

# Osteoporose

Glenn Haugeberg<sup>1,2</sup>

1) Revmatologisk avdeling, Sørlandet Sykehus HF, 4604 Kristiansand S

2) Det medisinske fakultet, NTNU, Trondheim

## ENGLISH SUMMARY

Haugeberg G. **Osteoporosis**. *Nor J Epidemiol* 2008; 18 (1): 119-123.

Osteoporosis and its clinical consequences the fractures are among the main contributors of increased morbidity and increased mortality among elderly people. After the age of 50 years every second female and 1 out of 5 males during the rest of their life time will have a low energy fracture. Patients with several inflammatory rheumatic joint diseases and endocrinological diseases have been shown to have an increased risk for osteoporosis and low energy fracture. The burden of the osteoporosis bone disease for both individuals (morbidity and mortality) and society (costs) is high.

## SYKDOMSDEFINISJON

Osteoporose er definert som en generalisert skjelett-sykdom karakterisert av lav beinmasse og forringet mikroarkitektur i beinvevet, med derav følgende økt beinskjørhet og økt risiko for frakturer (1). Den kliniske konsekvensen av osteoporose er beinbrudd og de konsekvensene et beinbrudd fører til.

## HISTORIKK OG OSTEOPOROSEINDELING

Osteoporose er sannsynligvis en gammel sykdom. Hos 4000 år gamle mumier har arkeologer funnet holdpunkt for osteoporose i skjelettet. Men det er først rundt 1820-årene at tilstanden ble assosiert med sykdom. Den franske patologen Jean Lobstein er den første som bruker begrepet osteoporose for å beskrive "porøst bein". Rundt den samme tiden beskriver den engelske kirurgen Sir Astley Cooper en tilstand med "aldersrelatert degenerasjon av bein assosiert med redusert beinstyrke og økt risiko for beinbrudd" og ble således den første til å beskrive det som senere ble kalt senil osteoporose. Først på 1940-tallet er det at man begynner å forstå de bakenforliggende mekanismene til osteoporose. Gjennom sine endokrinologiske studier kommer Fuller Albright frem til at virvelbrudd hos postmenopausale kvinner er forårsaket av tap av beinmasse og at dette er forårsaket av østrogenmangel. Tilstanden er senere kalt postmenopausal osteoporose. Oppdagelsen av kortikosteroider på slutten av 1940-tallet representerte et stort medisinsk fremskritt. Betennessykdommer som f.eks. revmatoid artritt (RA) og astma lot seg nå effektivt behandle. Etter kort tids bruk utover på 50 tallet ble det klart at glukokortikosteroider fører til økt risiko for beinbrudd. I de påfølgende årene ble det også påvist at osteoporose kan være forårsaket av en rekke andre sykdommer som f.eks. endokrinologiske sykdommer (hypertyreose, hyperparatyreose) og inflammatoriske sykdommer (f.eks. RA og SLE).

På bakgrunn av de forskjellige patofysiologiske årsakene til osteoporose deles osteoporose inn i underformer av primær og sekundær osteoporose:

- Primær osteoporose
  - senil osteoporose
  - postmenopausal
  - idiopatisk
- Sekundær osteoporose
  - sykdomsassosiert osteoporose forårsaket av f.eks. RA
  - medikamentassosiert osteoporose forårsaket av f.eks. glukokortikosteroider

## KVANTITATIVE MÅL FOR BEINMASSE OG NYE DIAGNOSTISKE MULIGHETER

Fra 1960-tallet og utover ble det utviklet forskjellige kvantitative metoder for måling av beinmasse. En sterk sammenheng ble funnet mellom beinmasse og beinstyrke (2,3) og mellom beinmasse og beinbrudd (4-6). Forskjellige surrogat-målemetoder for måling av beinmasse har blitt utviklet som f.eks. dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) (7), kvantitativ computer tomografi (8), radiogramometri (9) og kvantitativ ultralyd (10). I løpet av de siste 15-20 årene har DEXA blitt den mest brukte teknikken for undersøkelse av beintetthet, og er ansett som gullstandarden blant kvantitative beinmassemål (11-14).

I 1994 satte en arbeidsgruppe under verdens helseorganisasjon (WHO) frem forslag til diagnostiske kategorier basert på beintetthetsmålinger gjort med DEXA i hofte (15,16). Disse cut-off verdiene angis i T-skore. Per definisjon er T-skore antall standardavvik persons BMD ligger fra middelverdien for BMD i normalpopulasjonen av friske kvinner i alderen 20-40 år. På bakgrunn av beintetthetsverdier angitt i T-skore og frakturhistorie ble følgende operative definisjon av osteoporose foreslått, bedre kjent som "WHO's osteoporosedefinisjon" (15,16):

Stadium 1: Normal, T-skore  $> -1,0$  SD  
 Stadium 2: Osteopeni, T-skore  $-1,0$  til  $-2,5$  SD  
 Stadium 3: Osteoporose, T-skore  $\leq -2,5$  SD  
 Stadium 4: Etablert osteoporose, T-skore  $\leq -2,5$  SD og tidligere lavenergiebeinbrudd

WHO's osteoporosedefinisjon var opprinnelig kun tenkt brukt for postmenopausale hvite kvinner men har fått allmenn anvendelse og blir i mangel av andre definisjoner også brukt for andre grupper som f.eks. menn og andre etniske grupper og sekundære osteoporoseformer.

## RISIKOFAKTORER FOR OSTEOPOROSE OG BEINBRUDD

I tillegg til å diagnostisere osteoporose kan beintetthetsmålinger også brukes til å predikere frakturrisiko. For vertebrale brudd og hoftebrudd har man vist at frakturrisikoen omtrent fordobles for hvert standardavvik i T-skore som beintettheten reduseres (17,18). Det betyr at en pasient med en T-skore på  $-2,5$  SD målt f.eks. i hofte vil ha en 5-6 ganger økt risiko for vertebrale brudd og hoftebrudd bare på grunn av denne ene risikofaktoren for beinbrudd (17,18).

Det er identifisert en rekke risikofaktorer for beinbrudd ved siden av lav beinmasse. Blant annet er høy konsentrasjon av markører i blodet som indikerer økt beinresorpsjon og flere kliniske variabler (f.eks. alder, tidligere beinbrudd, tidlig menopause, familiær historie på hoftebrudd) assosiert med økt risiko for beinbrudd (19).

Flere sykdommer er også assosiert med økt risiko for osteoporose som f.eks. RA, ankyloserende spondylitt og hyperparatyreoidisme. Ved inflammatorisk revmatiske sykdommer er RA best studert med hensyn til osteoporose. Ved RA har markører for inflammasjon vist seg å være assosiert med økt risiko for osteoporose og vertebrale beinbrudd (20-22). Redusert fysisk funksjon som er en konsekvens av den inflammatoriske sykdommen har også vist seg å gi økt risiko for osteoporose (23).

Bruk av glukokortikosteroider er i flere studier vist å gi økt beintap og derav også økt risiko for beinbrudd (22,24-27). Risikoen for utvikling av steroideindusert osteoporose er avhengig av dose, lengde på behandling og om behandlingen gis kontinuerlig eller i kurer (28). Ved bruk av glukokortikosteroider skjer beintapet raskt. I en studie av trabekulært beinvev hos pasienter som ble behandlet med 10 mg prednisolon i 20 uker, undersøkt med QCT, var beintapet på hele 7% (25). I denne studien, og som også er vist i andre studier, fant man at etter seponering av prednisolon normaliserte beinmassen seg nesten tilbake til utgangsverdien for beinmasse før oppstart av behandlingen (25,29,30).

## PREVALENS AV OSTEOPOROSE

Hos voksne synker beintettheten med alder. Prevalensen av osteoporose er derfor sterkt stigende med

alderen. Mens kun 1 av 200 friske kvinner i alderen 20-40 år har en beintetthet som er lik eller lavere enn T-skore  $-2,5$  SD (osteoporose cut-off verdi) så har ca. 40% av 85 år gamle kaukasiske kvinner osteoporose basert på denne cut-off verdien. For eldre menn er disse tallene lavere. For sekundær osteoporose er prevalensen av osteoporose høyere fordi flere faktorer er involvert i utviklingen av osteoporosen. Ved RA spiller følgende tilleggsfaktorer en rolle i utviklingen av osteoporosen: redusert fysisk aktivitet/funksjon, betennelsesykdommen i seg selv og bruk av glukokortikosteroider (31). I en norsk studie ble det funnet en dobbelt forekomst av osteoporose hos RA-pasienter sammenlignet med befolkningen for øvrig (23,32). Økt forekomst av osteoporose er også påvist hos pasienter med andre inflammatoriske sykdommer som f.eks. SLE og ankyloserende spondylitt (33-35).

## PREVALENS AV OSTEOPOROSEBEINBRUDD

Ryggvirvelbrudd, hoftebrudd og radiusbrudd regnes som de klassiske lavenergiebeinbruddene. Det er vist store kjønnsforskjeller og geografiske forskjeller i forekomst av beinbrudd. For hoftebrudd og ryggvirvelbrudd er det vist en nærmest eksponentiell økning med alderen fra 50 år og oppover mens det for radiusbrudd ikke er sett en like sterk sammenheng med økende alder.

I en europeisk studie fant man at den relative risikoen for vertebralt ryggbrudd varierte med en faktor 3 blant de undersøkte landene, hvor Norge i denne studien lå i det øvre sjiktet for risiko for ryggvirvelbrudd (36). I denne studien konkluderte man med at alder og beintetthet var de to faktorene som forklarte det meste av forskjellene i relativ risiko for vertebral ryggbrudd både for menn og kvinner mellom de forskjellige sentrene i Europa (36).

Hos RA-pasienter er denne risikoen ytterligere økt. I en norsk studie fant man at RA-pasienter har en 2-3 ganger økt forekomst av vertebrale brudd sammenlignet med befolkningen for øvrig (22).

Det er påvist store forskjeller i insidens av hoftebrudd i verden (37). For hoftebrudd har man funnet en 10-15 gangers forskjell i insidens mellom land som har lav insidens (f.eks. Tyrkia, Korea, Venezuela og Chile) sammenlignet med land som har veldig høy insidens (Norge, Island, Sverige, Danmark og USA) (37). Den høyeste insidens av hoftebrudd i verden er funnet i Oslo (37). I 1996/97 fant man en aldersjustert hoftefrakturrate i Oslo per 10.000 innbyggere hos de over 50 år på 118,0 for kvinner og 44,0 for menn (38). Det er også påvist geografiske forskjeller for insidens av hoftebrudd både mellom bydeler i Oslo og mellom Oslo og andre områder i Norge. Hos kvinner er risikoen for hoftebrudd 23% høyere for de som bor i Oslo øst (karakterisert med lavere levestandard enn Oslo vest) sammenlignet med de som bor i Oslo vest (39). Mens for kvinner bosatt i Sogn og Fjordane sammenlignet med Oslo vest er risikoen for hoftebrudd redusert med

26% (39). Sikker forklaring til disse forskjellene har man ikke. For hoftebrudd har man funnet en overhyppighet hos RA-pasienter i forhold til det som hadde vært forventet. I en norsk studie var den relative risikoen for hoftebrudd hos RA-pasienter 5 ganger så stor sammenlignet med matchede kontroller fra befolkningen (40).

I Norge har man også funnet en økt insidens av radiusbrudd sammenlignet med andre vestlige land. I 1998/99 fant man en aldersjustert radiusfrakturrate i Oslo per 10.000 innbyggere hos de over 50 år på 109,8 for kvinner og 25,4 for menn (41). Hos RA-pasienter har man derimot ikke kunnet vise at radiusbrudd forekommer hyppigere enn i befolkningen for øvrig (40).

For hoftebrudd og radiusbrudd ser det ut for at insidensen ikke lenger er stigende (41). I en norsk studie ble det ikke funnet store forskjeller i insidens av hoftebrudd i Oslo i undersøkte kohorter fra 70-, 80- og 90-tallet (38). I en studie av radiusbrudd i Oslo kunne man heller ikke påvise en sikker økning i aldersjustert forekomst av radiusbrudd fra 1979 til 1998/99 (41). De samme observasjoner er også gjort i Sverige hvor man i en studie konkluderte med at hyppigheten av hoftebrudd totalt sett faktisk er litt synkende (42). En nærliggende forklaring er at dette skyldes effekten av farmakologiske og ikke-farmakologiske tiltak som har vært i gang satt for å motvirke sykdommen de siste 15-20 årene.

### KONSEKVENSENE AV OSTEOPOROSE-BEINBRUDD

Livstidsbruddrisikoen for en postmenopausal kvinne  $\geq$  50 år er 16% for hoftebrudd, 15% for radiusbrudd og 32% for ryggvirvelbrudd (43). For samfunnet er de økonomiske kostnadene med osteoporosebeinbrudd høye og representerer en betydelig byrde for helsesystemet (44-48).

For den enkelte pasient kan et beinbrudd få store konsekvenser. I stikkord nevnes smerte, deformiteter, redusert fysisk funksjon, økt avhengighet, redusert

livskvalitet og økt mortalitet. Det er spesielt hoftebrudd og ryggvirvelbrudd som har vist seg å være assosiert med økt dødelighet (49). I en nylig dansk studie ble det konkludert med at den økte dødeligheten ved hoftebrudd var assosiert med frakturhendelsen og ikke til pasientens co-morbiditet før beinbruddet (50).

I prospektive studier har man for hoftebrudd funnet at 20% av pasientene dør i løpet av det første året (50,51). Blant de som overlever hoftebruddet det første året får mange økt behov for hjelp. I en studie fant man at hos de som overlevde det første året fikk ca. 30% behov for kommunal hjelp til å greie seg og 25% fikk redusert bevegelighet (51). Frem til nylig har morbiditeten og ikke mortalitet ved beinbrudd hatt hovedfokus. Dette blant annet fordi man vanskelig kunne forestille seg at osteoporosebehandling ville kunne ha noen innvirkning på mortaliteten. En nylig publisert studie viste en signifikant reduksjon i dødelighet på ca. 30% hos pasienter som ble behandlet med bisfosfonatet zoledronsyre etter hoftebrudd sammenlignet med de som fikk placebo (52). Behandling av pasienter med etablert osteoporose synes derfor ikke bare å kunne redusere de kliniske konsekvensene med økt morbiditet men også dødeligheten som en konsekvens av sykdommen.

### KONKLUSJON

Osteoporose og de kliniske konsekvensene som følger beinbrudd er blant de viktigste årsakene til økt morbiditet og mortalitet hos eldre personer. Hos personer over 50 år vil ca. 50% av alle kvinner og ca. 20% av alle menn få et osteoporosebrudd i løpet av livet. Flere inflammatorisk revmatiske sykdommer og endokrinologiske sykdommer gir økt risiko for utvikling av osteoporose og beinbrudd. Sykdommen er derfor en stor utfordring for samfunnet både når det gjelder direkte pengekostnader men også når det gjelder behov for medisinsk faglig personale på både sykehus og ute i kommunene.

### REFERANSER

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; **94**: 646-50.
2. Dalen N, Hellström LG, Jacobson B. Bone mineral content and mechanical strength of the femoral neck. *Acta Orthop Scand* 1976; **47**: 503-8.
3. Hansson T, Roos B, Nachemson A. The bone mineral content and ultimate compressive strength of lumbar vertebrae. *Spine* 1980; **5**: 46-55.
4. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; **341**: 72-5.
5. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fracture. *BMJ* 1996; **312**: 1254-9.
6. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; **7**: 633-8.

7. Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 1997; **27**: 210-28.
8. Cann CE. Quantitative CT for determination of bone mineral density: A review. *Radiology* 1988; **166**: 509-22.
9. Jørgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Hannover Bjarnason N. Digital x-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol* 2000; **20**: 330-5.
10. Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 1-15.
11. Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP. X-ray dual-photon absorptiometry: a new method for the measurement of bone density. *Br J Radiol* 1989; **62**: 587-92.
12. Johnson J, Dawson-Hughes B. Precision and stability of dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Calcif Tissue Int* 1991; **49**: 174-8.
13. LeBlanc AD, Schneider VS, Engelbretson DA, Evans HJ. Precision of regional bone mineral measurements obtained from total-body scans. *J Nucl Med* 1990; **31**: 43-5.
14. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 826-32.
15. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; **9**: 1137-41.
16. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organisation, 1994.
17. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; **288**: 1889-97.
18. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; **20**: 1185-94.
19. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; **359**: 1929-36.
20. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; **344**: 23-7.
21. Lodder MC, Haugeberg G, Lems WF et al. Radiographic damage associated with low bone mineral density and vertebral deformities in rheumatoid arthritis: the Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Arthritis Rheum* 2003; **49**: 209-15.
22. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 420-5.
23. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 522-30.
24. Haugeberg G, Orstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum* 2002; **46**: 1720-8.
25. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; **119**: 963-8.
26. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 993-1000.
27. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; **19**: 893-9.
28. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004; **15**: 323-8.
29. Dolan AL, Moniz C, Dasgupta B et al. Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 2022-9.
30. Haugeberg G, Myklebust G, Dovland H, Mikkelsen B, Gran JT. No permanent reduction in bone mineral density during treatment of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis using low dose corticosteroids. *Scand J Rheumatol* 2000; **29**: 163-9.
31. Haugeberg G. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; **117**: 651-4.
32. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000; **43**: 2776-84.
33. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum* 2000; **59**: 110-5.

34. Geusens P, Vosse D, Van Der LS. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; **19**: 335-9.
35. Borman P, Bodur H, Bingol N, Bingol S, Bostan EE. Bone mineral density and bone turnover markers in a group of male ankylosing spondylitis patients: relationship to disease activity. *J Clin Rheumatol* 2001; **7**: 315-21.
36. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner Res* 1997; **12**: 1883-94.
37. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002; **17**: 1237-44.
38. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA et al. Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* 2001; **29**: 413-8.
39. Kaastad TS, Meyer HE, Falch JA. Incidence of hip fracture in Oslo, Norway: differences within the city. *Bone* 1998; **22**: 175-8.
40. Orstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 177-82.
41. Lofthus CM, Frihagen F, Meyer HE, Nordsletten L, Melhuus K, Falch JA. Epidemiology of distal forearm fractures in Oslo, Norway. *Osteoporos Int* 2008 (in press).
42. Lofman O, Berglund K, Larsson L, Toss G. Changes in hip fracture epidemiology: redistribution between ages, genders and fracture types. *Osteoporos Int* 2002; **13**: 18-25.
43. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 2445-8.
44. Shanahan EM, Smith MD. Rheumatoid arthritis, disability and the workplace. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; **13**: 675-88.
45. Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL et al. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2002; **13**: 323-30.
46. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; **7**: 390-406.
47. Norris RJ. Medical costs of osteoporosis. *Bone* 1992; **13**: 11-6.
48. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. *Bone* 1994; **15**: 377-86.
49. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 556-61.
50. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Increased mortality in patients with a hip fracture – effect of pre-morbid conditions and post-fracture complications. *Osteoporos Int* 2007; **18**: 1583-93.
51. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985; **7**: 178-208.
52. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1799-809.