neck and femur total with Lunar-DXA before and after the treatment. Intragroup changes in yearly BMD and t values were calculated and compared with each other.

Results: Both groups contained 22 patients without any significant inter-group differences between age, menarche age, duration of postmenopausal period, weight, height, body mass indexes, baseline BMDs and t values ($p>0.05$). After a year-long treatment, a significant improvement in BMD of L2-4 in Group 1 was detected ($p<0.0001$). In posttreatment t values of the same group a significant improvement was seen for all three regions examined ($p<0.05$). In Group 1, none of these regions showed significant improvements as for BMD and t values.

Conclusion: After a year-long treatment, strontium ranelate demonstrated significant improvements as for BMDs of L2-4, and t values in L2-4, femoral neck, and femur total. An increase in BMDs of femoral neck and femur total was seen which didn't attain significance. However raloxiphen didn't lead to significant improvement in BMDs and t values of the three regions examined. After a year-long treatment strontium ranelate was found to be more effective than raloxiphen in terms of improvements in BMDs. (*From the World of Osteoporosis 2009;15:16-20*)

Key words: Osteoporosis treatment, raloxiphen, strontium ranelate

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Figen Yılmaz, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 0212 231 22 09/1424 Gsm: +90 0532 300 71 40 E-posta: figenyilmaz@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 27.08.2008 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.11.2008

Osteoporoz Dünyasından Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / World of Osteoporosis, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Giriş

Tüm dünyada ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte insanların ileri yaşta sahip oldukları kronik hastalıklar önem kazanmaya başlamıştır. Dolayısıyla bu hastalıkların tedavi seçenekleri konusundaki araştırmalar gittikçe artmaktadır. Osteoporoz da bu hastalıklardan biridir. Postmenopozal osteoporozun önlem ve tedavisinde amaç; morbidite ve indirek olarak mortaliteye neden olan kırık sıklığının azaltılmasıdır.

Postmenopozal osteoporotik kırıklar sıklıkla 65 yaş üzerinde oluşmakta olup, bu yaşta verilen tedaviler etkili olmaktadır. Bununla birlikte 50 yaş civarında tedavilere başlandığında, kemik kaybı önlenmekte, yavaşlatılmakta veya geriye döndürülmektedir. Bu nedenle bu yaşta osteoporozu olan veya gelişme riski olan hastaların ayrılmaya başlanması uygundur (1).

Günümüzde osteoporoz tedavisinde kullanılan farmasötik ajanların çoğu (bifosfonatlar, hormon replasman tedavisi, selektif östrojen-reseptör modülatörleri (SERM), kalsitonin gibi) kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek etki göstermektedir (2).

Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden raloksifen (R), kemiği östrojen agonisti gibi etkilerken, meme ve uterusu antagonistik etkileri olan selektif östrojen reseptör modülatörüdür (3).

Stronsiyum Ranelat (SR) tedavisi ise postmenopozal kadınlarda çift etki mekanizmasıyla kemik yapımını uyarır ve kemik yıkımını azaltır. İn vitro çalışmalar stronsiyum ranelatın osteoblast hücre replikasyonu ve aktivitesini arttırdığını göstermiştir (4). Ayrıca doza bağlı olarak osteoklast aktivitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir (5,6). Bizim bu çalışmadaki amacımız osteoporoz tedavisinde kullanılan ve farklı mekanizmalara sahip iki ilaç olan SR ve R'in postmenopozal osteoporotik kadınlarda bir yıl süreyle kullanımının kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'ndeki Osteoporoz Polikliniği'nde postmenopozal osteoporoz tanısı konulan ve bir yıl süreyle stronsiyum ranelat (SR) 2 gr/gün (Grup 1) veya raloksifen (R) 60 mg/gün (Grup 2) tedavisi alan kadın hastalar retrospektif olarak incelendi. Daha önce osteoporoz tedavisi almamış olan, sekonder osteoporozu neden olabilecek hastalığı olmayan (diabet, kronik böbrek yetmezliği, hiperparatiroidi gibi), L2-4 ve/veya femur boyun bölgesi T skoru $\leq -2,5$ olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar ayrıca kalsiyum 1000 mg/gün, D vitamini 880 IU/gün suplementasyonu kullanmıştı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında Lunar-DXA ile KMY ölçümü (L2-4, femur boyun ve femur total bölgelerinden) yapıldı. Grupların kendi içlerindeki 1 yıllık KMY ve T

skorlarındaki değişimler hesaplandı ve birbirleriyle karşılaştırıldı. Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra grupların tekrarlayan ölçümlerinde parametrik testler olan eşlendirilmiş t testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi kullanılmıştır. t testi sırasında yaptığımız Levene testi ile, değerlerimizin homojenliği tespit edilmiştir. Bu yüzden parametrik testlerin kullanımı uygun görülmüştür. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Bulgular

Her iki grupta da 22'şer hasta olup gruplar arasında yaş, menarş yaşı, menopoz süresi, kilo, boy, vücut kitle indeksi, başlangıç KMY ve T skorları açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 1). Grup 1'in tedavi öncesi L2-4, femur boyun ve femur total KMY değerleri sırasıyla $0,83 \pm 0,08$, $0,76 \pm 0,11$ ve $0,82 \pm 0,10$ iken, Grup 2'nin aynı ölçümleri yine sırasıyla $0,84 \pm 0,05$, $0,81 \pm 0,08$ ve $0,82 \pm 0,07$ idi. Grup 1'in tedavi öncesi L2-4, femur boyun ve femur total T skorları sırasıyla $-3,04 \pm 0,66$, $-1,71 \pm 0,66$ ve $-1,68 \pm 1,02$ iken Grup 2'nin aynı ölçümleri sırasıyla $-2,88 \pm 0,33$, $-1,36 \pm 0,65$ ve $-1,46 \pm 0,57$ idi. Bir yıllık tedavi sonrasında Grup 1'in KMY değerleri sırasıyla $0,90 \pm 0,11$, $0,79 \pm 0,08$ ve $0,84 \pm 0,10$ 'a ilerledi. Grup 1'in L2-4 KMY değerinde anlamlı iyileşme saptandı ($p < 0,0001$). Grup 1'deki hastaların 1 yıl sonundaki lomber KMY'si %7,07, femur boyun KMY'si %3,84 oranında artış gösterdi (Tablo 2). Aynı grubun T skorları da tedavi sonrasında sırasıyla $-2,49 \pm 0,88$, $-1,54 \pm 0,63$ ve $-1,46 \pm 0,92$ 'e geriledi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	SR Grubu (n=22)	Rlx Grubu (n=22)	p
Yaş (yıl)	58,59±9,31	56,82±5,73	0,451
Menopoz Yaşı (yıl)	42,45±5,33	44,68±6,54	0,223
Menopoz Süresi (yıl)	15,5±8,96	11,95±8,47	0,185
Menarş yaşı	13,27±1,83	13,41±1,59	0,793
Kilo (kg)	65,73±10,06	67,45±10,39	0,578
Boy (cm)	155,45±7,77	154,77±5,41	0,737
VKİ (kg/m ²)	27,07±3,01	28,18±4,23	0,323

SR: Stronsiyum Ranelat, Rlx: Raloksifen, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 2. Grupların % değişimleri

Düzelme %	SR Grubu (n=22)	Rlx Grubu (n=22)	p
L2-4 KMY	7,07±6,53	-0,18±11,66	0,007
Femur boyun KMY	3,84±11,3	-1,62±8,3	0,275
Total KMY	1,62±4,67	1,58±5,33	0,846

SR: Stronsiyum Ranelat, Rlx: Raloksifen, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Grup 1'in T skorlarında her üç bölgede de anlamlı iyileşme görüldü ($p < 0,05$). Grup 2'nin tedavi sonrası KMY değerleri ise sırasıyla $0,85 \pm 0,09$, $0,80 \pm 0,07$ ve $0,84 \pm 0,08$ oldu. Aynı grubun T skorları da yine sırasıyla $-2,77 \pm 0,61$, $-1,48 \pm 0,59$ ve $-1,32 \pm 0,70$ şeklindeydi (Tablo 3). Grup 2'de bir yıllık tedavi sonrasında KMY ve T skorları açısından L2-4 ve femur total bölgelerinde minimal düzelme görüldü de bu düzelme anlamlılığa ulaşmamıştır.

Tartışma

Osteoporoz tedavisinin primer amacı kemik gücünü arttırmak ve böylece kırık riskini azaltmaktır. Osteoporoz ilaçlarının etkinliği, daha çok kırık oluşumunu azaltma gücüne bağlıdır. Bir osteoporoz ilacı, olası kırık insidansını ne kadar azaltırsa o kadar etkindir. Ancak kırığın, yalnız azalmış KMY veya mikromimari yapıdaki bozukluk ile ilgili olmayıp aynı zamanda düşmeler, balans kaybı ve kas güçsüzlüğü ile de ilgili olabileceği unutulmamalıdır (7). Ayrıca kırık insidansının araştırılacağı çalışmalar için de çok fazla hasta sayısının gerekli olduğu bir gerçektir. Alendronat, risedronat, raloksifen ve kalsitonin ile 3-5 yıl süren tedaviyi takiben %30-50 arasında kırık azalması bildiren çalışmalarda, bu ajanlardan daha fazla spinal KMY artışına neden olanların en fazla kırık azalması sağladığı ortaya çıkmıştır (8). Ayrıca postmenopozal kadınlarda vertebral ve vertebra dışı kırıklar ile KMY arasındaki ters ilişki gösterilmiştir. Liberman, vertebra KMY'daki her bir standart deviasyon azalma için yeni vertebral kırık riskinin yaklaşık 2 kat arttığını be-

lirtmiştir (9). Bu yüzden biz de çalışmamızda, denek sayımızın az olması nedeniyle kırık araştırması yapamamızla birlikte farklı etki mekanizmalarına sahip iki farklı osteoporoz ilacının KMY'na etkisini araştırmak istedik.

SR'ın kemik formasyonunda artış ve rezorbsiyonunda azalmayı birlikte gerçekleştirmesi uygun kemik formasyonu için gereken kemik döngüsünü sağlamaktadır. Bu yegane model kemik gücü ve bileşenlerinde pozitif etkilere öncülük eder ve SR'ın klinik etkisini açıklar (10). SR'ın kemik formasyonuna etkileri SR'ın geliştirdiği pre-osteoblastik hücre replikasyonu ile onaylanmıştır. Osteoprogenitör hücre ve kollajenin replikasyonunun SR tarafından stimülasyonu yanında osteoblastlarda nonkollajenik protein sentezi SR'ın kemik oluşturucu ajan olarak kategorize edilmesine geçerli bir kanıt sağlamaktadır (11). Kemik yıkımını inhibe edici etkisini de doza bağlı olarak, direk ve/veya matriks aracılığıyla osteoklast aktivasyonunun ve osteoklast differansiyasyonunun inhibisyonu ile yapmaktadır (12). SR ile yapılan iki adet faz 3 çalışmasında (SOTI ve TROPOS), 2 gr/gün dozunda verilen SR'ın 3 yıl kullanılmasıyla vertebral ve nonvertebral kırığın relative riskinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. SOTI çalışmasında (50 yaş üzeri ort. yaş 69 olan postmenopozal kadınlarda) 2 gr/gün SR verilmiş, 3 yıl sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında lomber KMY'de %14,4, femur boynu KMY' de %8,6 oranında artış olduğu, başlangıç KMY değerlerine göre bu artışın sırasıyla %12,7 ve %7,2 olduğu belirtilmiştir (10). TROPOS çalışmasında 74 yaş üzerindeki postmenopozal ka-

Tablo 3. Grupların tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları

		SR Grubu (n=22)	Rlx Grubu (n=22)	p
L2-4 KMY	Tedavi Öncesi	0,83±0,08	0,84±0,05	0,747
	Tedavi Sonrası	0,90±0,11	0,85±0,09	0,08
	p	0,0001	0,673	
L2-4 t	Tedavi Öncesi	-3,04±0,66	-2,88±0,33	0,32
	Tedavi Sonrası	-2,49±0,88	-2,77±0,61	0,216
	p	0,0001	0,375	
Femur boyun KMY	Tedavi Öncesi	0,76±0,11	0,81±0,08	0,102
	Tedavi Sonrası	0,79±0,08	0,80±0,07	0,713
	p	0,101	0,423	
Femur boyun t	Tedavi Öncesi	-1,71±0,66	-1,36±0,65	0,089
	Tedavi Sonrası	-1,54±0,63	-1,48±0,59	0,731
	p	0,050	0,326	
Femur Total KMY	Tedavi Öncesi	0,82±0,10	0,82±0,07	0,89
	Tedavi Sonrası	0,84±0,10	0,84±0,08	0,91
	p	0,079	0,107	
Femur Total t	Tedavi Öncesi	-1,68±1,02	-1,46±0,57	0,38
	Tedavi Sonrası	-1,46±0,92	-1,32±0,70	0,57
	p	0,014	0,093	

SR: Stronsiyum Ranelat, Rlx: Raloksifen, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

dınlara 2 gr/gün SR verilmiş, 3. yıl sonunda başlangıca göre femur boynu KMY'de % 5,7, total kalça KMY'de %7,1 oranında artış saptanmıştır (13). O'Donnell ve arkadaşları, SR'in postmenopozal osteoporotik kadınlarda vertebral fraktür azaltılması ve KMY artışında etkinliği konusunda gümüş düzeyde kanıtlar elde edildiğini belirtmiştir (14). Bizim çalışmamızda denek sayımızın azlığı nedeniyle kırık irdelemesi yapmadık. KMY'deki değişiklikler irdelendiğinde SR verdiğimiz hasta grubunda özellikle lomber bölge KMY'sinde anlamlı düzelme saptandı. Bu gruptaki hastaların T skorları da hem lomber hem de femur bölgesinde anlamlı düzelme gösterdi.

Raloksifen ile yapılan çalışmalarda ise farklı farklı sonuçlar karşımıza çıkabilmektedir. Postmenopozal 34 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada 12 aylık R tedavisi sonrasında hem lomber hem de femur KMY' sinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (15). Yine Raloksifen ile yapılan bazı çalışmalarda Raloksifen'in vertebral kırık riskini azalttığı da gösterilmiştir (16,17). Ancak bir başka çalışmada Raloksifenin, diğer osteoporoz tedavi seçeneklerine göre KMY üzerinde daha az etkili olduğu, vertebral kırıklarında ise etkili olmadığı belirtilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da raloksifen grubunda KMY değerleri lomber ve femur total bölgelerinde minimal artmış, ancak bu artış anlamlılığa ulaşmamıştır. Dolayısıyla bir yıllık raloksifen kullanımında, stronsiyum ranelat tedavisine göre KMY artışı daha az olmuştur. Ancak kırık irdelemesi yapmadığımız için, kırık önlemede ne kadar etkin olduğu çalışmamızda tespit edilememiştir.

Günümüzde kalsitonin ve raloksifenin kalça ve diğer nonvertebral kırık riskini anlamlı olarak azaltmadığı, stronsiyum ranelatın kemik yapımını uyarıcı, yıkımını azaltıcı etki gösterip, postmenopozal osteoporotik kadınlarda vertebral ve nonvertebral kırıkları orta derecede azalttığı kabul edilmektedir (19). Bununla birlikte Delmas ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada, raloksifenin 2 yıllık tedavi sonrasında kalça ve lomber KMY'de anlamlı düzelme olduğu belirtilmiştir (20). Yine Ettinger ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü bir çalışmada da 3 yıllık Raloksifen tedavisinin lomber ve kalça KMY'sini sırasıyla %2,6 ve %2,1 arttırdığı saptanmıştır (21).

Bizim çalışmamızın; retrospektif olması, sadece bir yıllık tedavi süresini kapsaması ve kırık irdelemesini içermemesi gibi eksiklikleri vardır. Çalışmamızda, postmenopozal osteoporotik kadınların stronsiyum ranelat veya raloksifenle 1 yıllık tedavi sonrasında lomber ve femur KMY değerlerinin nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Stronsiyum ranelat'ın lomber KMY değerlerini 1 yıl sonunda anlamlı arttırdığı, femur boyun KMY değerlerinde artış yapmakla birlikte bunun anlamlılığa ulaşmadığı, raloksifenin ise lomber ve femur total KMY değerlerini arttırmakla birlikte bunun anlamlılığa ulaş-

madığı, femur boyun KMY değerini arttırmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlarla postmenopozal dönemde düşmemiz gerekenin sadece kemik rezorbsiyonunu önlemek veya durdurmak olmaması gerektiği, yapılabiliyorsa kemik rezorbsiyonunu önlerken aynı zamanda kemik formasyonunu da uyarmayı ihmal etmememiz gerektiği sonucuna varabiliriz. Daha uzun dönemdeki etkileri içinse uzun süreli çalışmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

Sonuç olarak stronsiyum ranelatın raloksifene göre bir yıllık tedavi süresinde lomber KMY'de daha belirgin ve anlamlı artış yaptığını söyleyebiliriz. Ancak etkinliğinin daha iyi belirlenebilmesi için; kırık irdelemesinin yapıldığı, daha uzun takip süreli, prospektif çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Kaynaklar

1. Simin Hepgüler. Medikal Tedaviler. Yeşim Gökçe Kutsal (ed) Osteoporoz Cep Kitabı. Güneş Kitabevi, Ankara 2005;159-80.
2. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BH. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 1996;11:150-9.
3. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-97.
4. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18:517-23.
5. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;16:11-7.
6. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2003;18:1082-7.
7. Bonjour JP, Amman P, Rizzoli R. Importance of preclinical studies in the development of drugs for treatment of osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. *Osteoporos Int* 1999;9:379-93.
8. Faulkner KG. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk. *J Bone Miner Res* 2000;15:183-7.
9. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal women. (The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
10. Meunier PJ, Roux C, Seman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, 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.
11. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:89-101.
12. Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L. Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:30-4.

13. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
14. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis.
15. Song EK, Yeom JH, Shin HT, Kim SH, Shin WG, Oh JM. Effectiveness of raloxifene on bone mineral density and serum lipid levels in post-menopausal women with low BMD after discontinuation of hormone replacement therapy. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:421-7.
16. Nakamura T, Liu JL, Morii H, Huang QR, Zhu HM, Qu Y, et al. Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2006;24:414-8.
17. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2006;17:313-6. Epub 2005 Oct 11.
18. Cranney A, Adachi JD. Benefit-risk assessment of raloxifene in postmenopausal osteoporosis. *Drug Saf* 2005;28:721-30.
19. Yodfat Y. What's new in postmenopausal osteoporosis. *Harefuah*. 2007;146:134-9.
20. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
21. 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;18:637-45.