

Kronik Hastalıklarda Kullanılan İlaçlarla İndüklenen Sekonder Osteoporoz ve Tedavi Edici Yaklaşımlar

Secondary Osteoporosis Induced by Medications Used for Treatment of Chronic Diseases and Treatment Approaches: Review

Aydan ÇAĞLAYAN,^a
Belma KOÇER-GÜMÜŞEL,^a
Nurşen BAŞARAN^a

^aFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.04.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Aydan ÇAĞLAYAN
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
aydanc@hacettepe.edu.tr

ÖZET Osteoporoz, morbiditesi yüksek, metabolik ve progresif bir kemik hastalığıdır. Yaygın görülmesi, iş-gücü kaybına neden olması, tedavisinin pahalı olması ve uzun sürmesi ile de önemli bir halk sağlığı problemi-dir. Oluşum nedeni esas alındığında primer ve sekonder osteoporoz olarak iki alt grupta değerlendirilmektedir. Sekonder osteoporoz, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, over agenezi, glukokortikoid fazlalığı gibi endokrin hastalıklar ve primer biliyer siroz, kronik obstrüktif sarılık, iltihabi barsak hastalıkları gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Multipl miyelom, sistemik mastositoz, romatoid artrit, Marfan sendromu gibi çeşitli kemik iliği ve bağ dokusu hastalıkları ile lenfoproliferatif ve miyeloproliferatif malign hastalıklar ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar, iskelet sistemi üzerinde olumsuz etkiler göstererek osteoporozu neden olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan heparin, oral antikoagülanlar ve kıvrım diüretiklerinin kemik yapım yıkım döngüsünde etkili olabilecekleri bildirilmektedir. Ayrıca, doz ve zaman bağımlı olarak osteoporozu neden olabilecekleri ileri sürülmektedir. Santral sinir sistemi üzerine etkili bazı psikotropik ve antikonvülsif ilaçların da, düşme ve kırıklara eğilimi olan ileri yaştaki özellikle zayıf bireylerde kullanımı klinik açıdan önem kazanmıştır. Kemik rezorpsiyonunu belirgin düzeyde artırıcı etkilerinden dolayı kalsinörin inhibitörleri ve antiretroviral tedavi de osteoporoz gelişim riski yönünden araştırılmıştır. Gastrointestinal hastalıklarda kullanılan proton pompası inhibitörleri ise iskelet sistemi üzerindeki zıt etkileri ile yakın zamanda dikkatleri çekmiştir. Dolayısıyla bu ilaçlarla tedavi gören hastalar, kemik sağlığı üzerinde görülebilecek olası olumsuz etkiler yönünden mutlaka bilgilendirilmelidir. Diğer taraftan özellikle kişide osteoporoz riski mevcutsa, belirli aralıklarla kemik sağlığının takibi yapılmalı ve gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz; kardiyovasküler ajanlar; santral sinir sistemi ajanları; anti-retroviral ajanlar; proton pompası inhibitörleri

ABSTRACT Osteoporosis is a metabolic and progressive skeletal disorder with its high morbidity. It becomes a major public health problem with its endemic nature, causative role on labour loss, long and high cost treatment. Based on its etiology, osteoporosis is classified as either primary or secondary. Secondary osteoporosis is associated with endocrine disorders such as hyperthyroidism, hyperparathyroidism, ovarian agenesis, hyperglucocorticoidism, and gastrointestinal diseases such as primary biliary cirrhosis, chronic obstructive jaundice, inflammatory intestinal diseases. Various bone marrow and connective tissue disorders such as multiple myeloma, systemic mastocytosis, rheumatoid arthritis and Marfan's syndrome or lymphoproliferative and myeloproliferative malignant diseases are also associated with secondary osteoporosis. Various drugs commonly used in the treatment of these diseases may cause osteoporosis due to their side effects on skeletal system. Cardiovascular drugs such as heparin, oral anticoagulants and loop diuretics may affect the bone resorption and may cause osteoporosis in a dose- and time-dependent manner. Some psychotropic and anticonvulsant drugs with central nervous system effects have clinical relevance due to their usage in the elderly and individuals who have a propensity to fall and fractures. Calcineurin inhibitors and antiretroviral drugs have also been searched in terms of osteoporosis development risk with their significant increasing effect on bone resorption. Additionally there is growing interest on proton pump inhibitors used in gastrointestinal diseases with their possible side effects on skeletal system. Therefore patients treated with these drugs should be informed about possible side effects on bone health. Adequate monitoring of bone health and preventive approaches are also recommended to individuals with particularly greater risk for osteoporosis.

Key Words: Osteoporosis; cardiovascular agents; central nervous system agents; anti-retroviral agents; proton pump inhibitors

Osteoporoz, kemik kırılabilirliği ve kırık oluşumu riskinde artış ile karakterize metabolik, progresif bir iskelet sistemi rahatsızlığıdır ve kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Genellikle kalça, vertebra ve distal radius kırıklarına neden olmaktadır. Osteoporozla yakalanma olasılığında, doruk kemik kitlesi ile kemik kaybı oranı ve süresi etkilidir. Doruk kemik kitlesi, başta kalıtım olmak üzere, cinsiyet, hormonlar, diyet ve birçok mekanik etmen tarafından belirlenir.¹⁻¹¹

Osteoporozun temelinde genetik ve kazanılmış risk etmenleri rol oynamakta olup, oluşum nedeni esas alındığında bu hastalık, primer ve sekonder osteoporoz olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Primer osteoporoz, idiyoPATİK, postmenopozal (Tip 1) ve senil (Tip 2); olarak üç alt grupta sınıflandırılmaktadır. Sekonder osteoporozun oluşumunda ise farklı hastalıkların rol oynayabileceği düşünülmektedir: Glukokortikoid fazlalığı, hipertiroidizm gibi endokrin hastalıklar; primer biliyer siroz, kronik obstrüktif sarılık gibi gastrointestinal hastalıklar, multipl miyelom, sistemik mastositoz gibi kemik iliği hastalıkları, romatoid artrit, anki-lozan spondilit gibi bağ dokusu hastalıkları ve lenfoproliferatif ya da miyeloproliferatif malign hastalıklar. Beslenme bozukluğu ve hareketsiz yaşamın iskelet sistemi üzerindeki olumsuz etkileri sonucu da sekonder osteoporoz ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, ailede osteoporotik kırık hikâyesinin mevcut olması, düşük doruk kemik kitlesine sahip olma, düşük vücut ağırlığı, ileri yaş (>50), cinsiyet (kadın), beyaz ırktan (beyaz ten, açık renk göz, solgun deri) olma, erken/cerrahi menopoZ, geç menarş, nulliparite, aşırı egzersize bağlı amenore gibi diğer risk etmenleri de osteoporozda önemlidir.^{1,12-16}

İlaçların neden olduğu sekonder osteoporoz hakkında bilinenler sınırlıdır. Koruyucu önlemler çoğu zaman bireyler tarafından alınmamaktadır. Kemik sağlığı üzerine yan etkileri olduğu bilinen ilaçları kullananlarda, özellikle de osteoporoz riski mevcutsa, belirli aralıklarla kemik sağlığının takibi yapılmalı ve gerekli terapötik önlemler mutlaka alınmalıdır.^{1,3,14,16}

Bu derlemede, kardiyovasküler hastalıklar ve gastrointestinal sistem hastalıklarında sıklıkla kullanılan ilaçlar, psikotrop ve antikonvülsif ilaçlar ve immün sistemi hedef alan ilaçların sekonder osteoporoz gelişim riski ile olası ilişkisi değerlendirilmiştir.

KALP-DAMAR SİSTEMİ İLAÇLARI

Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ilaçlar, kemik metabolizması üzerinde gösterdikleri etkilere göre; statinler, β -blokerler, tiazidler ve nitratlar gibi kemik üzerine yararlı etkileri olduğu düşünülen ilaçlar ve kıvrım diüretikleri, varfarin gibi zararlı etkileri olduğu düşünülen ilaçlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bunların dışında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, digoksin ve amiodaron gibi kırık riski üzerine etkisi olabileceği düşünülen ilaçlar da mevcuttur. Ancak, yeterli randomize kontrollü çalışma mevcut olmadığından dolayı kemik sağlığını güçlendirdiği düşünülen çoğu kardiyovasküler ilaç kırık riskine karşı koruyucu olarak nitelendirilip reçete edilememektedir.¹⁷⁻⁶⁸

STATİNLER

Statinlerin kadın ve erkeklerde kullanımı, kırık riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Kemik metabolizmasındaki etki mekanizmasının, mevalonat yolağı üzerinden osteoklast inhibisyonu olduğu düşünülmekte olup, in vitro çalışmalarda osteoblast farklılaşmasını ve kemik oluşumunu artırdıkları da gösterilmiştir.¹⁸⁻²¹ Randomize kontrollü çalışmalarda, simvastatinin osteopenik postmenopozal kadınlarda, 18 aylık kullanımı sonrasında, plaseboya kıyasla, distal radius kemik birim hacmindeki mineral yoğunluğu (KMY)'nda belirgin artış, ayrıca kemik oluşum göstergelerinden biri olan Tip I kolajen N-terminal propeptid (PINP) düzeyinde artış ve kemik rezorpsiyon göstergelerinden biri olan Tip I kolajen çapraz bağlı C-terminal telopeptid (CTX-1) düzeyinde azalma olduğu rapor edilmiştir.²² Bir diğer çalışmada ise, 12 aylık ilaç kullanımı sonrası, kalça ve omurga KMY'lerinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken, distal radius KMY'sinde artış olduğu bildirilmiştir.²³ Ayrıca, çeşitli araştırmalardan elde edilen veriler, kemik üzerine yararlı

etkilerin, suda çözünür statinler (pravastatin) ile değil de yağda çözünür statinler (simvastatin, lovastatin, fluvastatin, atorvastatin) ile görülebileceğini vurgulamaktadır.^{18,21} Ancak, statinlerin osteoporoz tedavisinde kullanımını öngörecek yeterli kanıt henüz mevcut değildir.

BETA-ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKERLERİ

Kemik remodellermesinin kısmen sempatik sinir sistemi kontrolü altında olabileceğine dair deneysel bulgular mevcuttur. Beta-blokerlerin etki mekanizmasının osteoblast fonksiyonunun sempatik inhibisyonunun korunması üzerinden olduğu düşünülmektedir. Beta-blokerlerin osteoporoz tedavisinde kullanımını öngörecek yeterli kanıt henüz mevcut değildir.^{18,24,25}

TIYAZİD DİÜRETİKLERİ

Tiyazid diüretikleri, kan basıncının kontrolü ve renal kalsiyum itrahının azaltılması amacıyla yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçların, sodyum reabsorpsiyonunu azaltıcı ve renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı etkileri sonucu kalsiyum dengesini olumlu yöne çevirerek KMY üzerinde olumlu etkilere sahip olabilecekleri düşünülmektedir.^{17,18,26} Erkek ve kadınlarda kırık riskinin azalması yönünde koruyucu etkisinin olduğu, bu etkinin genellikle uzun dönem kullanımı ile belirgin hale geldiği, etkinin ilacın kullanımının kesilmesiyle ortadan kalktığı bildirilmektedir.²⁷⁻³⁰ Ayrıca, tiyazid kullanan bireylerin kullanmayanlara kıyasla daha yüksek KMY'ye sahip olduklarına dair çalışmalar çoğunluktadır.^{31,32} Bununla birlikte, tiyazidlerin osteoporozda gerek koruyucu ve gerekse tedavi amaçlı kullanımını öngören çalışmalar mevcut olsa da bu konuda henüz yeterli sayıda çalışma mevcut değildir.^{18,33,34}

NİTRATLAR

Nitrik oksitin kemik hücreleri üzerindeki etkisi bifaziktir: Düşük konsantrasyonlarda salımının inflamatuvar sitokinle indüklenmiş kemik rezorpsiyonuna muhtemelen aracılık ettiği; yüksek konsantrasyonlarda ise osteoklastojenez ve osteoklast aktivitesini inhibe ettiği, ayrıca erken osteoklast progenitörlerinin apoptozunu indükleyebileceği ileri sürülmektedir.^{18,35,36} Nitrik oksit sinyalizasyonunun osteo-

blast olgunlaşmasında ve osteoblastlar üzerinde östrojenin etki göstermesinde önemli olabileceği vurgulanmıştır. Hayvan modellerinde, östrojen eksikliği ve aşırı glukokortikoid düzeylerinin görüldüğü durumlarda, organik nitratların, kemik kaybına karşı koruyucu oldukları gösterilmiştir. Epidemiyolojik ve randomize çalışmalardan kırık riskine karşı koruyuculuğuna ilişkin henüz net veriler elde edilememiş olsa da nitratlar, osteoporoz tedavisinde gelecek için umut vadeden ve pahalı olmayan bir tedavi olarak düşünülmektedir.^{18,36-40}

HEPARİN

Antikoagülan tedavi, çok çeşitli koşullarda [hamilelik, lohusalık gibi durumlarda, arteriyel ve venöz tromboembolizm (VTE) profilaksisinde/tedavisinde, birinci trimester düşüklerinin, tekrarlayan düşüklerin ve trombofilisi olan kadınların plasental disfonksiyonunun önlenmesinde, kalıtsal ya da kazanılmış trombofili kaynaklı trombotik riskte, mekanik kalp kapağı protezlerinde vb.] endikedir. Ayrıca VTE'li kanser hastalarında oral vitamin K antagonistleri ile aşırı kanama riski, allerji, rezistans gibi durumlar görülmekte ve hastaların bu ilaçlara karşı uyunc sorunu varsa düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) tercih edilmektedir. Uzun dönem DMAH kullanımının bu hastalarda anti-tümörejenik etkileri olduğu da bildirilmiştir.^{41,42}

Heparinle indüklenmiş osteoporoz (HIO), uzun dönem (>3 ay) heparin ya da DMAH kullanımı ile ilişkilendirilmiş bir komplikasyondur. Hamilelik, uzun dönem DMAH tedavisinin önerildiği durumlardan biridir. HIO mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte in vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen veriler heparinin in vitro osteoblast farklılaşması ve fonksiyonunu dolayısıyla da osteoblastik kemik oluşumunu engellediği, in vivo kemik oluşumunu azaltarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı, DMAH'nın ise osteogenezi engellediğini göstermiştir. Uzun dönem heparin kullanımı doza- ve zamana-bağımlı olarak osteoporozu neden olmaktadır.⁴³⁻⁴⁶ Sıçanlardaki histomorfometrik veriler, heparinin kemik yapım hızını azaltıp kemik rezorpsiyon hızını artırarak trabeküler kemik hacmini düşürdüğünü göstermiştir.⁴⁷ Bununla birlikte

heparinin osteoblastlar üzerindeki etkisinin bifazik doza-bağımlı olduğu ileri sürülmüş ve yüksek dozlarda osteoblast fonksiyonunu engellerken, düşük dozlarda uyardığı rapor edilmiştir. Ayrıca, dolaylı yoldan kalsiyum iyonlarına yüksek afinitesi sebebiyle kalsifikasyonu engelleyebileceği de düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda heparinin kalsiyumu bağlayarak şelatör etki gösterdiği bildirilmiştir. Düşük kalsiyum düzeyi, parathormonu uyarmakta ve bu duruma bağlı olarak osteoklastik aktivite ve kemik demineralizasyonu artabilmektedir.⁴³ Özetle, uzun dönem heparin kullanımının patogenezi tam olarak bilinmese de osteoporoz riski ile kesin olarak ilişkilendirilmektedir. DMAH'nin kemik üzerindeki olumsuz etkileri, fraksiyonize edilmemiş heparine nazaran daha önemsiz olup DMAH tedavisine ilişkin kırık riski daha düşük bulunmuştur.^{43,48,49} Dahlman ve ark., ortalama 25 hafta süreyle 19000 IU/gün heparin dozu alan doğum sonrası (postpartum) dönemdeki kadınların %2,2'sinde kırıkların geliştiğini rapor etmişlerdir.⁴⁴ Barbour ve ark. ise heparin alan hamile kadınların üçte birinde proksimal femur KMY'sinin en az %10 düştüğünü, bu etkinin doz-cevap ilişkisi kurulamasa da doğumdan sonra altı ay boyunca devam ettiğini rapor etmişlerdir.⁴⁵ Hamile kadınlarda heparin kullananların 1/3'ünde KMY'de azalma ve %2,2-3,6'sında kemik kırıkları görülmüştür.^{50,51} Hamile olmayan kadınlarda ise, kırık riski çok daha yüksek olmakla birlikte, heparin başlanmasından üç-altı ay sonra, hastaların %15'inde vertebral kırıklar gözlenmiştir. Frajil kırıklar düşük ağırlıklı heparin kullanan hastalarda daha nadir görülmüştür.⁵² Diğer bir çalışmada ise profilaktik dozlarda fraksiyonize edilmemiş heparin ya da DMAH tedavisi gören hamilelerde kalsiyum takviyesi ile proksimal femur KMY'sinde belirgin değişiklikler gözlenmediği bildirilmiştir. Bu grup hastalarda kalsiyum takviyesi önerilmektedir, ancak tek başına kullanımında uygun doz ve sürenin belirlenmesi; D vitamini ile birlikte kullanımında ise ortaya çıkabilecek olası etkilerinin öngörülmesi konularında ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hamilelikte DMAH alan hastalarda osteoporoz gelişim riskinin gerçek insidansını değerlendirmek çok zordur. Çünkü yeterli veri olmasa da 10 haftalık erken dönem gebelikte

bile kemik rezorpsiyonunun arttığı kabul edilmekte ve ayrıca sağlıklı gebeliklerde lomber spine KMY'sinde azalma olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.⁵³⁻⁵⁵ Dolayısı ile netlik kazanmamış bir başka araştırma konusu ise, DMAH ile indüklenmiş osteoporozun hamileliğe ilişkin kemik kaybını ve hamileliğe ilişkin osteoporozu şiddetlendirip şiddetlendirmedeği ve DMAH ile oluşan riskin doz, süre ve DMAH tipine göre değişip değişmediğidir. Bu şekilde indüklenmiş osteoporozun gerçek riskinin değerlendirmesinde, ileri klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İn vitro çalışmalar, osteoblastlar üzerinde genelde olumsuz etkilere ve kemik kaybına neden olmaması sebebiyle "fondaparinux" isimli yeni geliştirilen antikoagülanın, osteoporotik hastalarda heparin kullanımına alternatif olarak ya da HIO'dan sakınmak amacı ile kullanılabileceğini bildirmiştir.^{46,56,57}

ORAL ANTIKOAGÜLANLAR

Oral antikoagülanlar, yaşlı bireylerde, derin ven trombozunun önlenmesinde ya da tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. K Vitamini, kemik metabolizması üzerine etkili bir moleküldür. Oral antikoagülanlar ise, K vitamini antagonisti olup, gama-karboksi glutamat (GIa) oluşumu ile etkileşir ve sonuçta ekstraselüler matrikste osteokalsin birikimini inhibe edebilir. Dolayısıyla bu gruptaki ilaçların osteoporoz riskini artırabilecekleri düşünülmektedir. Bu gibi olumsuz etkilerine rağmen antikoagülanların kemik metabolizması üzerindeki etkileri çelişkili olup, osteoporoz ve kemik kırıklarına neden olduklarına dair yeterli veri mevcut değildir.^{3,58-61} Osteokalsin, osteoblastlar tarafından üretilen ve kemik matriksinde kalsiyum bağlayan bir proteindir. Ostokalsinin kalsiyum bağlayabilmesi için γ -karboksilasyona uğraması gerekmektedir ve bu işlem K vitaminine bağımlıdır. Varfarin, bir K vitamini antagonisti olup, koagülasyon yolağındaki faktörlerin glutamik asit bölgelerinde γ -karboksilasyonu inhibe etmektedir. Osteokalsinin ve matriks GIa proteini (MGP)'nin benzer karboksilasyon işlemine uğradıkları esas alınır, varfarinin K vitamini bağımlı bu proteinleri inhibe etmesiyle kemik oluşumu bozulabilmektedir. Bununla birlikte doğum öncesi, rahim içinde varfarine maruziyetin

MGP ile etkileşim sonucu normal kırıkta olduğu gibi olgunlaşmasını etkileyebileceği ve varfarine maruz kalmış çocuklarda düşük kemik yoğunluğuna rastlandığı bildirilmiştir. Varfarinle tedavi gören hastaların dolaşımındaki karboksillenmemiş osteokalsin miktarının karboksile olan miktarına oranı yüksek bulunmuş, ancak bu durum kırık riski ile net olarak ilişkilendirilememiş ve proteinlerin dolaşımdaki miktarlarının kemik dokudaki düzeylerini tam yansıtmadığı sonucuna varılmıştır.^{14,18,62} Erişkin hastalarda uzun dönem varfarin kullanımının osteoporotik kırıklar ve düşük kemik yoğunluğu ile ilişkilendirildiği çeşitli in vivo çalışmalar mevcuttur.^{46,62,63} Atrial fibrilasyonlu uzun dönem varfarin tedavisi görmüş erkeklerde de osteoporotik kırıklarda nispi %60'lık bir risk artışı olduğu rapor edilmiştir.⁶⁴ Caraballo ve ark., 1999 yılında yaptıkları retrospektif kohort çalışmada, kadınlarda oral antikoagülanların uzun dönem kullanılması ile omurga ve kaburga kırıklarında belirgin artış olduğunu göstermiştir.⁶⁰

KIVRIM DİÜRETİKLERİ

Başlıca konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan bu ilaçlar, henle kulpunun çıkan kolunda klor ve sodyum reabsorpsiyonunu inhibe etmekte, ayrıca magnezyum ve kalsiyum reabsorpsiyonunu da azaltarak böbreklerden atılmalarını artırmaktadır. Bununla birlikte kıvrım diüretikleri kullanımının, kemik rezorpsiyonunu artırdığına ve kemik sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin olabileceğine dair görüşler mevcuttur.^{18,65} Kemik yapım yıkım döngüsünde önemli etkilere sahip olan bu ilaçların kullanımı, fragil kırıkların oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Uzun dönem tedavi gören erkekler ve postmenopozal kadınlarda, KMY'de azalma ve özellikle vertebral olmayan kırıklar başta olmak üzere genel kırık riskinde artış görülebilmektedir.^{3,17,18,65,66} Prospektif çalışmalar, yaşlı erkek ve kadınlarda kalça kemik kaybının bu ilaçları kullanmayanlara kıyasla artmış (%0,5-2/yıl) olduğunu göstermektedir.^{67,68}

DİĞER İLAÇLAR

Geniş popülasyon çalışmalarında, ADE inhibitörleri ve digoksin, düşük kırık riski ile ilişkilendiril-

irken, amiodaron yüksek kırık riski ile ilişkilendirilmiştir. Digoksinin kemik hücrelerinde Na-K-ATPaz aracılıklı doğrudan etkilere sahip olduğu ya da iskelet kas fonksiyonunu geliştirip düşük riskini azaltarak dolaylı etkiler gösterebileceği bildirilmektedir. ADE inhibitörleri ile kırık riski arasındaki ilişkiye dair mekanizma ise henüz bilinmemektedir. Amiodaron ise fotosensitiviteyi indüklediğinden dolayı, bu ilacı kullanan bireylerin güneşten korunması sebebiyle kırık oluşumu için bir risk etmeni olabilen düşük D vitamini düzeylerine sahip oldukları düşünülmektedir. Amiodaronun ayrıca tiroid hormonları üzerindeki etkisiyle de kırık riskinde artış meydana getirebileceği ileri sürülmektedir.^{18,25,58}

PSİKOTROPİK VE ANTIKONVÜLSİF İLAÇLAR

Santral sinir sistemi üzerine etkisi bulunan bu gruptaki ilaçlar, iskelet metabolizması üzerine etkilidir. Dolayısıyla, sıklıkla düşme riski atlatan ve kırık eğilimi olan ileri yaşta özellikle zayıf bireylerde, bu gruptaki ilaçların kullanımı klinik açıdan öneme sahiptir.³

SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), yan etkilerinin nispeten az olması sebebiyle depresyon tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlardır. Serotonin, barsak ve santral sinir sisteminde triptofan hidroksilaz enzimi (TPH) aracılığıyla triptofandan sentezlenen bir hormondur. İnsan serotonin hormonunun %95'inden fazlası duodenumdaki enterokromafin hücrelerinde sentezlenmekte olup, sonrasında plateletlerde depolanmaktadır. Bu şekilde üretilen serotoninin doğrudan osteoblastik proliferasyonu azaltarak kemik oluşumunu inhibe ettiği bildirilmektedir. Bununla birlikte, serotonin reseptörleri ve serotonin alımını düzenleyen 5-hidroksitriptamin taşıyıcısı (5-HTT) gibi fonksiyonel serotonin taşıyıcıları, santral sinir sisteminde bulunduğu gibi periferde osteoblastlarda, osteositlerde ve osteoklastlarda da bulunmakta olup, kemik metabolizmasını etkilemektedir. Santral sinir sisteminde seçici ve güçlü bir şekilde 5-HTT'yi bloke eden SSGİ, serotoninin nöronal geri alımını engellemekte ve hücre dışı düzeyini etkin şekilde artırmaktadır. Bununla birlikte,

5-HT reseptörleri üzerindeki etkisiyle 5-HT salımını doğrudan da düzenleyebilmektedirler. Bu şekilde gerçekleşen bir inhibisyonun kemik metabolizması üzerinde henüz mekanizması tam olarak bilinmese de olumsuz etkilere yol açabileceği düşünülmektedir.^{3,16,69-72} Klinik çalışmalarda çoğunlukla SSGİ kullanımı ile düşük KMY ve yüksek kırık riski arasında ilişki kurulmuştur. Bazı vaka kontrol çalışmalarında ve kesitsel çalışmalarda, SSGİ kullanan erkek ve kadınların KMY'sinde antidepresan tedavi görmeyenlerinkine kıyasla yaklaşık %4-6 azalma olduğu bildirilmiştir.⁶⁹ Prospektif kohort çalışmalarından elde edilen sonuçlar ise bu ilaçları kullanan erkek ve kadınlarda antidepresan tedavi görmeyenlere kıyasla kırık riskinde artış kaydedildiğine işaret etmektedir. Postmenopozal kadınlarda kemik kaybı ve vertebral olmayan kırıklarda iki katlık bir artış olduğu tespit edilmiştir.^{69,70,73} Sitalopram, fluoksetin ve paroksetin kullanımı yakın zamanda osteoporotik kırık riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.⁷⁴ Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, KMY'de artış/azalma görülmesinin ve kırık riski oranının, kullanılan SSGİ tipine, tedavi dozu ve süresindeki farklılığa bağlı olarak değişkenlik gösterdiği belirlenmiştir.^{3,16,69-72}

Majör depresif rahatsızlık prevalansında yaşla birlikte artış görülmektedir. Ayrıca, inflamasyon, hareketsizlik, düşme, güneş ışığına az maruz kalma, hipovitaminöz D, hiperkortizolizm, hipogonadizm gibi depresyonda görülebilecek durumlar ile azalmış kemik oluşumu, artmış kemik rezorpsiyonu, ve 5-HTT polimorfizminden kaynaklı SSGİ'ye farklı yanıtın oluşması gibi durumların hepsi kemik üzerinde olumsuz etkilere sahiptir. Depresyona eşlik eden semptomlar ve SSGİ tedavisinin kemik kaybı ve kırık riski üzerine farklı etkileri mevcut olsa da bu etkiler kemik toplamsal bir olumsuz etki yaratmaktadır. Dolayısı ile kemik sağlığı üzerine genel bir değerlendirme yapılırken, düşük KMY'nin depresyon ve SSGİ tedavisinin additif etkisiyle ortaya çıkabilme olasılığı dikkate alınmalıdır. Ayrıca, SSGİ kullanan hastalarda disritmi, bradikardi gibi birtakım kardiyovasküler yan etkilerin görülebildiği ve buna bağlı olarak tedavinin özellikle erken döneminde düşme risklerinde artış olabileceğine dair raporlar mevcuttur. Özetle bu gruptaki ilaçları

kullanan hastalar, klinisyenler tarafından kırık riski yönünden değerlendirilmeli ve kemik kaybının önlenmesinde spesifik bir ilaç kullanım prensibi olmakla birlikte gerekli görüldüğü takdirde osteoporoz tedavisi görmelidirler.^{16,69,70,75-77}

ANTİKONVÜLSANLAR

Antikonvülsanlar, epilepsi, psikiyatrik durumlar ve kronik ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu grup ilaçları kullanan hastalarda, düşük serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri, yüksek kemik yapım yıkım döngüsü ve sekonder hiperparatiroidizm görülebildiği KMY düşüklüğü ve kırık riskinde ise artış olduğu bildirilmiştir. Kırıkların çoğunun vertebral olmayan kemiklerde meydana gelmesi ve çoğunlukla genç bireylerde görülmesi, epilepsinin kendi başına da osteoporoz ve kırık riskini artırdığını düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda epilepsili bireylerin kırık riskinde genel nüfusa göre iki-altı katlık bir artış olduğu, özellikle kalça kırığı riskinin iki-üç kat arttığı rapor edilmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰

Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte uzun dönem antiepileptik ilaç kullanımı sonucu metabolik kemik kaybı görülebilmektedir. Antiepileptikler, osteoblastların farklılaşmasında inhibitör etki ve osteoklastlar üzerindeki diğer etkileriyle doğrudan kemik kaybını hızlandırabilmekte ve kemik miktarının azalmasına neden olabilmektedir ya da dolaylı yoldan etki gösterebilmektedir. Bazı antiepileptiklerin kullanımı, D vitamini, kalsiyum, karnitin, K vitamini, folat, kalsitonin, büyüme faktörleri ve cinsiyet-üreme hormonları düzeylerinde eksiklik ya da yetersizlik gelişmesi ile ilişkilendirilmiş ve kemik metabolizması üzerine yan etkilerinin kökeninde bu etmenlerin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.^{3,78,81,82}

Bu grup ilaçlarla uzun dönem tedavide femur boynu ve lomber spine gibi kortikal kemiklerce zengin iskelet bölgelerinde daha düşük KMY ölçüldüğü, ayrıca trabeküler kemikce zengin bölgelerde özellikle kırık görülme yatkınlığının yüksek olduğu bildirilmiştir.⁸²

Postmenopozal kadınlarda, antiepileptik tekli tedavi ile KMY'de azalma olduğu, genç kadınlarda ise fenitoinin (>1 yıl) femur boynu KMY dege-

rini (%2,6) azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.⁸³⁻⁸⁵ İlk çalışmalar, enzim indükleyici ilaçları (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon) kullananların, valproik asit, lamotripin, klonazepam, gabapentin, topamirat, levetirasetam ve etosüksimid gibi indükleyici etki göstermeyen ilaçları kullananlara kıyasla daha düşük KMY'ye sahip olduklarını bildirmiştir. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar, tüm antiepileptik ilaçların, kemik kaybına yatkınlığı artırabileceğini ve çeşitli bireysel risk etmenlerine de bağlı olarak farklı mekanizmalar ile KMY üzerinde etkili olabileceklerini göstermiştir.⁸²

Antikonvülsanların, özellikle difenilhidantoin ve fenobarbitalin, vitamin D metabolizmasını hepatic mikrozomal enzim aktivasyonu üzerinden hızlandırdığı bilinmektedir. 25-hidroksikalsiferol [25(OH)D] düzeylerindeki azalma, hipokalsemi ve serum alkalin fosfataz düzeyinde artış ile sonuçlanmaktadır ve 4000 U/hafta oral D vitamini, normal düzeylerin sağlanmasında önerilmiştir. Yatan epileptik hastaların %10'unda kırık oranı %10 olarak kaydedilmiş ve kemik biyopsileri rezorptif ve osteoid yüzeylerde artış olduğunu göstermiştir. Kemik yapım yıkım biyokimyasal parametrelerinde artışın olması, düşük 25(OH)D düzeyleri ile beraber osteoporoz ve osteomalasi kombinasyonunu düşündürmüştür. 2000 U/gün D vitamini ile üç aylık bir önleyici tedavinin kronik antikonvülsan tedavi gören hastalarda ön kol kemik mineral içeriğini artırdığı gösterilmiştir.¹⁴

Özetle, patogeneze dair çok fazla bilinen olmaması sebebiyle, teşhiste ve tedavide önleyici amaçla uygulanan belirli bir ilaç rejimi olmasa da genel olarak kalsiyum ve D vitamini takviyesi önerilmektedir. Ayrıca bu ilaçlar D vitamini metabolizmasını hızlandırdığından dolayı vitamin eksikliğinin giderilmesi için gerekli doz, genel popülasyonun ihtiyacı olan dozdan yüksek tutulabilmektedir. Tedavi süresi uzun olan risk altındaki bireylerin taranması, diyet ve egzersiz alışkanlıklarını belirleyici anketlerin yapılması, kemik kaybının kan (D vitamini, kalsiyum, alkalin fosfataz vb.) ve radyolojik (dual enerji X-ray absorptiometri) biyogöstergelerine bakılması ve ayrıca Dünya Sağlık Örgütü Kırık Risk Değerlendirme

Programı (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX); (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) ile 10 yıllık kırık riski değerlendirmesi yapılması da alınabilecek diğer önlemler arasında sayılmaktadır.^{78,82}

■ İMMÜN SİSTEMİ HEDEF ALAN İLAÇLAR KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ VE DİĞERLERİ

Kalsinörin inhibitörleri, organ nakli olmuş hastalarda glukokortikoidler ile birlikte immün sistemi baskılayıcı olarak kullanılır. Siklosporin A, akciğer ve kardiyak transplantasyon sonrası rutin olarak glukokortikoidler ile birlikte kullanılmaktadır, zamanla hızlı kemik kaybına ve eşlik eden kırıklara neden olabilmektedir. Siklosporin A'nın sıçanda kemiğin remodellenmesini artırdığı ve önemli ölçüde kemik kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, serum kemik biyogöstergesi olan osteokalsinin, kalp transplantasyonu sonrasında siklosporin A alan hastalarda arttığı da rapor edilmiştir.^{14,86} İn vitro, siklosporin ve takrolimusun, osteoklastojenez ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği, in vivo ise kemik rezorpsiyonunu belirgin derecede artırdıklarından dolayı kemik kaybına neden oldukları düşünülmektedir. T hücreleri sitokin üretimindeki ve sekonder hiperparatiroidizmde eşlik eden D vitamini metabolizmasındaki değişiklikler, kalsinörin inhibitörlerinin kemikler üzerindeki yan etkilerine katkıda bulunmaktadır.³

Kemik kaybının immünsüpresyon tedavisinin ilk aylarında gerçekleşmesinden dolayı, kemik üzerine yan etkilerine dair erken dönemde önlem alınmalıdır. Kemik kaybının önlenmesi amacıyla nakil gerçekleştikten hemen sonra kalsiyum ve D vitamini takviyesi ve ayrıca antirezorptif ajanların kullanımına başlanması önerilmektedir. Kardiyak problemi olan hastalarda, ileri yaş ve düşük KMY, vertebral kırıklar açısından öngörüsül nitelik taşıyan karaciğer hastalığı olanlarda taşımamaktadır. Son safha renal hastalığı olanlarda ise KMY, renal osteodistrofi sebebi ile orta derecede önem arz etmektedir. Ayrıca bu grup ilaçlar, glukokortikoidler ile birlikte kullandıklarından KMY ve fragil kemik oluşumu gibi yan etkiler tek başına kalsinörin inhibitörleri kullanımına bağlanamamaktadır.^{3,14}

Bir rapamisin hedef (TOR) kinaz inhibitörü olan sirolimus gibi yeni immünsüpresanların siklosporin A'ya kıyasla daha az kemik kaybına neden oldukları ileri sürülmüştür. Sitotoksik bir bileşik olan ve immünsüpresyonda da kullanılan metotreksatla ise uzun dönem tedavi gören yetişkin ve çocuklarda genellikle tedaviyi kestikten sonra birkaç hafta içerisinde başlayan kemik ağrısı, şişlik ve kırıklar rapor edilmiştir. Bu bireylerde histomorfometrik olarak düşük kemik döngüsü ve azalmış osteoid oluşumu gözlenmiş, ancak mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.¹⁴

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ

Antiretroviral tedavi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirgin derecede azaltmaya yönelik bir tedavi şeklidir. Bu grupta kullanılan ilaçlar, osteoklastojenezi ya da kemik rezorpsiyonunu artırmak, mitokondriyal hasara neden olmak ve osteoblastik fonksiyonla kemik oluşumunu bozmak suretiyle kemik kaybına ve KMY'de azalmaya neden olmaktadır. Kırık insidansındaki veriler sınırlı olup, HIV hastaları üzerindeki çalışmalar antiretroviral tedavi alanlar ya da almayanlar diye ayrılmamıştır. Vertebral ve vertebral olmayan kırıklara ait rölatif riskin HIV'li kadınlarda %40, HIV'li erkeklerde ise %70 oranında artış gösterdiği bildirilmiştir.^{3,87,88}

Antiretroviral tedavi ile indüklenen kemik kaybına karşı risk faktörlerinin azaltılması, kalsiyum ve D vitamini takviyesi, ayrıca fiziksel egzersiz uygulanması önerilmektedir. Bununla birlikte alendronat ve zoledronik asitin kemik kırıkları üzerindeki yararlı etkilerine dair henüz yeterli veri bulunmamasıyla birlikte, HIV hastalarında KMY'yi artırdıkları bilinmektedir.^{3,87,89}

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARDA KULLANILAN İLAÇLAR

PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ

Bu grup ilaçlar, üst gastrointestinal yolak ile ilgili hastalıkların tedavisinde yaygın biçimde reçete edildiğinden ve uzun süreli kullanıldıklarından dolayı iskelet sistemi üzerindeki zıt etkileri ile yakın zamanda dikkatleri çekmiştir. Proton pompası in-

hibitörleri (PPI)'nin *in vitro* olarak osteoklastlar üzerinde inhibe edici etki ile kemik rezorpsiyonunu azalttıkları, *in vivo* olarak ise kemik rezorpsiyonunu artırdıkları rapor edilmektedir.^{3,16,90} Kemik metabolizması üzerindeki olumsuz etkilerinin altında yatan mekanizma(lar) henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, konuya ilişkin çeşitli hipotezler öne sürülmektedir.

PPI kullanımıyla mide asidi salgılanması baskılanınca negatif geri besleme mekanizmasının bozulması ile gastrin salgılanması baskılanamakta ve hipergastrinemi meydana gelmektedir. Bununla birlikte özellikle ileri yaştaki ve malnütrisyonlu bireylerde bu ilaçların uzun süre alınması ile vitamin B₁₂, kalsiyum ve magnezyum absorpsiyonu da bozulabilmektedir. B₁₂ absorpsiyonun bozulması osteoblastik aktiviteyi ve kemik oluşumunu azaltmaktayken homosistein düzeylerini artırmakta, bu durum kolajen çapraz-bağlanmayı olumsuz etkilemekte ve metabolik kemik yoğunluğu ve kemik dayanıklılığını düşürmektedir. Ayrıca PPI ile indüklenen kronik hipergastrinemi, paratiroid hiperplazisine ve hiperplastik paratiroid bezlerinden paratiroid hormonu salımına neden olabilmekte, dolayısı ile kemikten kalsiyum kaybının artmasına ve metabolik kemik yoğunluğunda azalmaya katkıda bulunabilmektedir. Mide asidinin baskılanması kalsiyumun barsaktan absorpsiyonunu sınırlandırabilmekte olup, kalsiyum homeostazını olumsuz etkileyebilmekte ve bu durumda plazma kalsiyum düzeyleri düşmekte, paratiroid hormon salımının aktive olmasını takiben dolaşımdaki parathormon düzeyi artmakta ve dolayısıyla metabolik kemik yoğunluğu yine olumsuz etkilenmektedir.⁹⁰⁻⁹³

Yüksek konsantrasyonlarda omeprazolün, *in vitro* osteoklastlardaki vakuolar adenozin trifosfat ile etkileşmekte olduğu gösterilmiş ve kemirgenlerde kemik üzerinde antirezorptif etkilerinin olabileceği ileri sürülmüştür. Sıçanlarda uzun dönem maruziyet sonucu düşük kemik yoğunluğu saptanmıştır.⁹⁴ İnsanda ise mide asidi çoğu kalsiyum preparatının absorpsiyonunda önemli olduğundan kısa dönem omeprazol kullanımı ile serum ve idrar kalsiyum düzeylerinin düştüğü rapor edilmiştir. Ayrıca besin öğelerinin bileşimi, özellikle de alınan

besinlerin protein içeriği, PPİ uygulaması boyunca kalsiyum absorpsiyonu açısından önemli bulunmuştur.⁹⁵

İlaç dozu ve tedavi süresine bağlı olarak bel bölgesi omurlarında ve kalçada KMY'yi azalttıkları, vertebral ve vertebral olmayan fragil kırık riskini artırdıkları rapor edilmiştir. Popülasyon temelli vaka kontrol çalışmalarına bakıldığında, PPİ kullanımı ile doz bağımlı olmaksızın genel kırık riskinde (tahmini rölatif risk:1,18) ve kalça kırığı (tahmini rölatif risk:1,60) riskinde belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte kırık riskinin kullanım süresi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.^{96,97} Prospektif çalışmalardan elde edilen sonuçlar da PPİ kullanımıyla kırık riski gelişimini desteklemiştir.^{98,99} Etkilerin kadın ve erkeklerde farklı olabileceği, ayrıca kalsiyum alımı düzeyinin de bu durumda etkin olabileceği vurgulanmıştır. Kırık riskinin ilaçlar kesildikten bir yıl sonra azaldığı da bu çalışmalarda rapor edilmiştir. Yakın dönemde yapılan epidemiyolojik çalışmalar da PPİ tedavisi ile osteoporotik kırık riski arasında anlamlı pozitif bir ilişki olduğunu bildirmektedir. Ancak, kronik PPİ kullanımı ile osteoporoz riski ve kemik KMY kaybında artış arasında ilişki kurulamayan ve kalça kırıklarının birtakım bağımsız diğer osteoporoz risk etmenleri kaynaklı olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur.^{3,16,91-93}

H₂ reseptör antagonistleri gibi asit düzeyini daha az etkinlikle düşüren bileşiklerin, kemik kaybına neden olmadığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte kırık riski ile aralarındaki ilişkiye dair çelişkili veriler mevcut olup ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer taraftan PPİ'lerin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak için kalsiyum ve D vi-

tamini takviyesinin gerekliliğine ve standart osteoporoz tedavisinin kırık riskini düşürmede etkin olup olamayacağına dair daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. PPİ kullanan hastalarda kırık riski değerlendirmesinin yapılması, alternatif tedavi uygulanabilecek durumda H₂ blokerleri gibi ajanların seçimi ve kalsiyum sitrat takviyesi önerilmiştir. Ayrıca Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, uzun dönem PPİ tedavisi (>1 yıl) nin olası hipomagnezemi nedenlerinden biri olabileceği ve bu grup ilaçları gerek tek başına ve gerekse digoksin, diüretikler ve hipomagnezemiye neden olabilecek diğer ilaçlarla beraber kullanılan bireylerde tedavi öncesi serum magnezyum düzeylerinin ölçülmesi gerekliliği vurgulanmıştır.^{3,16,100,101}

SONUÇ

Son yıllarda, kronik ilaç kullanımına bağlı sekonder osteoporoz gelişimi, klinik sonuçları itibarıyla giderek önem kazanmaya başlayan bir araştırma konusudur. İlaçların neden olduğu osteoporoz yaygın görülmektedir ve çeşitli hastalıklarda morbidite ve mortalite üzerinde oldukça önemli etkiye sahiptir. Osteoporozda kırık oluşumu görülene dek çok fazla belirti görülmemesi, özellikle osteoporozla yatkınlığı bulunan bireyleri yakından tehdit etmektedir. Dolayısıyla uzun dönem ilaç tedavisi gören ya da tedaviye başlayacak olan hastalar kullandıkları ilaçların varsa kemik sağlığı üzerine çeşitli zararlı etkilerinin olabileceği konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir, bu şekilde genel popülasyonun farkındalığı artırılmalıdır. Hem klinisyenler hem de bireyler tarafından gereken uygun önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sánchez-Riera L, Wilson N, Kamalaraj N, Nolla JM, Kok C, Li Y, et al. Osteoporosis and fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):793-810.
2. Cawthon PM. Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(7):1900-5.
3. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010;123(10):877-84.
4. Drake MT, Khosla S. Male osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41(3):629-41.
5. Lane JM, Serota AC, Raphael B. Osteoporosis: differences and similarities in male and female patients. *Orthop Clin North Am* 2006; 37(4):601-9.
6. Prevention and Management of Osteoporosis. Report of a WHO Scientific Group. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 921).

7. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4(6): 368-81.
8. Lewiecki EM, Bilezikian JP, Bonewald L, Compston JE, Heaney RP, Kiel DP, et al. Osteoporosis update: Proceedings of the 2013 Santa Fe Bone Symposium. *J Clin Densitom* 2014; pii:S1094-6950(13)00214-X.
9. Cashman, KD. Diet, nutrition and bone health. *J Nutr* 2007;137(11 Suppl):2507S-12S.
10. Ralston SH. What determines peak bone mass and bone loss? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(3):479-94.
11. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990;1(1):56-60.
12. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(1): 115-34.
13. Fitzpatrick LA. Secondary cause of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77(5):453-68.
14. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis. Diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(2):325-48.
15. Wark JD. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. *Maturitas* 1996; 23(2):193-207.
16. Davidge Pitts CJ, Kearns AE. Update on medications with adverse skeletal effects. *Mayo Clin Proc* 2011;86(4):338-43.
17. Ghosh M, Majumdar SR. Antihypertensive medications, bone mineral density, and fractures: a review of old cardiac drugs that provides new insights into osteoporosis. *Endocrine* 2014; [Epub ahead of print] doi:10.1007/s12020-014-0167-4
18. Walsh JS, Newman C, Eastell R. Heart drugs that affect bone. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(4):163-8.
19. Brittain SB, Gohil SV, Nair LS. Statins as bioactive molecules to support bone regeneration. *Curr Med Chem* 2014; [Epub ahead of print] doi: 10.2174/0929867321666140601202933
20. Zhang Y, Bradley AD, Wang D, Reinhardt RA. Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. *Pharmacol Res* 2014;pii:S1043-6618(13)00282-X.
21. Luisetto G, Camozzi V. Statins, fracture risk, and bone remodeling. *J Endocrinol Invest* 2009;32(4 Suppl):32-7.
22. Uzzan, B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007;40(6):1581-7.
23. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: A 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004;19(5):737-44.
24. Rejnmark L. Cardiovascular drugs and bone. *Curr Drug Saf* 2008;3(3):178-84.
25. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. *J Hypertens* 2006;24(3): 581-9.
26. Ilić K, Obradović N, Vujanović-Stupar N. The relationship among hypertension, antihypertensive medications, and osteoporosis: a narrative review. *Calcif Tissue Int* 2013;92(3): 217-27.
27. Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 1991;265(3):370-3.
28. Solomon, DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. The risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J. Bone Miner Res* 2011;26(7):1561-7.
29. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005;76(3):167-75.
30. Schoofs MW, van der Klift M, Hofman A, de Laet CE, Herings RM, Stijnen T, et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 2003;139(6):476-82.
31. Morton, DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994;139(11):1107-15.
32. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118(9):666-73.
33. Bazzini C, Vezzoli V, Sironi C, Dossena S, Ravasio A, De Biasi S, et al. Thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in the intestine: possible role of hydrochlorothiazide in the intestinal Ca²⁺ uptake. *J Biol Chem* 2005;280(20): 19902-10.
34. Dvorak MM, De Jossineau C, Carter DH, Pisitkun T, Knepper MA, Gamba G, et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(9): 2509-16.
35. van't Hof RJ, Ralston SH. Nitric oxide and bone. *Immunology* 2001;103(3):255-61.
36. Jamal SA, Hamilton CJ, Eastell R, Cummings SR. Effect of nitroglycerin ointment on bone density and strength in postmenopausal women. *JAMA* 2011;305(8):800-7.
37. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res* 2006;21(11):1811-7.
38. Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (Premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res* 2000;15(11): 2240-4.
39. Wimalawansa SJ, Grimes JP, Wilson AC, Hoover DR. Transdermal nitroglycerin therapy may not prevent early postmenopausal bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9): 3356-64.
40. Hamilton CJ, Reid LS, Jamal SA. Organic nitrates for osteoporosis: an update. *Bonekey Rep* 2013;2:259.
41. Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, Hunt BJ. Review: low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? *Lupus* 2010;19(1):3-12.
42. Deruelle P, Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy-how safe are they? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(6):573-7.
43. Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14(5):403-7.
44. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1265-70.
45. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):862-9.
46. Lindner T, Cockbain AJ, El Masry MA, Katonis P, Tsiroidis E, Schizas C, et al. The effect of anticoagulant pharmacotherapy on fracture healing. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(7): 1169-77.
47. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, Andrew M, Young E, Shaughnessy SG. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood* 1997;89(9):3236-43.
48. Khalifa P, Marie-Scemama L. [Long-term low-molecular-weight heparin therapy during pregnancy: is there a bone risk?] *Therapie* 2013; 68(1):37-42.
49. Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparin-induced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):583-90.
50. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, Duku EK, Webber CE, Brill-Edwards P. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. a prospective matched cohort study. *Thromb Haemost* 1996;75(2):254-7.

51. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1265-70.
52. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71(1):7-11.
53. Fiore CE, Pennisi P, DiStefano A, Riccobene S, Caschetto S. Pregnancy-associated changes in bone density and bone turnover in the physiological state: prospective data on sixteen women. *Horm Metab Res* 2003;35(5):313-8.
54. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporosis Intern* 2001;12(9):732-7.
55. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000;15(3):557-63.
56. Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2003;73(4):370-9.
57. Handschin AE, Trentz OA, Hoerstrup SP, Kock HJ, Wanner GA, Trentz O. Effect of low molecular weight heparin (dalteparin) and fondaparinux (Arixtra) on human osteoblasts in vitro. *Br J Surg* 2005;92(2):177-83.
58. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: a nation-wide case-control study. *Osteoporosis Int* 2007;18(4):409-17.
59. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nation-wide case-control study. *Int J Cardiol* 2007;118(3):338-44.
60. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999;159(15):1750-6.
61. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998;128(10):829-32.
62. Falcone TD, Kim SS, Cortazzo MH. Vitamin K: fracture prevention and beyond. *PM R* 2011;3(6 Suppl 1):S82-7.
63. Booth SL, Mayer J. Warfarin use and fracture risk. *Nutr Rev* 2000;58(1):20-2.
64. Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006;166(2):241-6.
65. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med* 2006;259(1):117-24.
66. Grieff M, Bushinsky DA. Diuretics and disorders of calcium homeostasis. *Semin Nephrol* 2011;31(6):535-41.
67. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res* 2006;21(1):163-70.
68. Lim, LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008;168(7):735-40.
69. Tsapakis EM, Gamie Z, Tran GT, Adshear S, Lampard A, Mantalaris A, et al. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry* 2012;27(3):156-69.
70. Haney EM, Warden SJ, Bliziotis MM. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on bone health in adults: time for recommendations about screening, prevention and management? *Bone* 2010;46(1):13-7.
71. Schwan S, Hallberg P. SSRIS, bone mineral density, and risk of fractures—a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19(10):683-92.
72. Ginzburg R, Rosero E. Risk of fractures with selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants. *Ann Pharmacother* 2009;43(1):98-103.
73. Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with an increased risk of non-vertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(4):411-7.
74. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2008;82(2):92-101.
75. Chau K, Atkinson SA, Taylor VH. Are selective serotonin reuptake inhibitors a secondary cause of low bone density? *J Osteoporosis* 2012;2012:323061.
76. Eom CS, Lee HK, Ye S, Park SM, Cho KH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analyses. *J Bone Miner Res* 2012;27(5):1186-95.
77. Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2010;8(4):185-91.
78. Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(4):561-71.
79. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk-meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;112(5):277-86.
80. Vestergaard P. Changes in bone turnover, bone mineral and fracture risk induced by drugs used to treat epilepsy. *Curr Drug Saf* 2008;3(3):168-72.
81. Lee RH, Lyles KW, Colón-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8(1):34-46.
82. Hamed SA. Influences of bone and mineral metabolism in epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10(2):265-80.
83. Lyngstad-Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, et al. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(8):759-66.
84. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70(18):1586-93.
85. Herman ST. Screening bone mineral density in epilepsy: a call to action, but what action? *Epilepsy Curr* 2009;9(2):44-6.
86. Thiébaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996;26(7):549-55.
87. Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis* 2012;205(Suppl 3):S391-8.
88. Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV: inflammation and bone. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9(1):16-25.
89. Arora S, Agrawal M, Sun L, Duffoo F, Zaidi M, Iqbal J. HIV and bone loss. *Curr Osteoporosis Rep* 2010;8(4):219-26.
90. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J* 2013;280(20):5052-64.
91. Abraham NS. Proton pump inhibitors: potential adverse effects. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(6):615-20.

92. Yang YX. Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14(6):473-9.
93. Targownik LE, Leslie WD. The relationship among proton pump inhibitors, bone disease and fracture. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10(6):901-12.
94. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73(3):640-7.
95. Graziani G, Como G, Badalamenti S, Finazzi S, Malesci A, Gallieni M, et al. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(8):1376-80.
96. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179(4):319-26.
97. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947-53.
98. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84(1):13-9.
99. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83(4): 251-9.
100. Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(2):93-114.
101. Fournier MR, Targownik LE, Leslie WD. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures. *Maturitas* 2009; 64(1):9-13.