

Diagnostyka osteoporozy – aspekty praktyczne

Marek Tałałaj, Ewa Marcinowska-Suchowierska, Agnieszka Jasik

Wprowadzenie

Obowiązujące definicje osteoporozy pozwalają na rozpoznanie choroby na podstawie wyniku badania densytometrycznego lub klinicznej oceny jej zaawansowania. Kryteria ustalone w 1994 r. pod egidą WHO wskazują, że z osteoporozą mamy do czynienia wtedy, gdy gęstość mineralna kości (BMD) określona metodą dwuenergetycznej densytometrii rentgenowskiej (DXA) wynosi $< 2,5$ odchylenia standardowe od szczytowej wartości BMD, typowej dla młodych kobiet w wieku 20-29 lat.¹

Wielbicieli statystyki spieszymy uspokoić, że korzystanie z tej definicji nie wymaga biegłej znajomości matematyki ani nawet umiejętności obsługi kalkulatora. Wynik badania densytometrycznego zawiera wskaźnik T-score, którego wartość jest poszukiwaną liczbą odchylenia standardowych od szczytowej wartości BMD. Zgodnie z definicją WHO T-score $-2,5$ jest zatem densytometrycznym progiem rozpoznawania osteoporozy.

Prowadzone w następnych latach obserwacje wykazały jednak, że ponad połowa wszystkich złamań szkieletu następuje u osób z wartością T-score powyżej $-2,5$. Nasunęło to wniosek, że podatność kości na złamania zależy nie tylko od stopnia gęstości, mierzonej badaniem DXA, ale i od wielu innych, różnorodnych czynników, decydujących o jakości tkanki kostnej.^{2,3}

Aktualna definicja osteoporozy określa ją jako „chorobę szkieletu charakteryzującą się obniżoną wytrzymałością kości, co zwiększa ryzyko złamania”.⁴

Diagnostyka różnicowa osteoporozy

Najczęstszymi przyczynami skłaniającymi pacjenta, a częściej pacjentkę, do zgłoszenia się do lekarza zajmującego się chorobami układu kostnego są:

- dolegliwości bólowe ze strony układu kostno-stawowego
- przebyte złamanie kości
- skierowanie przez lekarza innej specjalności, który stwierdził objawy kliniczne lub nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych sugerujące zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej
- wynik badania densytometrycznego nasuwający podejrzenie osteoporozy.

W każdym z tych przypadków na podstawie wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego oraz rozsądnie zaplanowanych badań dodatkowych należy rozstrzygnąć,

jaka jest przyczyna zgłaszanych dolegliwości lub nieprawidłowości w wynikach badań. Należy brać pod uwagę m.in. chorobę zwyrodnieniową stawów, schorzenia endokrynologiczne, chorobę nowotworową, następstwa działania leków stosowanych z powodu innych chorób przewlekłych.

W toku diagnostyki różnicowej należy wykluczyć przede wszystkim:

- nadczynność tarczycy i przytarczyc
- chorobę lub zespół Cushinga
- hipogonadyzm u mężczyzn
- niewydolność nerek
- zaburzenia wchłaniania jelitowego, m.in. w następstwie celiakii, gastrektomii, cholecystektomii
- szpiczaka mnogiego oraz raka tarczycy, piersi u kobiet i prostaty u mężczyzn, czyli nowotwory dające najczęściej przerzuty do układu kostnego
- przyjmowanie przez pacjentów glikokortykosteroidów, heparyny, preparatów przeciwpadaczkowych.

W połączeniu z badaniem podmiotowym i przedmiotowym w większości przypadków wystarczy wykonanie podstawowych badań: OB, morfologii krwi, stężenia w surowicy potasu, wapnia, fosforanów nieorganicznych, kreatyniny, aktywności aminotransferaz, całkowitego stężenia białka (ewentualnie proteinogramu) i badania ogólnego moczu.

Bóle kręgosłupa, szczególnie zlokalizowane w odcinku piersiowym i lędźwiowym, stanowią wskazanie do wykonania badania rtg w celu oceny nasilenia zmian zwyrodnieniowych lub deformacji i kompresji trzonów kręgowych.

Ocena ryzyka złamań kości

Kolejnym etapem diagnostyki jest możliwie dokładne oszacowanie ryzyka złamania kości, na podstawie oceny jak największej liczby znanych elementów modyfikujących jego wytrzymałość mechaniczną. Ryzyko wystąpienia złamania zwiększa zarówno niska masa kostna, jak i kliniczne czynniki nasilające kruchość kości niezależnie od zmian gęstości mineralnej.

Badanie densytometryczne

Dwuenergetyczna densytometria rentgenowska (DXA) pozwala na pomiar gęstości mineralnej kości (BMD), m.in. w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, bliższej nasady kości udowej i kościach przedramienia. Wykazano, że obniżenie BMD o 1 SD w kręgosłupie lędźwiowym podwaja ryzyko kompresyjnego złamania kręgu. Analogiczne obniżenie BMD w szyjce kości udowej sygnalizuje w przybliżeniu 2,5-krotny wzrost zagrożenia złamaniem bliższej nasady

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska jest kierownikiem, a dr hab. med. Marek Tałałaj i lek. med. Agnieszka Jasik są pracownikami naukowymi Kliniki Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych CMKP w Warszawie.

kości udowej.⁵ Narastające z wiekiem zmiany zwyrodnieniowe powodują, że po 60-70 r.ż. pomiary BMD kręgosłupa stają się coraz mniej wiarygodne. Dlatego uzgodniono, że najodpowiedniejszym miejscem pomiaru jest bliższy koniec kości udowej, gdzie należy brać pod uwagę albo wynik uzyskany w szyjce kości udowej, albo uśrednioną wartość BMD w całym badanym obszarze bliższego końca kości udowej (total hip) w zależności od tego, w którym miejscu osiągnięta zostanie progowa wartość T-score $-2,5$.⁶ Wynik badania DXA zależy od ilości substancji mineralnej zawartej w kości, dlatego technika ta nie pozwala różnicować osteoporozy i osteomalacji.

Powtarzalność badań densytometrycznych jest bardzo wysoka: współczynnik wariancji wynosi około 1% dla badań kręgosłupa, zaś w przypadku badań bliższego końca kości udowej 2-5%. Ponieważ oczekiwana zmiana BMD wynosi zwykle od <1 do kilku procent rocznie, powtarzanie tego badania uzasadnione jest nie częściej niż co 1-2 lata. W celu minimalizacji błędów należy zadbać o to, aby kolejne badania wykonywane były z wykorzystaniem tego samego densytometru i najlepiej przez tego samego technika.

Kliniczne czynniki ryzyka osteoporozy

Niezależnym czynnikiem determinującym podatność na złamanie kośćca jest wiek pacjentki. Wykazano, że w przypadku osób o jednakowej gęstości mineralnej kości (ze wskaźnikiem T-score $-2,5$) ryzyko złamania bliższego końca kości udowej w okresie kolejnych 5 lat wynosi około 3% u kobiet w grupie wieku 65-69 lat i aż 14% w grupie wieku 80-84 lata. Szacuje się, że co 5 lat, niezależnie od zmian BMD, ryzyko złamania wzrasta 1,4 raza.⁷

Inne parametry jakościowe modyfikujące w istotny sposób wytrzymałość mechaniczną szkieletu to m.in. wymiary kości, ich architektura wewnętrzna (zwłaszcza struktura kości beczkowej oraz grubość i stopień porowatości kości korowej), tempo przebudowy tkanki kostnej, liczba mikro-pęknięć beczek i zdolność ich reperacji, struktura i budowa kolagenu. Ryzyko złamań zależy też od czynników pozakostnych związanych ze sprawnością ruchową pacjentki, zaburzeniami równowagi, upośledzeniem widzenia, z czym związana jest większa skłonność do potknięć i upadków.

Liczne badania pozwoliły zdefiniować najistotniejsze czynniki ryzyka złamań i większości z nich przypisać ryzyko względne (RW) czyli liczbę, która określa, ile razy wzrasta ryzyko złamania przy obecności lub nasileniu danej cechy.⁸⁻¹⁰

Najistotniejsze czynniki ryzyka złamania kośćca to

- płeć żeńska
- masa ciała <58 kg, RW=1,4
- złamanie kręgu (zwiększa ryzyko kolejnego złamania kręgu 4-8 razy) (B22)
- przebyte złamanie kośćca >50 r.ż., RW=1,5
- złamanie biodra u matki, RW=1,9
- przebyte nadczynność tarczycy, RW=1,7
- przyjmowanie glikokortykosteroidów (bardzo znaczne zwiększenie RW proporcjonalne do dawki i czasu terapii)
- długotrwałe stosowanie benzodwuzepin, RW=1,6
- stosowanie leków przeciwpadaczkowych, RW=2,0
- stosowanie heparyny
- palenie tytoniu, RW=1,2
- nadużywanie alkoholu

- wypijanie codziennie 2 dużych kaw, RW=1,2
- późny wiek pokwitania i wczesna menopauza u kobiet
- hipogonadyzm u mężczyzn
- szybka przebudowa tkanki kostnej – wartość markerów resorpcji powyżej normy dla okresu przedmenopauzalnego, RW=2,0
- obniżona wartość wskaźnika sztywności w badaniu usg pięty, RW=1,5 /1 SD
- małe spożycie wapnia i witaminy D
- zaburzenia koordynacji ruchowej: niezdolność do samodzielnego wstania z fotela, RW=1,7
- zaburzenia równowagi, RW=1,7
- zaburzenia widzenia, RW=2,0.

Dodatkowego omówienia wymaga interpretacja badań ultrasonograficznych kości oraz badań biochemicznych markerów resorpcji i tworzenia kości pozwalających ocenić szybkość przebudowy szkieletu.

Badania ultrasonograficzne

Technika ta daje pośredni wgląd w strukturę kości i pozwala oszacować jej wpływ na ryzyko złamania. Poddaje ona analizie fale ultradźwiękowe przechodzące przez oceniane struktury kostne. Najczęściej wykonuje się badania kości piętowej, rzadziej rzepki i warstwy korowej piszczeli.

Mierzona jest szybkość przechodzenia fali ultradźwiękowej (SOS – speed of sound) oraz tłumienie fal ultradźwiękowych (BUA – broad-band ultrasound attenuation). Z tych dwóch parametrów wyliczany jest wskaźnik wytrzymałości „stiffness”, który jest arytmetyczną sumą znormalizowanych wartości SOS oraz BUA. Jego wartość podawana jest m.in. jako wskaźnik T-score.

Wyniki badań usg słabo korelują z BMD w kręgosłupie i bliższym końcu kości udowej, natomiast w pewnej mierze odzwierciedlają parametry mechaniczne kości i ich podatność na złamanie. Ultrasonografia uznawana jest za metodę przesiewową i pomocniczą, ale nie uprawnia do rozpoznawania osteoporozy.

Biochemiczne markery przebudowy tkanki kostnej

Kość podlega procesowi ciągłej przebudowy polegającej na resorpcji starej kości przez osteoklasty i tworzeniu w to miejsce nowej tkanki kostnej przez osteoblasty. Zarówno duże przyspieszenie przebudowy kości zmniejszające średni stopień jej uwapnienia, jak i znaczne spowolnienie tego procesu, ograniczające możliwości reperacji mikrouszkodzeń jakim podlega szkielet, osłabia jej wytrzymałość mechaniczną.

Monitorowanie aktywności procesów resorpcji i tworzenia tkanki kostnej może być prowadzone na podstawie pomiarów biochemicznych markerów będących wykładnikami aktywności komórek kostnych. Podczas resorpcji tkanki kostnej uwolnieniu ulega m.in. wapń oraz fragmenty kolagenu typu I, który jest podstawowym organicznym składnikiem kości. Włókna kolagenu tworzą długie nici składające się z wielu cząsteczek prokolagenu, dodatkowo połączone poprzecznymi mostkami pirydynowymi lub deoksyprydynowymi, noszącymi nazwę wiązań sieciujących.

Podczas tworzenia nowej kości dochodzi do uwolnienia z niej części białek macierzy kostnej i odcinanych w tej fazie przebudowy fragmentów prokolagenu. Wykładnikiem działalności osteoblastów jest też aktywność fosfatazy alkalicznej biorącej udział w procesie kościotworzenia.

Markery resorpcji kości

Wapń. Oznaczanie stężenia wapnia (Ca) w drugiej porannej porcji moczu – z uwzględnieniem stężenia kreatyniny (Kr) – jest prostą i dostępną metodą oceny aktywności resorpcji tkanki kostnej. Wystarczy podzielić Ca przez Kr, aby uzyskać wskaźnik, którego wartość jest proporcjonalna do tempa resorpcji kości. Jeżeli oba składniki moczu oznaczane są w mg/dl, to przeciętne wartości Ca/Kr wynoszą u kobiet przed menopauzą 0,18–0,24.¹¹

Pirydynolina (PYR) i deoksypirydynolina (DPYR).

Tworzą one poprzeczne wiązania sieciujące, łączące 3 sąsiadujące ze sobą nici kolagenu. Wydalanie PYR i DPYR z moczem odzwierciedla wyłącznie aktywność procesu resorpcji kości, gdyż wiązania te występują tylko w dojrzałym kolagenie; DPYR jest bardziej swoista dla tkanki kostnej. Wykazano, że wyniki oznaczeń PYR i DPYR bardzo dobrze korelują z histomorfometrycznymi parametrami resorpcji kostnej, a współczynniki korelacji wynoszą odpowiednio 0,77 i 0,80.¹²

Usieciowane telopeptydy kolagenu typu I (NTX – cross-linked N-telopeptide i CTX – crosslinked C-telopeptide).

Są to uwolnione podczas resorpcji kostnej fragmenty kolagenu typu I, zawierające jednoniciowe odcinki nazywane telopeptydami oraz powiązane z nimi wiązania sieciujące. Struktury te uwalniane są podczas proteolizy kolagenu i stanowią swoisty wskaźnik resorpcji kości. Oznaczane są w surowicy i w moczu metodami immunologicznymi – z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych.¹³ Szczególnie proste i szybkie jest oznaczanie CTX w surowicy.

Markery tworzenia kości

Aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) w surowicy zależy od obecności jej frakcji kostnej, wątrobowej i jelitowej, a u kobiet ciężarnych dodatkowo izoenzymu łożyskowego. Frakcja kostna fosfatazy alkalicznej (bALP) odpowiada za mniej więcej 50% całkowitej aktywności ALP w surowicy. Całkowita aktywność ALP słabo koreluje z szybkością tworzenia tkanki kostnej. Jej wykorzystanie jako markera tworzenia kości wymaga zwykle dodatkowej kontroli czynności wątroby i dróg żółciowych poprzez oznaczenie aktywności aminotransferaz, GGTP lub stężenia bilirubiny. Frakcję kostną można oznaczyć stosując prostą, ale mało dokładną metodę denaturacji cieplnej. Dopiero zastosowanie przeciwciał monoklonalnych reagujących niemal wybiórczo z izoenzymem kostnym pozwoliło w sposób powtarzalny oznaczać bALP, dobrze odzwierciedlającą aktywność tworzenia tkanki kostnej.¹⁴

Osteokalcyna (OC) jest swoistym dla tkanki kostnej białkiem macierzy kostnej, syntetyzowanym przez osteoblasty; około 50% peptydu uwalniane jest do krwi podczas syntezy nowej kości. W surowicy osteokalcyna występuje w postaci całej cząsteczki, dużego fragmentu obejmującego 43 aminokwasy od końca aminowego oraz kilku małych peptydów. Podwyższone stężenia krążącej osteokalcyny stwierdza się w chorobach metabolicznych przebiegających z przyspieszoną przebudową kości, np. w nadczynności przytarczyc, nadczynności tarczycy oraz u kobiet w okresie pomenopauzalnym.¹⁵

Propeptydy kolagenu typu I to amino- oraz karboksy-końcowe peptydy prokolagenu typu I odcinane przez

proteazy i uwalniane do krwi krążącej podczas tworzenia się włókien kolagenu. Zarówno PICP (procollagen I carboxyterminal peptide), jak i PINP (procollagen I amino-terminal peptide) odzwierciedlają aktywność tworzenia kości. Poziom PICP nie ma jednak wystarczającej czułości w diagnostyce osteoporozy, być może z powodu szybkiej degradacji tego białka w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego wątroby.^{16,17}

W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia choroby nowotworowej uzasadnione może być oznaczenie stężenia sialoprotein. Są one markerem aktywności dojrzałych osteoblastów. Ich poziom w osoczu wzrasta w tworzących przerzuty do kości nowotworach piersi,¹⁸ gruczołu krokowego¹⁹ i tarczycy.²⁰ Sialoproteiny odgrywają rolę w adhezji komórek nowotworowych do macierzy kostnej. Wzrost ich stężenia może stanowić sygnał prodromalny rozwoju przerzutów oraz korelować ze stopniem ich zaawansowania.¹⁹

Ze względu na znaczne zróżnicowanie indywidualne oraz zmienność dobową i długookresową, poziomy biochemicznych markerów przebudowy kostnej nie mogą stanowić podstawy do rozpoznania osteoporozy. Są one natomiast cennym elementem diagnostyki pozwalającym oszacować tempo ubytku masy kostnej i ryzyko złamań szkieletu, reakcję układu kostnego na leczenie antyresorpcyjne lub anaboliczne oraz zweryfikować przyjmowanie leków przez pacjenta.^{21,22} Wartości wskaźników biochemicznych powinny być oznaczane jako element diagnostyki osteoporozy oraz po upływie 3–6 miesięcy od wdrożenia terapii.

Krew powinna być pobierana na czczo, zaś mocz podczas drugiej mikcji porannej, co minimalizuje błąd pomiarów związany z rytmem dobowym. Próbkę krwi i moczu nie mogą być narażone na bezpośrednie światło słoneczne, które przyspiesza rozpad wiązań sieciujących kolagenu.

Wykazano, że wydalanie telopeptydów z moczem wzrasta nawet 2-krotnie w okresie pomenopauzalnym,²¹ a zwiększenie wydalania DPYR o 1 SD wskazuje na 4-krotny wzrost ryzyka złamania biodra.²³

W przypadku wdrożenia hormonalnej terapii zastępczej należy oczekiwać obniżenia markerów resorpcji w granicach 20–50%, natomiast zastosowanie bisfosfonianów powoduje zmniejszenie wydalania NTX i CTX z moczem o 60–80% oraz spadek poziomu NTX w surowicy o około 30%.^{24–26} Wdrożenie leczenia preparatem anabolicznym (PTH) powoduje wzrost poziomu większości markerów tworzenia i resorpcji kości o ponad 100%.²⁷

Podsumowanie

Diagnostyka osteoporozy jest procesem wymagającym zebrania w całość wielu elementów, poczynając od diagnostyki różnicowej poprzez ocenę kliniczną, a kończąc na badaniach densytometrycznych, biochemicznych, radiologicznych. Uwzględnienie jak największej liczby czynników zwiększających ryzyko złamania kości pozwala na wyodrębnienie osób najbardziej zagrożonych rozwojem klinicznie jawnej osteoporozy, a także podjęcie racjonalnej decyzji co do wdrożenia terapii farmakologicznej.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Marek Tałała, Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych CMKP, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa

Piśmiennictwo

1. **Consensus Development Conference.** Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy. Postępy Osteoartrologii 1994;6:135-143
2. **Burger H, de Laet CE, van Daele, et al.** Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Osteoporosis Study. Am J Epidemiol 2000;147(9):871-879
3. **Nowak NA, Badurski JE, Supronik J i wsp.:** Białystok Osteoporosis Study (BOS): Epidemiology of low trauma fractures in the female population. Osteopor Int 2001;12 (Suppl.1):L03
4. **Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy.** NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA 2001;285:785-794
5. **Cummings SR, Bates D, Black DM.** Clinical use of bone densitometry: scientific review. JAMA 2002;288:1889-1897
6. **Badurski J.** Osteoporoza a złamania. Blackhorse Sc Publ, Warszawa 2003;29
7. **Black DM.** On behalf of ISCD/NOF/ASBMR Working Group. Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. Osteoporos Int 2000;11(suppl 2):S58
8. **Cummings SR, Newitt MC, Browner WS, et al.** Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-773
9. **Roy DK, O'Neill TW, FinnJD, et al.** Determinants of incidental vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporos Int 2003;14:19-26
10. **Black DM, Steinbuch M, Palermo L, et al.** An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001;12:519-528
11. **Badurski JE, Jancewicz P, Daniluk S i wsp.** Normy kalciurii u kobiet odcinane współczynnikami Ca/Kr. Postępy Osteoartrologii 1997;9:179-184
12. **Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, et al.** Diary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. J Bone Miner Res 1991;6:639-644
13. **Hannon RA, Sacco-Gibson N, Mallinak N, et al.** Comparison of ELISA and Direct Response Device to measure urinary type I collagen N-telopeptide (NTX) in postmenopausal women. Arth Reum 1999;42:S290
14. **Harris H.** The human alkaline phosphatases: what we know and what we don't know. Clin Cim Acta 1989;180:177-188
15. **Gundberg CM.** Osteocalcin. In: Bone markers. Martin Dunitz Ltd. 2001;65-72
16. **Orum O, Hansen M, Jensen CH, et al.** Type I N-terminal propeptide (PINP) as an indicator of type I collagen metabolism: ELISA development, reference interval, and hypovitaminosis D induced hyperparathyroidism. Bone 1996;19:157-163
17. **Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, et al.** Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen in healthy children from 1st year to adulthood and in metabolic bone diseases. Eur J Pediatr 1992;151:764-768
18. **Bellahcene A, Merville MP, Castronovo V.** Expression of bone sialoprotein, a bone matrix protein, in human breast cancer. Cancer Res 1994;54:2823-2826
19. **Waltregny D, Bellahcene A, Van Riet I, et al.** Prognostic value of bone sialoprotein expression in clinically localized human prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998;90:1000-1008
20. **Bellahcene A, Albert V, Pollina L, et al.** Ectopic expression of bone sialoprotein in human thyroid cancer. Thyroid 1998;8:637-641
21. **Bonde M, Qvist P, Fledelius C, et al.** Applications of enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (crosslaps): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:864-868
22. **Cosman F, Nieves J, Wilkinson C, et al.** Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. Calcif Tissue Int 1996;58:236-243
23. **van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H, et al.** Case-control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam Study. BMJ 1996;312:482-483
24. **Chestnut CH III, Bell NH, Clark GS, et al.** Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. Am J Med 1997;102:29-37
25. **Ropsen NH, Dresner-Pollak R, Moses AC, et al.** Specificity of urinary excretion of cross-linked N-telopeptides of type I collagen as a marker of bone turnover. Calcif Tissue Int 1994;54:26-29
26. **Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al.** Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Group. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:720-726
27. **Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, et al.** PTH as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. Lancet 2000;85:3069-1076

MpD