

Роль кальция, витамина D и его активных метаболитов в профилактике и лечении остеопороза

Л.Я. РОЖИНСКАЯ,
Эндокринологический
научный центр
Росмедтехнологии,
Москва

В человеческом организме содержится приблизительно 1000 г кальция, из них около 99% находится в скелете в форме гидроксиапатита и 1% содержится в экстрацеллюлярной жидкости и мягких тканях. Размер костей, а также масса костной ткани генетически запрограммирована. Однако нормальная масса кости может быть достигнута и сохранена рациональным питанием, адекватной физической активностью, отказом от некоторых вредных привычек и добавками к рациону солей кальция. Адекватное потребление кальция в детстве и подростковом возрасте является наиболее важным фактором для достижения оптимальной массы костей и их размера.

В клинических рекомендациях по профилактике и лечению остеопороза различных стран, в том числе и в России рекомендованы следующие нормы потребления кальция в зависимости от возраста и других факторов (таблица 1) (2, 9, 11).

Различные количества потребляемого кальция необходимы для достижения нормальной пиковой костной массы, ее сохранения и минимизации костных потерь в среднем и пожилом возрасте (профилактики остеопороза).

Отложение кальция в кость в преподрастковом возрасте составляет 140-165 мг в день и возрастает до 400-500 мг в пубертатный период. Фракционная кишечная абсорбция кальция очень эффективна и оценивается приблизительно в 40%. Пик массы кости у взрослого преимущественно достигается к 20 годам, хотя и дальше на протяжении всей третьей декады жизни идет небольшое дополнительное накопление массы кости. V. Matkovic и R.P. Heaney (23) проанализировали взаимосвязь между балансом кальция

и его потреблением у 519 субъектов от рождения до 30 лет. Главной детерминантой баланса кальция оказалось его потребление. В период подросткового возраста баланс кальция увеличивался и был положительным при его потреблении 1500 мг в день, что приводило к увеличению пика костной массы. Особенно важны добавки кальция у девочек и молодых женщин 12-19 лет, так как показано, что среднее потребление кальция у них менее 900 мг в день, что недостаточно для набора оптимальной пиковой костной массы и (ОП) в будущем (10).

У женщин увеличивается потребность в солях кальция во время беременности и лактации. Плод аккумулирует примерно 30 г кальция из материнского скелета, большинство которого откладывается в скелет плода в третьем триместре беременности. Во время лактации 160-300 мг материнского кальция ежедневно теряется с молоком. Динамические исследования у здоровых женщин показали быструю потерю массы кости во время лактации, затем следует быстрое восстановление после прекращения кормления грудью и возобновления менструаций. Тем не менее, женщинам в эти периоды жизни рекомендуется 1200 мг кальция в день, а лактирующим молодым женщинам (до 22-24 лет) – до 1500 мг кальция (26).

У женщин после наступления менопаузы увеличивается скорость резорбции костной ткани, уменьшается масса кости. Большинство исследователей считает адекватным в постменопаузе потребление кальция 1500 мг, а при заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами – 1000 мг кальция в день. Однако не все авторы разделяют это мнение, полагая, что повышенное

потребление кальция не предупреждает потери массы кости и переломы костей, а суточное потребление кальция в количестве 400 мг при 20% его абсорбции дает такой же результат, как 1000 мг при 8% абсорбции (21).

Несколько проспективных и одномоментных исследований показали, что риск переломов бедра у мужчин имеет отрицательную корреляцию с потреблением кальция. В исследованиях указывается, что оптимальное потребление кальция для мужчин составляет 1000 мг в день.

У мужчин и женщин старше 65 лет чаще всего содержание кальция в рационе составляет не более 600 мг в сутки. Более того, кишечная абсорбция кальция, как правило, снижена из-за дефицита половых стероидов и снижения продукции почками активного метаболита витамина D – кальцитриола. У пожилых людей и оптимальное потребление кальция после 65 лет должно быть 1500 мг в день.

Вышеуказанное оптимальное потребление кальция может рассматриваться как мера первичной профилактики ОП, которая должна начинаться с подросткового возраста (т. е. с периода набора максимальной пиковой костной массы), а продолжаться в зрелом возрасте и усиливаться у пожилых. Необходимо учитывать тот факт, что реальное потребление кальция с пищей в последние годы уменьшается: например, в США оно уменьшилось с 840 мг в 1977 г. до 634 мг в 1992 г. (26). В ряде российских исследований показано низкое потребление кальция (450-750 мг в сутки) у женщин в постменопаузе, живущих в городах (1, 6)

Главным фактором, способствующим повышению всасыванию кальция в тонкой и толстой кишках, является ак-

тивный метаболит витамина D – кальцитриол. В его отсутствие может быть абсорбировано только 10% поступающего в организм кальция. В аналитическом обзоре, посвященном усвоимости кальция в условиях разной кислотности в желудке, показано, что у различных групп пациентов (стариков, больных, получающих высокие дозы противоязвенных препаратов, у пациентов с хлоргидрией) наиболее эффективная абсорбция карбоната кальция происходит при условии его приема вместе с пищей, даже в отсутствие базальной секреции соляной кислоты в желудке (20).

В настоящее время признано, что витамин D и его активные метаболиты являются компонентами гормональной системы, с одной стороны регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, и с другой – контролирующей процессы костного ремоделирования и минерализации костной ткани. Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению синтетических, а также существующих в природе форм витамина D (8). Витамин D₂ (эргокальциферол) содержится преимущественно в продуктах растительного происхождения. Как и витамин D₃, он относится к группе жирорастворимых витаминов. У человека витамин D₂ обладает близкой к витамину D₃ биологической активностью, поступает в организм в относительно небольших количествах (не более 20-30% от потребности), и метаболизируется с образованием производных, обладающих сходным с метаболитами витамина D₃ действием. Вторая природная форма витамина D – витамин D₃ (холекальциферол) образуется в организме позвоночных животных, в том числе и млекопитающих. В организме витамин D₃ образуется из находящегося в коже предшественника (провитамина D₃) – 7-дегидрохолестерина под влиянием коротковолнового ультрафиолетового В-облучения солнечного света при температуре тела.

Для проявления своего физиологического действия витамин D, поступающий в организм двумя путями (через кожу, где он синтезируется под влиянием ультрафиолетового облучения в холекальциферол, и через желудочно-кишечный тракт в виде эргокальциферола), должен подвергнуться в организме ряду превращений.

Таблица 1. Оптимальное потребление кальция в различные периоды жизни человека	
Возрастные и физиологические периоды жизни человека	Рекомендуемое потребление кальция здоровым лицам, мг/сут.
новорожденные и дети до 6 мес.	400
1-5 лет	600
6-10 лет	800-1200
подростки и молодые взрослые (11-24 г.)	1200-1500
женщины 25-50 лет	1000
беременные и лактирующие женщины	1200-1500
женщины в постменопаузе	1500
женщины в постменопаузе, получающие заместительную терапию эстрогенами	1000
мужчины 25-65 лет	1000
мужчины и женщины старше 65 лет	1500

Почки являются не только местом синтеза ферментов, превращающих 25ОНD₃ в активные метаболиты (прежде всего 1α-гидроксилаза), а также самого кальцитриола, но и органом, содержащим большое количество рецепторов витамина D. Почки контролируют и регулируют гомеостаз кальция и фосфора (в виде аниона НРО4-2).

По современным представлениям, кальцитриол наряду с регуляцией кальциевого гомеостаза, важнейшей частью которого является костная система как основное депо Са в организме, оказывает стимулирующее влияние на постоянно протекающие процессы формирования и резорбции костной ткани. Кальцитриол стимулирует активность остеокластов не прямым действием, а через остеобласты, также он способствует минерализации костного матрикса. Имеются данные, что повышение уровня кальцитриола при его экзогенном введении (или его аналогов) стимулирует активность 24α-гидроксилазы, которая увеличивает образование другого активного метаболита – 24α, 25(ОН)₂D₃. Предполагают, что этот метаболит витамина D играет роль в процессе заживления микропереломов и образования микрозолей в костях, что ведет к повышению плотности и прочности костной ткани (15).

В физиологических условиях потребность в витамине D варьирует от 200 до 400 МЕ (у взрослых) до 600-800 МЕ (у стариков) и до 1000 МЕ у лиц, проживающих в районах Крайнего Севера в сутки. Считается, что кратковременное (в течение 10-30 мин), солнечное облучение лица и открытых рук эквивалентно приему примерно 200 МЕ витамина D (7).

Витамин D играет важную роль в поддержании гомеостаза кальция и кост-

У женщин увеличивается потребность в солях кальция во время беременности и лактации. Плод аккумулирует примерно 30 г кальция из материнского скелета, большинство которого откладывается в скелет плода в третьем триместре беременности. Во время лактации 160-300 мг материнского кальция ежедневно теряется с молоком. Динамические исследования у здоровых женщин показали быструю потерю массы кости во время лактации, затем следует быстрое восстановление после прекращения кормления грудью и возобновления менструаций.

ного ремоделирования, а его дефицит, нарушения метаболизма или рецепции являются важным звеном в патогенезе большинства форм ОП.

Наиболее выражен дефицит витамина D, а также доказана его роль, в развитии сенильного ОП. Показано, что у людей в возрасте 65 лет и старше наблюдается 4-х кратное снижение способности образовывать витамин D в коже (19). Согласно современным



критериям, гиповитаминоз D определяется при уровне 25ОНD в сыворотке крови 100 нмол/л (40 нг/мл), D-витаминная недостаточность – при 50 нмол/л, а D-дефицит – <25 нмол/л (10 нг/мл) (8).

РОЛЬ СОЛЕЙ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА

Имеются данные, что добавки кальция могут уменьшить минимальную дозу эстрогена для сохранения и поддержания массы костной ткани у женщин в постменопаузе. С другой стороны, большинство исследователей считает, что только добавки кальция не могут предотвратить потерю массы кости в постменопаузе. В работе I.R. Reid и соавт. (29) было показано (750 мг кальция в рационе и 1000 мг добавка кальция или плацебо), что в контрольной группе потери массы костной ткани во всем скелете составляли 1% в год, а в исследуемой группе почти в два раза меньше. В исследовании Recker и соавт. (28) продемонстрировано снижение частоты переломов позвонков на 45% у пожилых женщин, принимавших 600 мг кальция, при сравнении с группой плацебо. Результаты российских исследований по профилактике костных потерь в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости у женщин с остеопенией в постменопаузе с помощью 1000 мг кальция и 400/800 МЕ витамина D₃ (2 таблетки КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД или 2 таблетки КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ) ежедневно в течение года продемонстрировали достоверные различия между МПКТ измеряемых отделов скелета у женщин, получавших терапию, при

сравнении с группой наблюдения (4, 5, 6).

Таким образом, приведенные выше данные подтверждают роль солей кальция в замедлении потерь массы кости и даже в уменьшении частоты переломов костей. Также все авторы отмечают безопасность профилактики солями кальция и небольшую стоимость лечения.

ЗНАЧЕНИЕ СОЛЕЙ КАЛЬЦИЯ В ТЕРАПИИ ОП

К настоящему времени установлено, что самостоятельной роли в лечении ОП препараты кальция не играют. Тем не менее практически ни одна терапевтическая программа не планируется без назначения солей кальция. Это обусловлено, с одной стороны, гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (кальцитонинов, бисфосфонатов, эстрогенов). При назначении вышеуказанных препаратов дополнительно применяют не менее 500 мг кальция. При лечении активными метаболитами витамина D соли кальция либо не добавляют, либо дают в половинной дозе.

Каковы пути для достижения оптимального потребления кальция? Имеются три возможности: продукты для ежедневного использования, продукты, обогащенные кальцием, и добавки солей кальция. В реальной жизни для профилактики и лечения ОП предпочтительны рациональное питание и препараты кальция. Кальциевые добавки применяются как в виде отдельных солей кальция, так и в форме комбинированных препаратов. В таблице 2 показано содержание кальция в различных его солях.

Для профилактики и лечения ОП с точки зрения достаточности дози-

ровки и удобства приема лекарства пациентов в 1 таблетке кальцийсодержащего препарата должно быть не менее 500 мг кальция элемента. Все препараты, содержащие соли кальция, можно разделить на три группы. Первая группа – монопрепараты, содержащие только соль кальция. Вторая группа – комбинированные препараты, в состав которых включены соли кальция и витамин D. Третья группа – поливитаминные средства, в которые входят соли кальция. Препараты третьей группы не могут рассматриваться как профилактические средства в отношении ОП, так как содержание в них кальция не превышает 200 мг. Среди многообразия препаратов кальция, с нашей точки зрения для профилактики и лечения ОП наибольшего внимания заслуживают комбинированные препараты, содержащие не менее 400-600 мг кальция и 200-400 МЕ витамина D (КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД, КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ).

В настоящее время для лечения и профилактики ОП и других видов метаболических остеопатий, а также гипокальциемии применяют три группы препаратов витамина D.

1. Нативные витамины – эргокальциферол (витамин D₂) и холекальциферол (витамин D₃).
2. Структурные аналоги витамина D₂ – дигидротрахистерол (АТ-10, Тахистин), их используют преимущественно при лечении гипокальциемии.
3. Активные метаболиты витамина D – 1αОНD₃ – альфакальцидол (Эталфа) и 1α, 25(ОН)₂D₃ – кальцитриол (Рокалтрал, Остеотриол).

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Анализируя эффективность препаратов витамина D для профилактики ОП, необходимо учитывать, что в большинстве исследований они применялись совместно с солями кальция. Основным критерием эффективности применения того или иного средства для лечения ОП в настоящее время является возможность предотвращения переломов костей, доказанная в крупных проспективных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. ➡

Таблица 2. Содержание кальция в солях

Название соли кальция	Содержание кальция (элемента), в мг на 1 г соли кальция
Карбонат кальция	400
Хлорид кальция	270
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90
Фосфат кальция двухосновной ангидрид	290
Фосфат кальция двухосновной дигидрид	230
Фосфат кальция трехосновной	400

МОЯ ОСАНКА ПОД НАДЕЖНОЙ ЗАЩИТОЙ КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ

Произведен в Норвегии



NUCOMED

Поддерживает прямую осанку
Укрепляет кости, зубы, ногти, волосы
Предупреждает остеопороз и переломы

КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ рекомендован для профилактики и лечения* остеопороза

Почему?

- Оптимальный комплекс кальция с витамином Д₃ обеспечивает точное попадание кальция к костям, зубам, волосам и ногтям
- Жевательная таблетка начинает действовать уже во рту, растворяясь и насыщая кальцием зубы и десны
- Экологически чистый норвежский кальций
- Эффективность подтверждена многолетним опытом применения

* Кальций-Д₃ Никомед Форте является базовым препаратом для лечения остеопороза и может комбинироваться с другими препаратами для лечения остеопороза



Реклама

Рег. номер МЗ РФ: П. № 0133355/01-2001

О применении и противопоказаниях читайте в инструкции

ВИТАМИН D₂ И D₃ В ЛЕЧЕНИИ ИНВОЛЮЦИОННОГО ОСТЕОПОРОЗА

Значительно более впечатляющие результаты получены при применении нативных витаминов D у лиц старших возрастных групп.

К настоящему времени имеются доказательства, что применение эргокальциферола (внутримышечно 150000-300000 ЕД в год) (18) в сочетании с солями кальция у лиц старше 75 лет способно достоверно уменьшать частоту переломов костей.

Проведенное во Франции исследование, охватившее 3270 женщин старше 75 лет, проживающих в домах престарелых, показало, что назначение 600-800 МЕ холекальциферола и 1200 мг кальция достоверно повышало на 2,7% МПКТ проксимального отдела бедренной кости в отличие от пациенток контрольной группы, у которых указанный показатель за время наблюдения снизился на 4,6% (12). Также было выявлено снижение на 43% ($p \leq 0,05$) частоты переломов шейки


бедрца и на 32% ($p=0,015$) – всех других видов переломов по сравнению с группой плацебо. 1404 пациентки продолжили лечение до 3 лет. Наблюдалось дальнейшее, несколько менее выраженное, но статистически достоверное снижение частоты переломов как шейки бедрца, так переломов иной локализации (12).

Практическая значимость результатов данного исследования состоит в том, что оно продемонстрировало возможность проведения даже в старческом возрасте активной профилактики ОП и переломов костей, которая может осуществляться с использованием недорогих и безопасных препаратов. Такое заключение особенно важно с точки зрения фармакоэкономики, когда при затрате небольших средств можно добиться максимального результата, в данном случае – достоверного снижения частоты переломов проксимального отдела бедренной кости.

В то же время Lips и соавт. (22), применяя холекальциферол 10 мкг (400 ЕД) в

день, не выявили достоверных различий в частоте переломов костей при сравнении с плацебо-группой.

Лечение солями Ca и витамином D₃ в трехлетних плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях с участием 389 мужчин и женщин в среднем возрасте 71 год показало эффективность в отношении повышения МПК в позвоночнике, особенно в период лечения, а также снизило количество внепозвоночных переломов костей (13, 25).

В настоящее время во всех клинических рекомендациях по ведению остеопороза утверждается с высокой степенью доказательности, что соли кальция в сочетании с холекальциферолом являются основным методом фармакопрофилактики остеопороза, обязательным компонентом терапии установленного остеопороза с антирезорбтивными препаратами, а в качестве монотерапии могут применяться у пожилых лиц с доказанным дефицитом витамина D. 

Список литературы:

- Бахтиярова СА, Лесняк ОМ.: Дефицит витамина D среди пожилых людей. // Ж. Общая врачебная практика, 2004, N1, с. 26-32.
- Беневоленская ЛИ, Лесняк ОМ.: Клинические рекомендации «Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение» // Москва, Геотар-Медиа, 2005, с. 119-126.
- Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову. // EULAR Publishers, Basle, 1996, пер. с англ. Е.Хануковой, S.Y.S. Publishing, Moscow, 1996, 140 с.
- Древаль АВ, Марченкова ЛА, Крюкова ИВ, Тишина РС, Балашова НВ, Портной ЛМ, Мылов НМ, Рубин МП.: Эффективность применения комбинированной терапии кальцием с высокими и средними дозами витамина D₃ для профилактики постменопаузального остеопороза. // Ж. Остеопороз и остеопатии, 2007, N 1, с. 20-25.
- Крыжова НС, Рожинская ЛЯ, Ермакова ИП, Ильин АВ, Сазонова НИ, Мельниченко ГА.: Влияние статинов в сравнении с кальцием и витамином D на показатели костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани у женщин с остеопенией в постменопаузе. // Ж. Остеопороз и остеопатии, 2005, № 2, с. 37-43.
- Торопцова НВ, Никитинская ОА, Демин НВ, Беневоленская ЛИ.: Профилактика постменопаузального остеопороза: результаты годовичного наблюдения. // Проблемы ревматологии, 2007 № 5.
- Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия. // Остеопороз и остеопатии. 1998, №3, с.2-6.
- Шварц Г.Я. Препараты витамина D. Лекарственные средства для лечения и профилактики остеопороза. Москва, Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2002 г.
- American association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice, 2003, vol. 9, pp. 544-564.
- Bronner F. Calcium and Osteoporosis. Am. J. Clin. Nutr., 1994, vol.60, pp.831-836.
- Brown JP, Josse RG.: 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ, 2002, vol. 167 (10 suppl) pp. S1-S34.
- Chapuy M.C., Arlot M.E., Delmas P.D. et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. // Br. Med. J., 1994. vol. 308, pp.1081-1082.
- Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E.- Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in man and women 65 years age or older. // N.Engl. Med.J., 1997, vol.337, pp.670-676.
- De Nijs RN, Jacobs JW, Algra A. et al. 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, vol.15 pp. 589-602.
- Feldman ED, Glorieux FH, Pike JW.: Vitamin D // Academic Press, San Diego (California), 1997, 1285p.
- Gallagher J.C. Vitamin D treatment in osteoporosis and osteomalacia In «Osteoporosis», eds. J. Stevenson and R.Lindsay. Chapman & Hall Medical, London, 1998, pp.243-262.
- Gillespie et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures, associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. // The Cochrane Library, Issue 2, 2004
- Heikinheimo R.J., Inkovaara J.A., Harju E.J. et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. // Calcif. Tissue Int. 1992. vol.51, pp.105-110.
- Holick M.F, McCollum Award Lecture 1994. Vitamin D - New horizons for the 21st century. // Am.J.Clin Nutr., 1994, vol. 60, pp. 619-630.
- Hurwitz C.H., Aryeh R.J. et al. Gastric acidity in older adults. // JAMA 1997, vol. 278, pp. 659-662.
- Kinyami H.K., Gallagher J.C. et al. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly, free living women and women living in nursing homes. //Am. J. Clin. Nutr., 1997, vol. 65, pp. 790-797.
- Lips P, Graafmans W.C., Ooms M.E. et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. //Ann. Int. Ved. 1996. vol. 124, pp. 400-406.
- Matkovic V., R.P. Heaney. Calcium Balance During Human Growth: Evidence for Threshold Behavior. // Am. J. Clin. Nutr., 1992. vol. 55 pp. 992-996.
- Menczel J., Folders J. et al. Alphacalcidol (alpha D₃) and calcium in osteoporosis. // Clin. Orthop. 1994. vol.300, pp. 241-247.
- Nieves J.W, Komar L., Cosman F, Lindsay R.- Benefit of calcium to antiresorbitive therapy. // Am.J.Clin.Nutr., 1998, vol.67, pp.18-24.
- Optimal Calcium Intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake //JAMA. 1994. vol. 272, pp.1942-1948.
- Orimo H. Alfacalcidol in the treatment of established osteoporosis. In: Christiansen C. et al. Osteoporosis 1993. Fourth International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conferemce. Hong Kong. Proceedings: 1993. pp. 380-382.
- Recker R.R., Kimmel D.B., Hinders S., Davies K.M. Antifracture efficacy of calcium in elderly women // J.Bone Miner.Res. 1994. vol.9 (Suppl.1), S154.
- Reid I.R. et al. Calcium Supplementation Reduce Bone Loss in Postmenopausal Women: 2-year Placebo-controlled Study // New Engl. J. Med., 1993. vol. 328, pp. 460-464.
- Richy F, Ethgen O, Bruyere O. et al. Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. Osteoporos Int, 2004, vol. 15, pp. 301-310.