



Βιβλιογραφική ενημέρωση ΕΕΜΜΟ 2021-22

Αντικαταβολικά

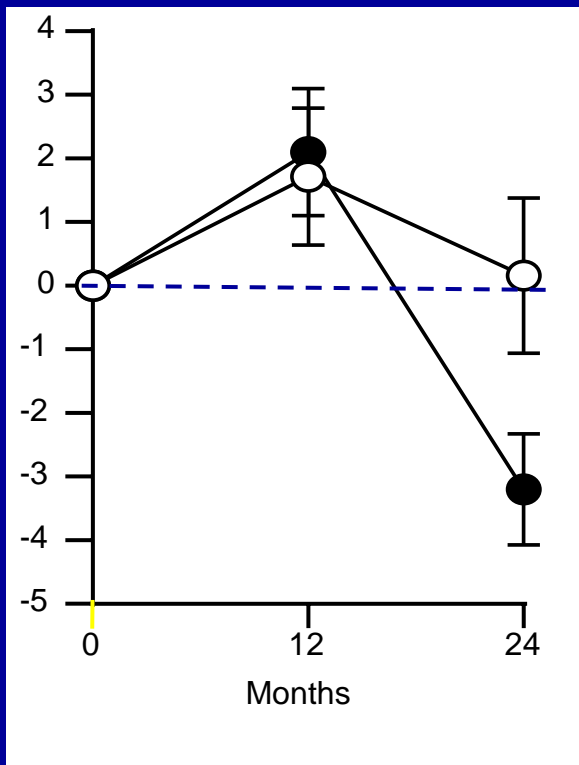
Μάκρας Πολυζώης
Ενδοκρινολόγος
251 Γεν. Νοσοκομείο Αεροπορίας

Δήλωση συμφερόντων

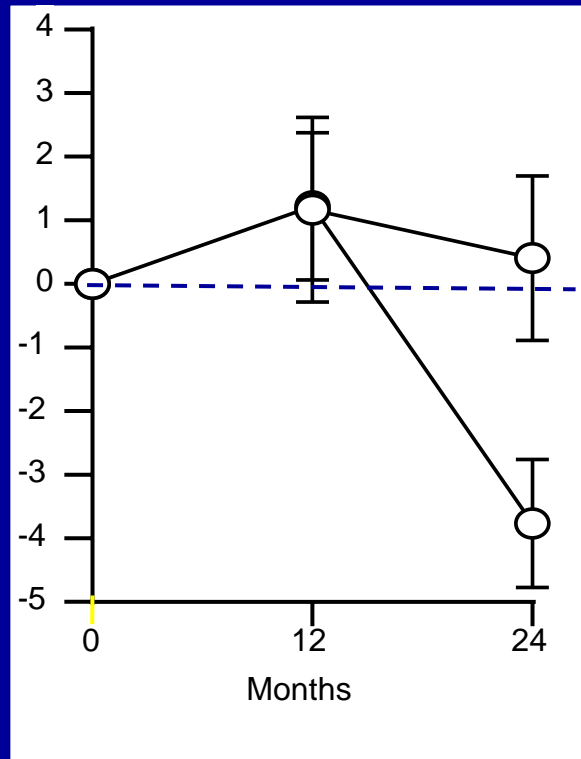
- Αμοιβές για ομιλίες, advisory boards: Amgen, Leo, Genesis, Pfizer, ΕΛΠΕΝ, BIANΕΞ, UniPharma, Gilead, Rafarm, UCB, Takeda
- Υποστήριξη έρευνας: Amgen, Gilead

Ζολεδρονάτη μετά διακοπή denosumab

% Change LS-BMD



% Change FN-BMD



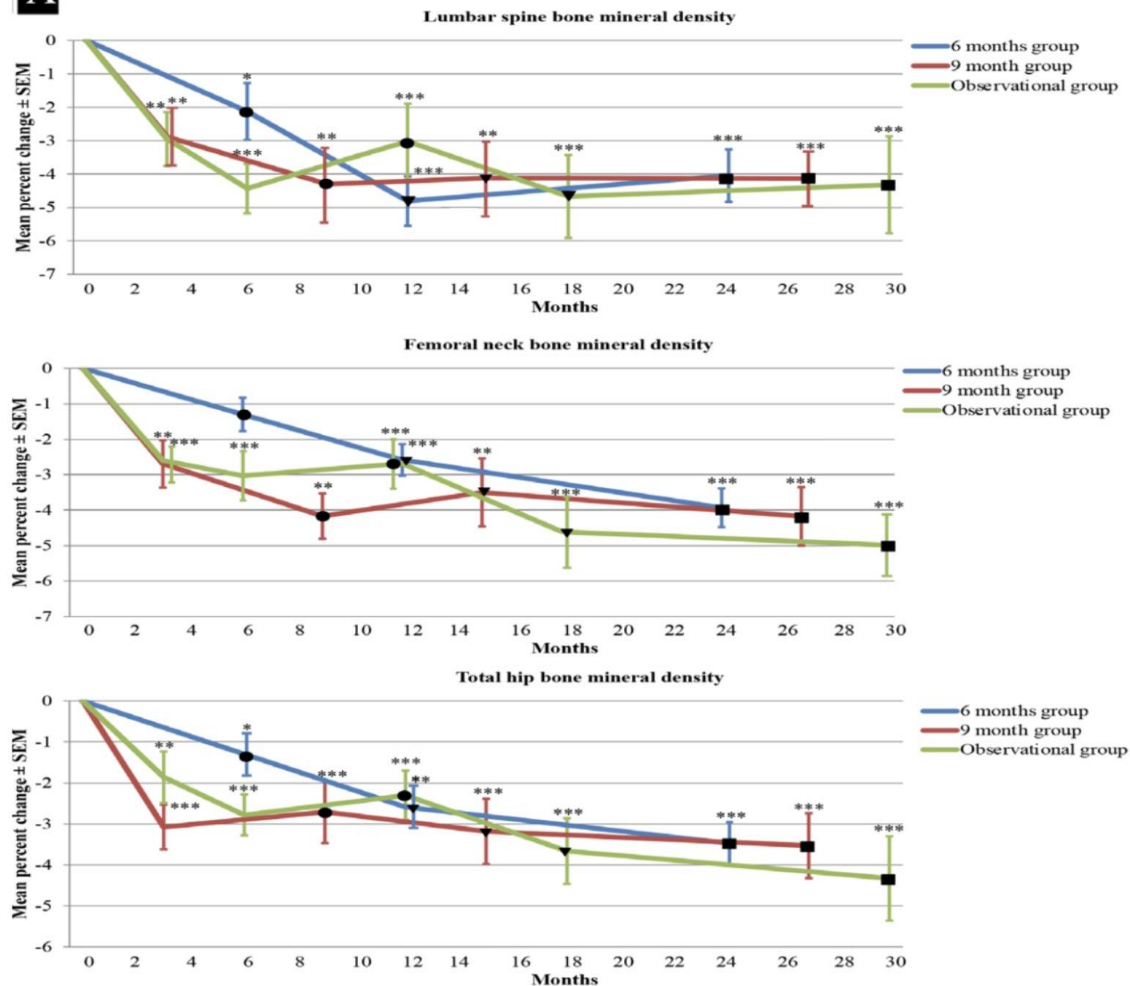
Dmab - Zol



Dmab - Dmab



A



Διάρκεια προηγούμενης
θεραπείας με Dmab: 4,5
χρόνια

Η θεραπεία με ZOL,
ανεξάρτητα από το χρόνο
χορήγησης, δεν απέτρεψε
πλήρως την απώλεια της
BMD κατά τη διάρκεια του
1ου έτους σε ασθενείς που
διέκοψαν το Dmab.

Η BMD διατηρήθηκε σε όλα
τα σημεία και η CTX
παρέμεινε σταθερή εντός
προεμμηνοπαυσιακών
επιπέδων κατά τη διάρκεια
του δεύτερου έτους.

1. Young patient with low risk of fracture

Denosumab treatment is generally not recommended

2. Denosumab treatment for short duration [i.e. up to 2.5 years] and low fracture risk

Switch to oral BPs for 12-24 months or administer zoledronate for 1-2 years depending on re-evaluation of BTMs and BMD

3. Denosumab treatment for long duration [i.e. more than 2.5 years] and/ or high fracture risk

Continue denosumab for up to 10 years [Individualized decision after that timepoint]

Switch to zoledronate:

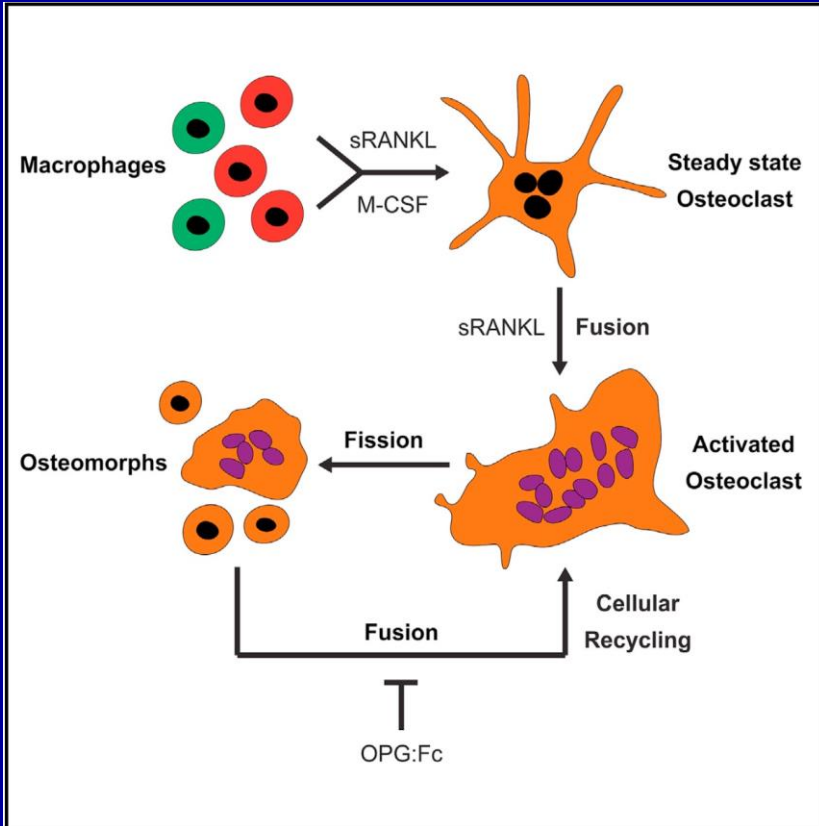
Begin 6 months after last denosumab injection and measure BTMs 3 and 6 months later. Consider repeated infusion of zoledronate in case of persistently increased BTMs

In case BTMs are not available administer zoledronate 6 and 12 months after last denosumab injection

If zoledronate is not an option due to availability, patient preference or intolerance: treat with oral BPs for 12-24 months depending on re-evaluation of BTMs and BMD

ECTS position paper

Νέα υπόθεση



- Οι οστεοκλάστες διασπώνται σε θυγατρικά κύτταρα που ονομάζονται οστεόμορφα
- Τα οστεόμορφα συντήκονται και ανακυκλώνονται ξανά σε οστεοκλάστες. Η αναστολή RANKL εμποδίζει την ανακύκλωση - συσσώρευση οστεόμορφων
- Μια δεξαμενή ανακύκλωσης οστεόμορφων μπορεί να συμβάλει στην επιταχυνόμενη οστική απώλεια και στα πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα μετά τη διακοπή του Dmab

Clinical Research Article

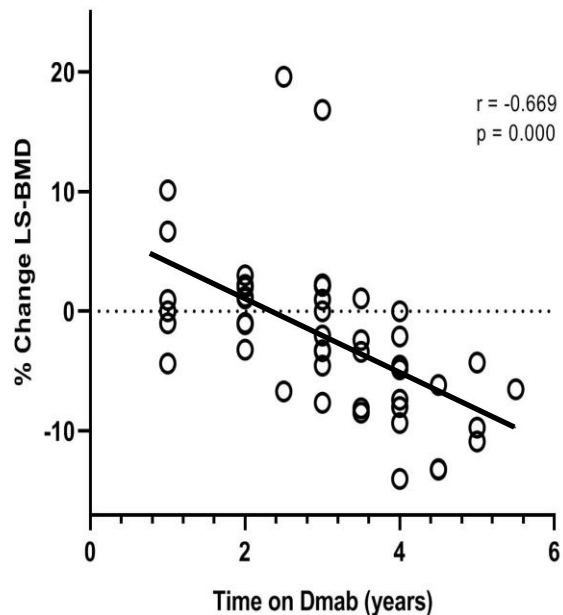
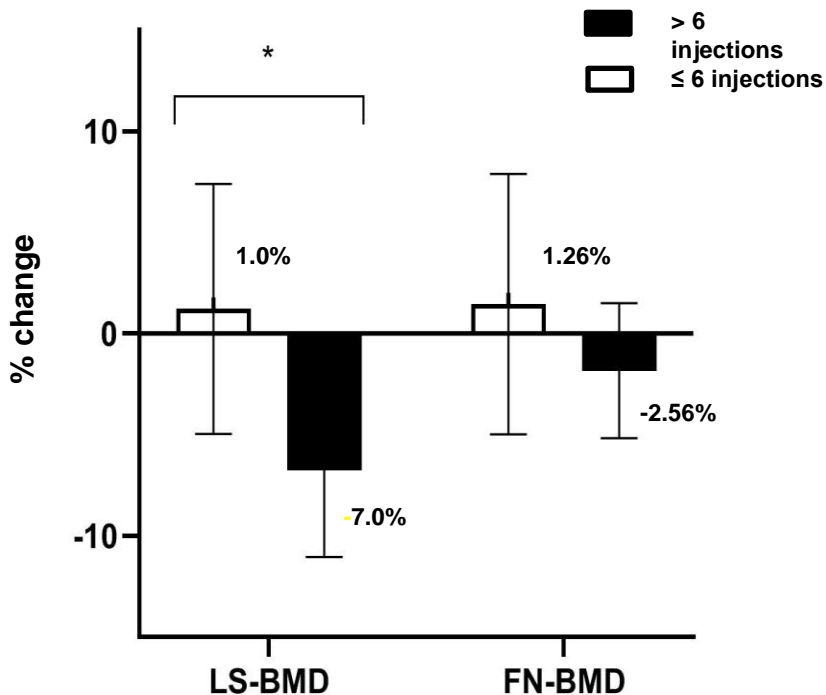
The Duration of Denosumab Treatment and the Efficacy of Zoledronate to Preserve Bone Mineral Density After Its Discontinuation

**Polyzois Makras,^{1,*} Natasha M. Appelman-Dijkstra,^{2,*}
Socrates E. Papapoulos,² Sandra van Wissen,² Elizabeth M. Winter,²
Stergios A. Polyzos,³ Maria P. Yavropoulou,^{1,4} and
Athanasios D. Anastasilakis⁵**

Table 1. Baseline characteristics for treatment groups

Characteristics	≤ 6 injections (n = 27)	> 6 injections (n = 20)	P value
Age (years)	66.3 ± 9.13	64.80 ± 9.44	0.587
BMI (kg/m ²)	28.9 ± 3.85	24.00 ± 5.11	<0.001
BMD LS (g/cm ²)	0.98 ± 0.1	1.0 ± 0.11	0.6
BMD LS T-score	-1.70 ± 0.71	-1.5 ± 0.96	0.093
BMD FN (g/cm ²)	0.8 ± 0.08	0.78 ± 0.06	0.386
BMD FN T-score	-1.65 ± 0.65	-1.91 ± 0.54	0.351
P1NP (ng/mL)	25.10 ± 23.70	26.47 ± 29.36	0.858
CTX (ng/mL)	0.18 ± 0.12	0.25 ± 0.14	0.124
Vitamin D (nmol/L)	75.13 ± 30.90	92.67 ± 29.90	0.061
Calcium (mmol/L)	2.31 ± 0.11	2.36 ± 0.07	0.080
Phosphate (inorganic) (mmol/L)	1.15 ± 0.20	1.19 ± 0.21	0.520
Baseline fractures (nr of Fx)	0.48 ± 0.75	1.35 ± 1.5	0.012
Pts with Vertebral fractures	6	7	
Number of Dmab injections (median)	4	8	
Number of Dmab injections (mean)	4.4 ± 1.5	8.3 ± 1.2	<0.001
Years on Dmab treatment	2.2 ± 0.79	4.2 ± 0.6	<0.001

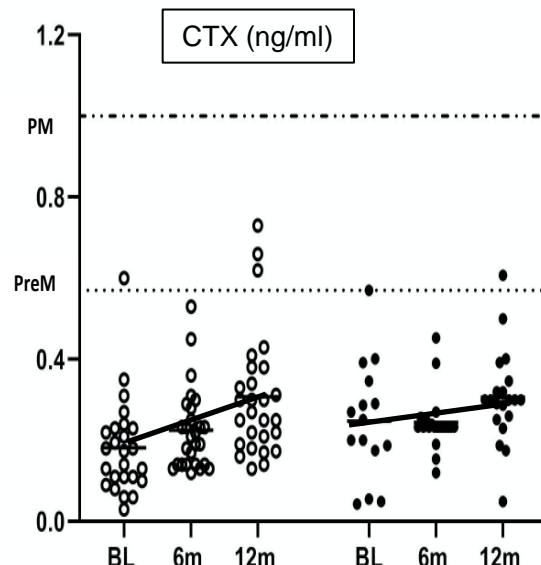
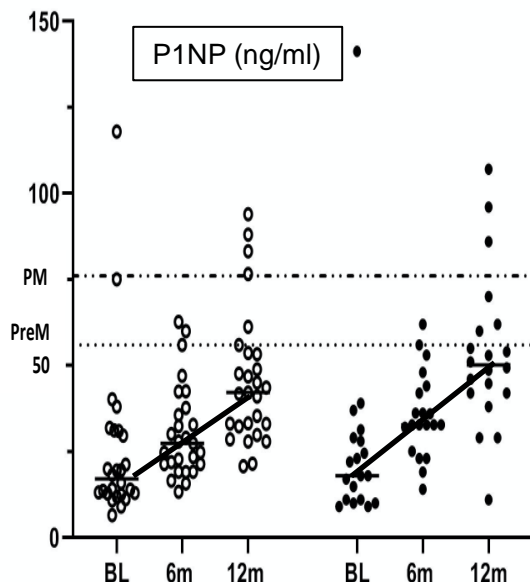
Διάρκεια θεραπείας με Denosumab και ανταπόκριση στη Ζολεδρονάτη



Διάρκεια θεραπείας με Denosumab και ανταπόκριση στη Ζολεδρονάτη

Μηχανισμοί

○ ≤ 6 injections ● > 6 injections



Η μακροπρόθεσμη αναστολή της διαφοροποίησης των οστεοκλαστών οδηγεί σε μια μεγαλύτερη δεξαμενή προδρόμων οστεοκλαστών που θα μπορούσαν να διαφοροποιηθούν συγχρονισμένα κατά την απόσυρση του Dmab;

Ο σκελετός κάθε ατόμου τείνει να επιστρέψει στην κατάσταση πριν από τη θεραπεία, που προηγουμένως περιγράφηκε ως μηχανοστατική επαναφορά σε χαμηλότερη οστική μάζα;

Απώλεια της επιπρόσθετης επιμετάλλωσης μεταξύ των ετών 2/3 προς 5*;

Makras P et al. JCEM 2021

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022, **XX**, 1–20



<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab888>

Advance access publication 18 December 2021

Reports and Recommendations



Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS

**Athanasios D. Anastasilakis,^{1,*}  Jessica Pepe,^{2,*} Nicola Napoli,^{3,*} Andrea Palermo,³ 
Christos Magopoulos,⁴ Aliya A. Khan,⁵ M. Carola Zillikens,⁶ and Jean-Jacques Body⁷**

Φάρμακα πλην αντιοστεοκλαστικών που σχετίστηκαν με ONJ

γλυκοκορτικοειδή	
αναστολείς VEGF	bevacizumab, aflibercept
αναστολείς τυροσινικής κινάσης	sunitinib, imatinib, cabozantinib, sorafenib, regorafenib, axitinib, pazopanib, dasatinib
mTORi	everolimus, temsirolimus
αναστολείς BRAF	dabrafenib, trametinib
μονοκλωνικά Abs έναντι CTLA-4	ipilimumab
μονοκλωνικά Abs έναντι CD-20	rituximab
αναστολείς immune checkpoint	nivolumab
λεναλιδομίδη	
λενφλουνομίδη	
Anti-TNF	adalimumab
Χ/Θ σχήματα	cytarabine, idarubicin, and daunorubicin; gemcitabine, vinorelbine, and doxorubicin; doxorubicin and cyclophosphamide; 5-azacitidine

Κίνδυνος ΟΝJ – διαφορές μεταξύ ΔΦ

- ❖ πολύ συχνότερος με i.v. ΔΦ
 - ✓ ρόλος πάθησης / δόσεων / συχνότητας λήψης
- ❖ σε κύτταρα Αλεν=Ζολ > IBN
- ❖ σε καρκινοπαθείς Ζολ > παμιδρονάτη ή διαδοχή Παμ/Ζολ ή Ζολ/IBN
- ❖ σε Ca μαστού μόνο με Ζολ (όχι με Παμ, Ρισ, IBN, Κλοδρ)
- ❖ οστεοπόρωση κυρίως Αλεν (>> Ρισ, Παμ)

Επίπτωση ΟΝJ

❖ *Ανάλογη υποκείμενης νόσου*

- Οστεοπόρωση: 0,01-0,06%
- Απώλεια οστού από θεραπεία καρκίνου: 0,1-1,8%
- Κακοήθειες: 1-8%

- ❖ Σε ΟΠ ασθενείς υπό αγωγή: Αλεν & Ζολ δεν επηρέασαν την επούλωση μετά εξαγωγή

Lesclous et al, Bone 2020

- ❖ Διακοπή ΔΦ σε πειραματόζωα¹ & ανθρώπους^{2,3} που ανέπτυξαν ΟΝJ --->

κανένα όφελος

¹*Hadaya et al, J Dent Res. 2021*

²*Hasegawa et al, Osteoporos Int. 2017*

³*Yoshida et al, J Oral Maxillofac Surg, Med, Pathol 2021*

**Διακοπή
ΔΦ**

- ❖ Ο κίνδυνος ΟΝJ κυρίως ↑ > 4 έτη λήψης ΔΦ
 - ✓ εκτός αν υπάρχει άλλη παθολογία

Tsao C. et al. J Oral Maxillofac Surg, 2013

Damn et al, Gen Dent. 2013

❖ ΟΧΙ διακοπή → κίνδυνος πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων

❖ βάση φαρμακοκινητικής → οδοντ. εργασίες περί τον 5^ο-6^ο μήνα μετά ένεση Dmab – όχι καθυστέρηση Dmab πάνω από 1 μήνα

**Διακοπή
Dmab**

Τεριπαρατίδη (TRTD)

- ❖ Θετικός ρόλος σε πολλά case-reports
- ❖ RCT: 8 εβδ TRTD vs pcb → περισσότερες επουλωμένες βλάβες στις 52 εβδ
- ❖ TRTD 1/εβδ: επίσης αποτελεσματική
- ❖ και σε καρκινοπαθείς?
 - ✓ μικρή διάρκεια χορήγησης
 - ✓ όχι οστεοσάρκωμα σε ανθρώπους

Οδοντιατρικές πράξεις σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς υπό αγωγή

- ❖ Όχι αναβολή ή αναστολή πράξεων
- ❖ Όλες οι μη χειρουργικές πράξεις **ασφαλείς**
(restorative treatment, non-surgical endodontic treatment, and prosthodontic/orthodontic)
- ❖ Χειρουργικές πράξεις: εκλεκτικές επεμβάσεις, απλές εξαγωγές & πράξεις χωρίς οστεοτομή **σχετικά ασφαλείς**

Οδοντιατρικές πράξεις σε υψηλού κινδύνου ασθενείς υπό αγωγή

- ❖ Συντηρητικές οδοντ.εργασίες (καθαρισμός, αφαίρεση τερηδόνας κτλ) & απονευρώσεις **σχετικά ασφαλείς**
- ❖ Αποφυγή επεμβατικών οδοντιατρικών εργασιών
- ❖ Προτίμηση λιγότερο τραυματικών προσεγγίσεων (π.χ. απονεύρωση ή decoronation αντί εξαγωγής)

JAMA Internal Medicine | [Original Investigation](#)

Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis

A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

William James Deardorff, MD; Irena Cenzer, PhD; Brian Nguyen, BA; Sei J. Lee, MD, MAS

Ερώτημα

Ποιος είναι ο χρόνος εμφάνισης οφέλους από τη θεραπεία με διφωσφονικά προκειμένου να αποφευχθεί ένα μη σπονδυλικό κάταγμα σε μετεμμηνοπαυσιακή γυναίκα με οστεοπόρωση;

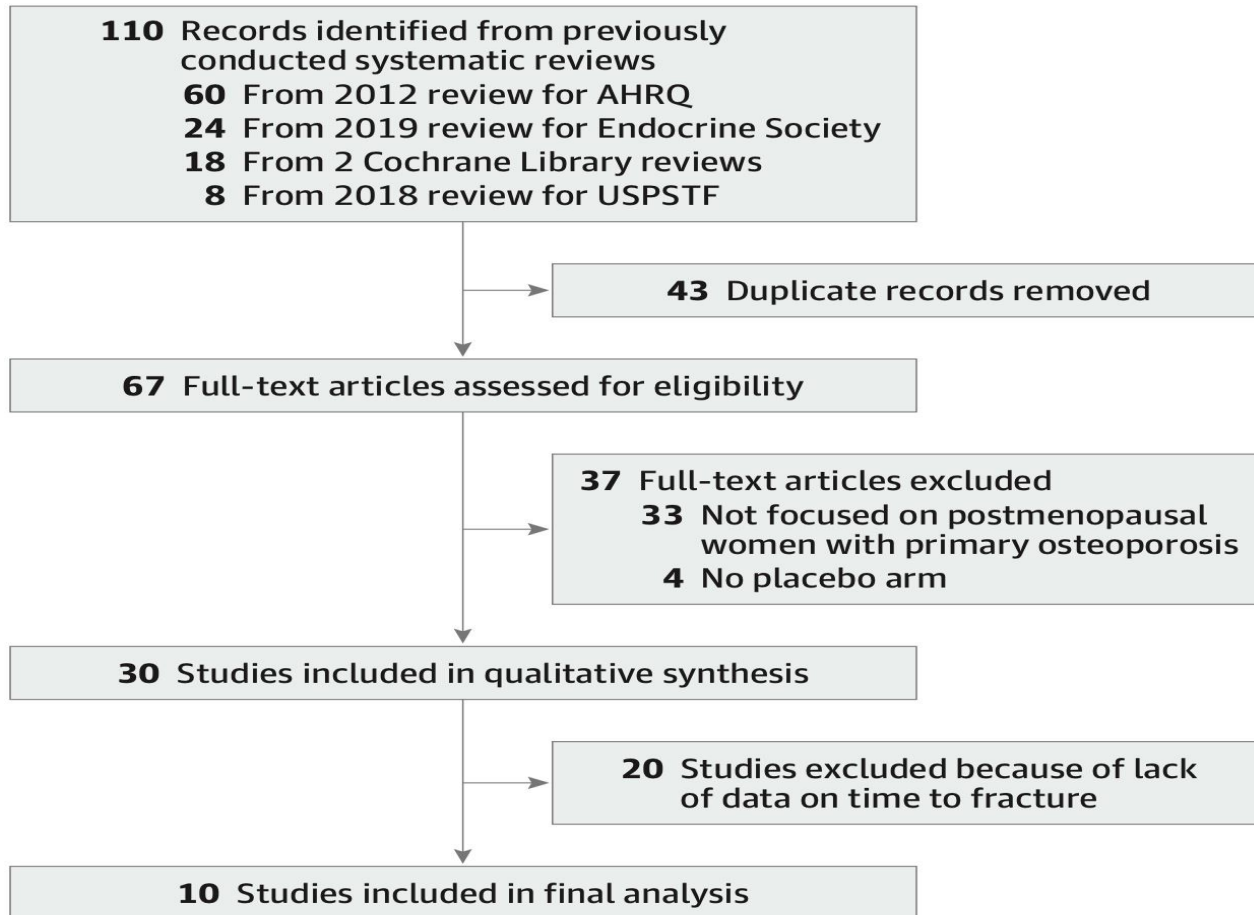
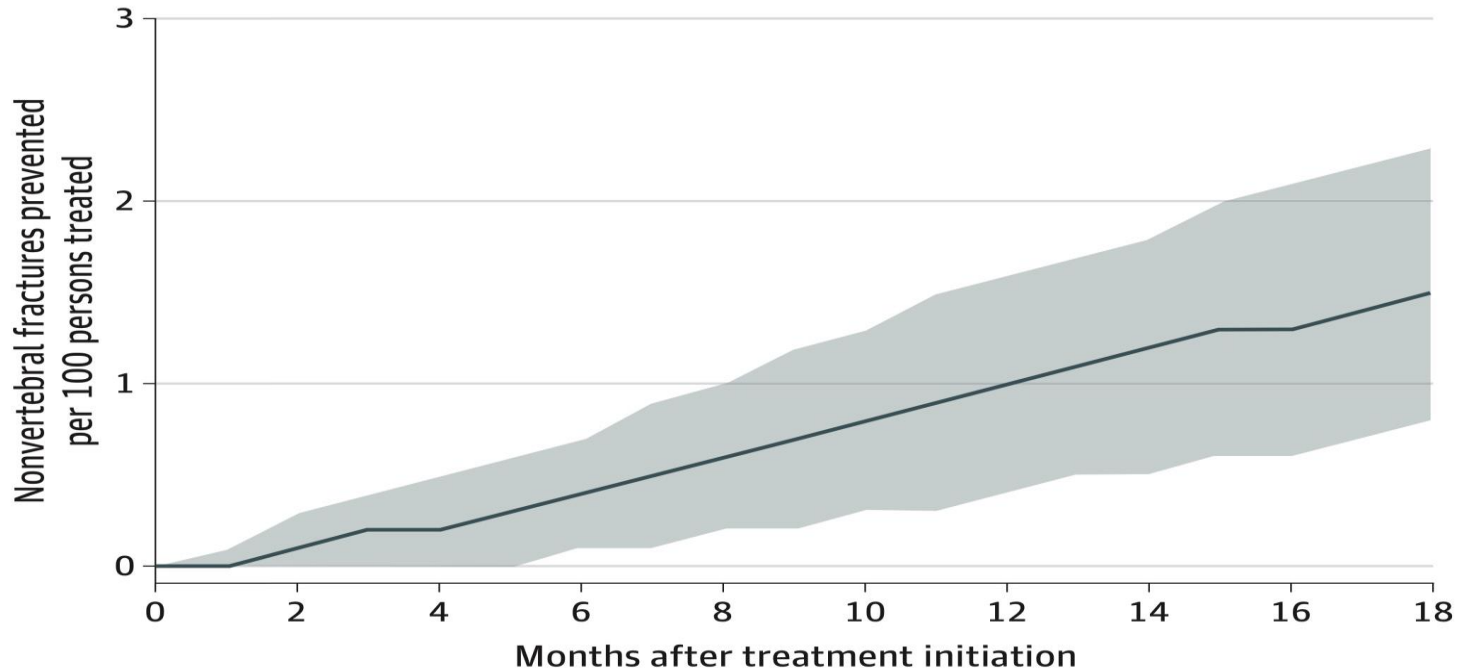


Figure 2. Difference in Nonvertebral Fractures With Bisphosphonate Therapy Over Time



Shaded areas represent 95% CIs.

Table 2. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Nonvertebral Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis

Source	Bisphosphonate type	Time to benefit (95% CI), mo		
		ARR = 0.002 ^a	ARR = 0.005 ^b	ARR = 0.010 ^c
Liberman et al, ³³ 1995	Alendronate	12.5 (0.4-77.6)	16.6 (1.1-88.3)	22.7 (3.0-91.4)
Pols et al, ³⁴ 1999	Alendronate	3.4 (0.6-10.6)	5.9 (1.3-16.0)	10.0 (2.6-25.3)
Black et al, ⁴³ 2000	Alendronate	6.9 (1.1-24.0)	10.3 (2.9-26.9)	15.4 (6.0-32.8)
Harrington et al, ⁴⁴ 2004	Risedronate	1.9 (0.5-4.5)	3.5 (1.0-9.0)	6.7 (2.1-15.7)
Black et al, ⁴² 2007	Zoledronic acid	7.6 (2.0-20.6)	12.5 (5.0-26.3)	19.9 (10.1-35.3)
Summary time to benefit	NA	3.3 (0.2-6.5)	6.5 (2.2-10.9)	12.4 (6.3-18.4)
Test of heterogeneity				
<i>I</i> ² , %	NA	0	0	0
<i>P</i> value	NA	.70	.56	.49

ARR: Absolute Risk Reduction

a: Χρόνος για την πρόληψη 1 μη σπονδυλικού κατάγματος ανά 500 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά.

b: Χρόνος για την πρόληψη 1 μη σπονδυλικού κατάγματος ανά 200 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά.

c: Χρόνος για την πρόληψη 1 μη σπονδυλικού κατάγματος ανά 100 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά.

Table 3. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Hip Fracture, Any Clinical Fracture, and Clinical Vertebral Fracture Among Postmenopausal Women With Osteoporosis

Outcome and source	Bisphosphonate type	Time to benefit (95% CI), mo			
		ARR = 0.001 ^a (1000)	ARR = 0.002 ^b (500)	ARR = 0.005 ^c (200)	ARR = 0.010 ^d (100)
Hip fracture					
Black et al, ⁴³ 2000	Alendronate	4.9 (0.9-15.5)	7.9 (2.1-21.4)	17.0 (6.6-36.3)	NR
McClung et al, ⁴¹ 2001	Risedronate	9.4 (1.6-31.8)	12.5 (3.2-34.3)	20.8 (8.5-43.0)	NR
Black et al, ⁴² 2007	Zoledronic acid	8.1 (1.8-23.7)	12.2 (4.0-29.1)	23.6 (11.4-43.6)	NR
Summary time to benefit	NA	6.7 (0.8-12.6)	10.3 (3.3-17.3)	20.3 (11.0-29.7)	NR
Test of heterogeneity					
<i>I</i> ² , %	NA	0	0	0	NR
<i>P</i> value	NA	.83	.83	.85	NR
Any clinical fracture					
Black et al, ⁴³ 2000	Alendronate	NR	5.0 (1.0-15.9)	7.5 (2.4-18.3)	11.3 (4.9-22.6)
Black et al, ⁴² 2007	Zoledronic acid	NR	4.4 (1.6-9.8)	7.8 (3.8-14.4)	12.9 (7.5-20.6)
Summary time to benefit	NA	NR	4.6 (0.9-8.3)	7.7 (3.3-12.1)	12.3 (7.0-17.5)
Test of heterogeneity					
<i>I</i> ² , %	NA	NR	0	0	0
<i>P</i> value	NA	NR	.88	.95	.78
Clinical vertebral fracture					
Black et al, ⁴³ 2000	Alendronate	2.9 (0.6-8.5)	4.8 (1.2-12.7)	10.5 (3.8-23.1)	NR
Roux et al, ⁴⁵ 2004	Risedronate	1.5 (0.5-3.2)	2.4 (0.6-6.0)	6.1 (1.5-16.3)	NR
Black et al, ⁴² 2007	Zoledronic acid	6.2 (3.0-11.3)	8.9 (5.2-14.4)	15.5 (10.9-21.5)	NR
Summary time to benefit	NA	3.3 (0.4-6.2)	5.4 (1.2-9.6)	12.1 (6.4-17.8)	NR
Test of heterogeneity					
<i>I</i> ² , %	NA	37	51	33	NR
<i>P</i> value	NA	.20	.13	.23	NR

ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (1)

- Σε αυτή τη μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις οποίες συμμετείχαν 23.384 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, χρειάστηκαν 12,4 μήνες για να αποφευχθεί 1 μη σπονδυλικό κάταγμα ανά 100 γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με διφωσφονικά.
- Για ορισμένες ηλικιωμένες γυναίκες, τα καθυστερημένα οφέλη των διφωσφονικών μπορεί να είναι πιο σημαντικά (αποτρεπτικά) από τους άμεσους κινδύνους (συνηθέστερα συμπτώματα του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα).
- Σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, η προοπτική να εμφανιστούν άμεσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αντάλλαγμα για 1 στις 100 πιθανότητες οφέλους σε 12,4 μήνες μπορεί να οδηγήσει σε απόφαση να παραιτηθούν από τη θεραπεία με διφωσφονικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ -ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ (2)

- Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με διφωσφονικά είναι πιο πιθανό να ωφελήσει τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση που έχουν προσδόκιμο ζωής μεγαλύτερο από 12,4 μήνες.
- Επειδή οι περισσότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν προσδόκιμο ζωής που είναι ουσιαστικά μεγαλύτερο από 12,4 μήνες, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με διφωσφονικά είναι πιθανό να είναι ευεργετική για τις περισσότερες ηλικιωμένες γυναίκες με οστεοπόρωση.
- Δεδομένης της αβεβαιότητας σχετικά με τις βλάβες και της ουσιαστικής ετερογένειας στο προσδόκιμο ζωής μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών, είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη οι προτιμήσεις των μεμονωμένων ηλικιωμένων γυναικών κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία με διφωσφονικά.

Alendronate Use and Risk of Type 2 Diabetes: A Nationwide Danish Nested Case-Control Study

Rikke Viggers^{1,2}, Zheer Al-Mashhadi^{3,4}, Jakob Starup-Linde^{3,5} and Peter Vestergaard^{1,2}*

¹ Steno Diabetes Center North Jutland, Department of Endocrinology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark,

² Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark, ³ Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark, ⁴ Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark, ⁵ Department of Endocrinology and Internal Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Background

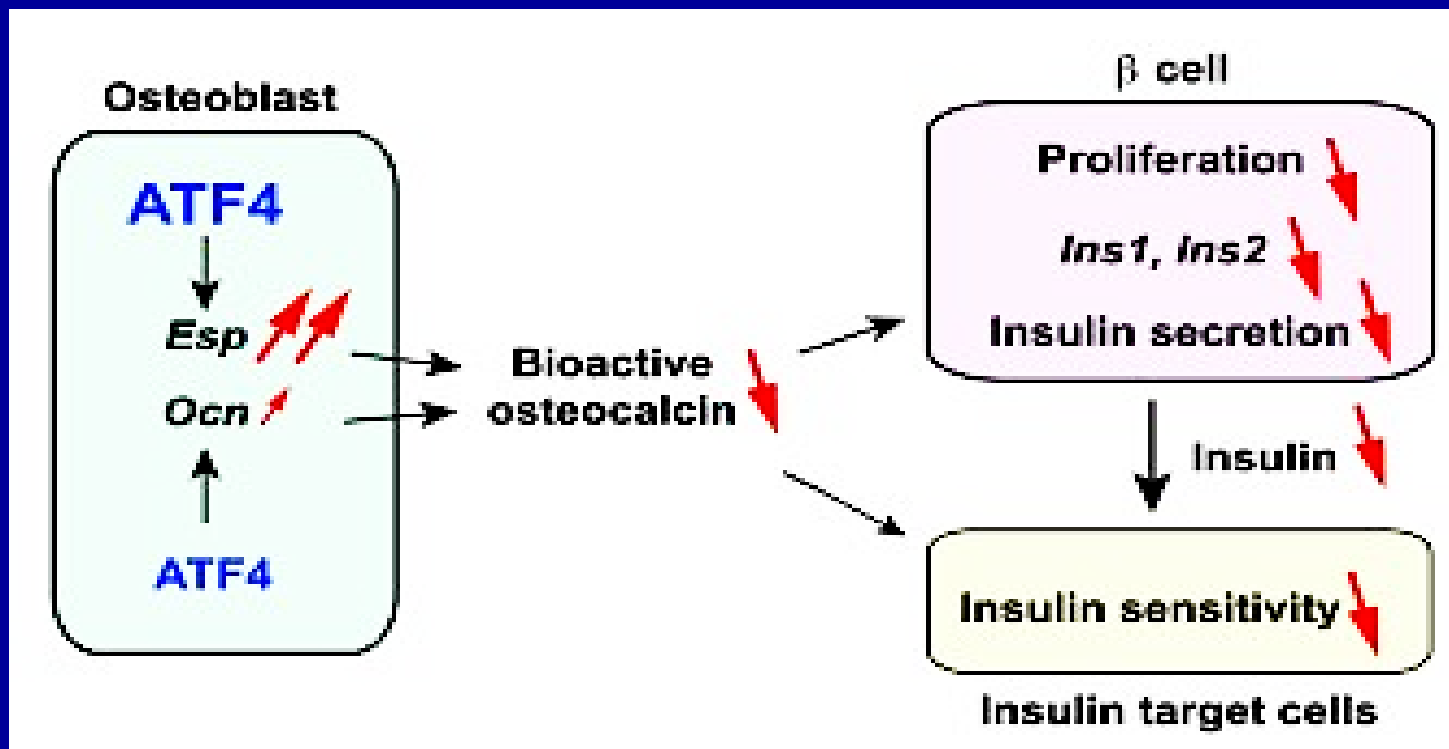
Αντιοστεοκλαστικές θεραπείες, π.χ. αλενδρονάτη, έχουν προταθεί ότι μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ελαττώνοντας τα επίπεδα οστεοκαλσίνης¹

Αντίθετα, πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν μια πιθανή προστατευτική επίδραση της αλενδρονάτης στον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 καθώς και στη μείωση της κατανάλωσης ινσουλίνης^{2,3}.

¹Yang S et al, *Diabetes Obes Metab.* 2016

²Karimi Fard M et al, *J Diabetes Invest.* 2019

³Toulis K et al, *J Clin Endocrinol Metab.* 2015



Ocn: osteocalcin

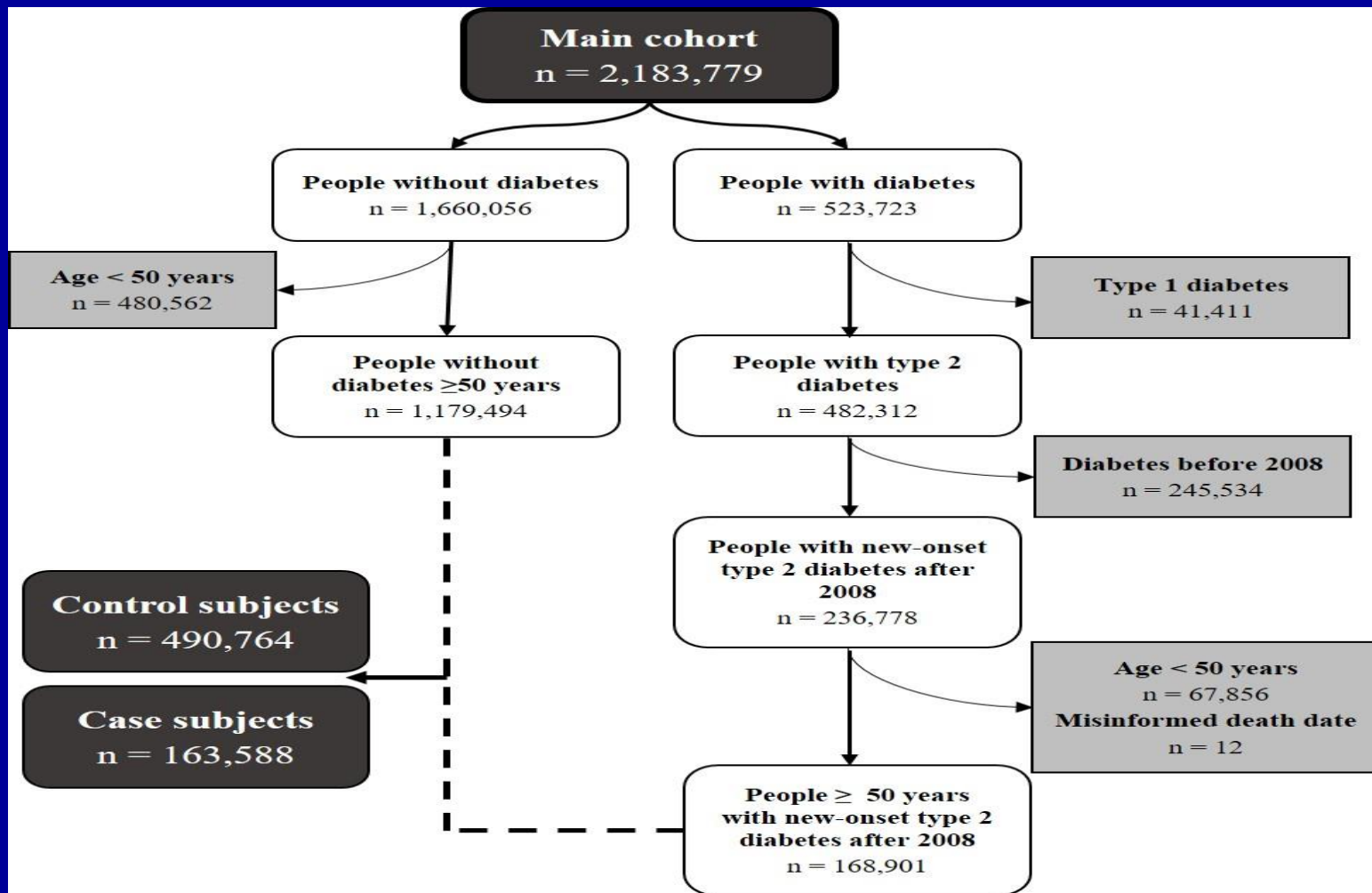
ATF4: transcription factor

Esp: gene encoding an inhibitor of osteocalcin bioactivity

Υπόθεση Μελέτης

Σε αυτή τη πληθυσμιακή μελέτη υποτέθηκε ότι η χρήση αλενδρονάτης δεν συσχετίζεται με την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 και εξετάσθηκε μια πιθανή δοσοεξαρτώμενη σχέση.

Η κοόρτη συμπεριέλαβε ενήλικα άτομα ηλικίας ≥ 50 ετών χωρίς διαβήτη και νεοεμφανιζόμενο διαβήτη τύπου 2 μεταξύ 1ης Ιανουαρίου 2008 και 31ης Δεκεμβρίου 2018.



Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 ήταν πιο πιθανό να ήταν βαρείς καπνιστές, χρήστες αλκοόλ και παχύσαρκοι.

Επιπλέον, η παγκρεατίτιδα, ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός και η προηγούμενη χρήση γλυκοκορτικοειδών ήταν πιο διαδεδομένα μεταξύ των ατόμων με διαβήτη τύπου 2.

Τέλος, τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 είχαν περισσότερες συννοσηρότητες

Η ομάδα ελέγχου ήταν πιθανότερο να είχε μεγαλύτερο εισόδημα καθώς και να ήταν παντρεμένοι.

TABLE 1 | Characteristics of case subjects (type 2 diabetes) and control subjects.

	All subjects n = 654,352	Type 2 diabetes n = 163,588	Control subjects n = 490,764	P-value*
Age (years), mean ± SD	66.67 ± 10.00	66.67 ± 10.00	66.67 ± 10.00	–
Age category (years), n (%)				–
50-59	198,452 (30.33)	49,613 (30.33)	148,839 (30.38)	–
60-69	231,028 (35.31)	57,757 (35.31)	173,271 (35.31)	–
70-79	161,268 (24.65)	40,317 (24.65)	120,951 (24.65)	–
≥ 80	63,604 (9.72)	15,901 (9.72)	47,703 (9.72)	–
Sex, % ± SD				–
Female	44.89 ± 0.50	44.89 ± 0.50	44.89 ± 0.50	
Male	55.11 ± 0.50	55.11 ± 0.50	55.11 ± 0.50	
Heavy Smoking, % ± SD	25.84 ± 0.44	32.69 ± 0.47	23.56 ± 0.42	< 0.01
Alcohol abuse, % ± SD	4.50 ± 0.21	6.40 ± 0.24	3.87 ± 0.19	< 0.01
Obesity, % ± SD	8.80 ± 0.28	17.14 ± 0.38	6.03 ± 0.24	< 0.01
Pancreatitis, % ± SD	0.67 ± 0.08	1.61 ± 0.13	0.36 ± 0.06	< 0.01
Hyperthyroidism, % ± SD	2.35 ± 0.15	2.96 ± 0.17	2.15 ± 0.14	< 0.01
Hypothyroidism, % ± SD	4.85 ± 0.21	6.0 ± 0.24	4.45 ± 0.21	< 0.01
Glucocorticoid use, % ± SD	26.88 ± 0.44	31.99 ± 0.47	25.17 ± 0.43	< 0.01
Hypertension	57.68 ± 0.49	76.43 ± 0.42	51.42 ± 0.50	< 0.01
CCI, mean ± SD	0.51 ± 1.18	0.88 ± 1.53	0.38 ± 1.00	< 0.01
CCI categories, n (%)				
0-0.99	490,586 (74.97)	96,372 (58.91)	395,214 (80.33)	< 0.01
1-1.99	75,546 (11.55)	30,758 (18.80)	44,788 (9.13)	< 0.01
≥ 2	88,220 (13.48)	36,458 (22.29)	51,762 (10.55)	< 0.01
Income, € in thousands, median (IQR)	30,9 (22,1-47,9)	28,6 (21,4-42,8)	32,1 (22,4-49,5)	< 0.01
Income, € in thousands				
1 st Quintile, median (IQR)	16,4 (14,1-18,3)	16,3 (14,0-18,2)	16,4 (14,2-18,3)	< 0.01
2 nd Quintile, median (IQR)	23,9 (22,2-25,4)	24,0 (22,2-25,5)	23,9 (22,1-25,4)	< 0.01
3 rd Quintile, median (IQR)	30,9 (28,7-33,9)	31,0 (28,6-33,6)	31,0 (28,8-34,0)	< 0.01
4 th Quintile, median (IQR)	43,9 (40,4-47,9)	44,0 (40,2-48,0)	44,0 (40,4-47,9)	< 0.01
5 th Quintile, median (IQR)	66,2 (58,2-83,1)	64,8 (57,6-80,3)	66,4 (58,3-83,8)	< 0.01

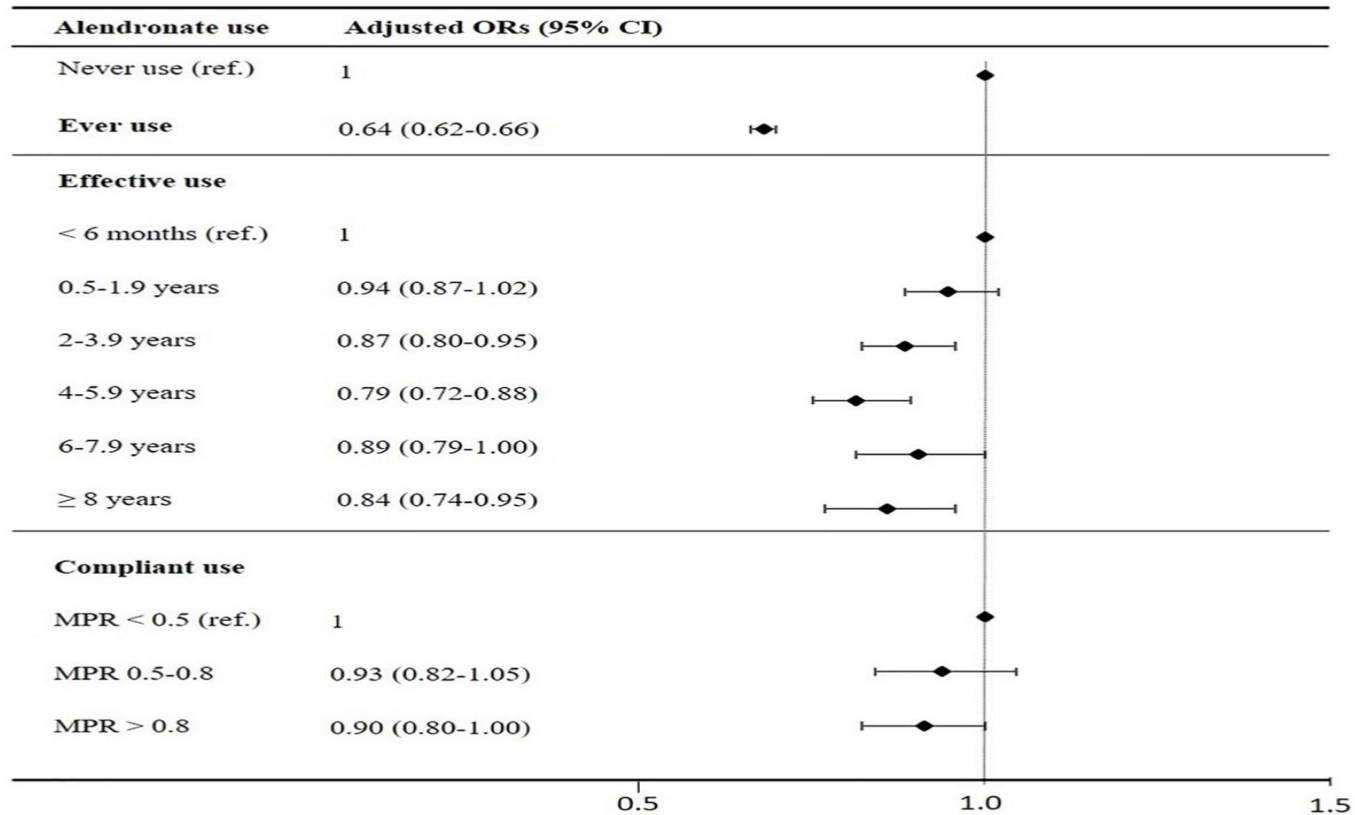
TABLE 2 | Risk of type 2 diabetes presented as crude and adjusted ORs grouped in ever, effective and compliant users.

	Cases, n (%) n = 163,588 (100)	Controls, n (%) n = 490,764 (100)	Crude OR (95% CI) (age/sex-match)	Adjusted OR (95% CI) All confounders‡
Never users of alendronate	156,781 (95.84)	465,595 (94.87)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
Ever users of alendronate	6,807 (4.16)	25,169 (5.13)	0.79 (0.77-0.81)	0.64 (0.62-0.66)
Effective use				
< 6 months	1,657 (1.01)	5,563 (1.09)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
0.5-1.9 years	1,945 (1.19)	6,751 (1.38)	0.93 (0.87-1.01)	0.94 (0.87-1.02)
2-3.9 years	1,422 (0.87)	5,605 (1.14)	0.82 (0.76-0.89)	0.87 (0.80-0.95)
4-5.9 years	827 (0.51)	3,656 (0.74)	0.73 (0.66-0.80)	0.79 (0.72-0.88)
6-7.9 years	516 (0.32)	2,003 (0.41)	0.83 (0.74-0.93)	0.89 (0.79-1.00)
>8 years	440 (0.27)	1,791 (0.36)	0.78 (0.70-0.88)	0.84 (0.74-0.95)
Compliant use				
MPR < 0.5	564 (8.29)	1,750 (6.95)	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)
MPR 0.5-0.8	1,090 (16.01)	3,835 (15.24)	0.88 (0.79-0.99)	0.93 (0.82-1.05)
MPR > 0.8	5,153 (75.70)	19,584 (77.81)	0.82 (0.74-0.90)	0.90 (0.80-1.00)

Conditional logistic regression analysis of ORs (95% CI) for development of type 2 diabetes when exposed to alendronate.

‡Adjusted for smoking, alcohol, obesity, pancreatitis, hypothyroidism, hyperthyroidism, use of glucocorticoids, CCI, income and marital status. Estimates in bold represent $p < 0.05$.

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ αλενδρονάτη και η συσχέτιση έγινε ισχυρότερη μετά τον προσαρμοσμένο στατιστικό έλεγχο. Μια τάση προς μια πιο έντονη συσχέτιση παρατηρήθηκε με τους συμμορφούμενους χρήστες (MPR>0,8, $p=0,052$)



Προσαρμοσμένα OR για την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 (προσαρμογή για βαρύ κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, παχυσαρκία, παγκρεατίτιδα, υπερθυρεοειδισμό, υποθυρεοειδισμό, χρήση στεροειδών, CCI, εισόδημα, κοινωνική θέση και παρουσιάζονται με χαμηλότερο και ανώτερο CI 95% ως ράβδοι σφάλματος). Η OR ελαττώθηκε περαιτέρω όταν εξαιρέθηκε το βαρύ κάπνισμα (adjusted OR: 0.59; 95% CI 0.57-0.62)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα δεδομένα υποστηρίζουν προηγούμενες μελέτες που υποδηλώνουν μια πιθανή προστατευτική επίδραση της αλενδρονάτης στην ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.
- Επιπλέον, φαίνεται ότι το κάπνισμα μπορεί να καταστείλει αυτή την προστατευτική δράση. Ωστόσο, ο υποκείμενος μηχανισμός χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση και γι' αυτό προτείνεται μελλοντική έρευνα για την προοπτική αξιολόγηση του μεταβολισμού της γλυκόζης σε άτομα με ή χωρίς διαβήτη και χρήση αλενδρονάτης

Bone-loading exercises versus risedronate for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial

Nancy Waltman¹ · Kevin A. Kupzyk² · Laura E. Flores³ · Lynn R. Mack⁴ · Joan M. Lappe⁵ · Laura D. Bilek³

276 Postmenopausal Women with Low Bone Mass enrolled

- Low bone mass (-1 to -2.49 T scores)
- Within 6 years of menopause
- 19 years of age and older
- Osteoporosis (T score < -2.5) or normal BMD (T score > -1)
- FRAX score indicating increased risk of major or hip fracture
- Currently on estrogen, tamoxifen, aromatase inhibitors
- Serum vitamin D level <10 or >100 mg/ml
- Over 300 lbs

Study Design

Calcium / Vitamin D (Control or CaD):



1200 mg of calcium daily (diet or supplements) + 1000 to 3000 IU vitamin D daily

Risedronate

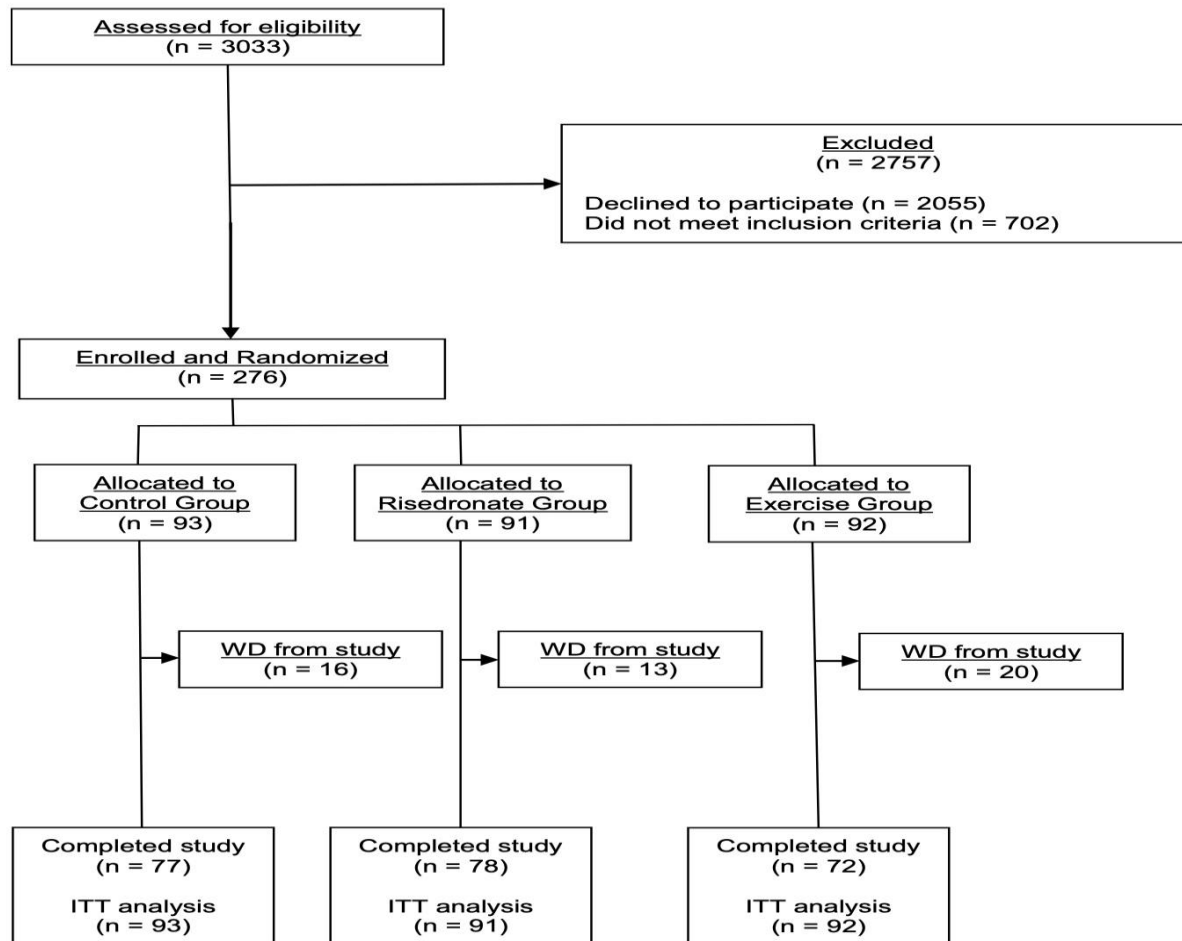


150 mg oral risedronate monthly + CaD

Exercise



Three times weekly exercise for 12 months including **impact** (jogging using weighted vest) and **resistance exercises** of major muscle groups + CaD



Adherence Rates to Treatments

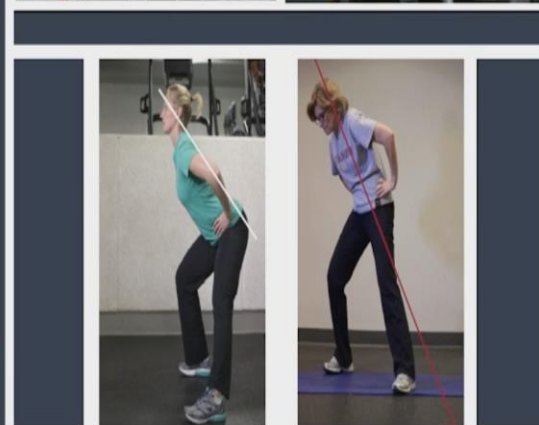
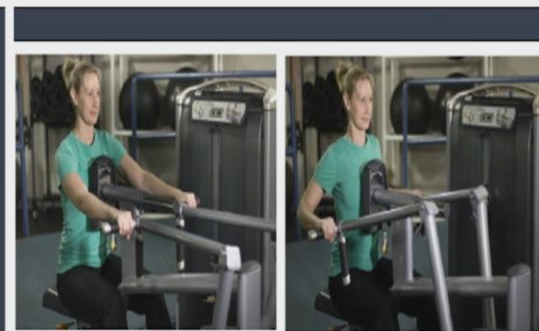
Calcium 92% 

Vitamin D 94.2% 

Risedronate 74.9% 

Exercise 58.9% 

Bone-Loading Exercise Intervention Conducted at Community Fitness Centers

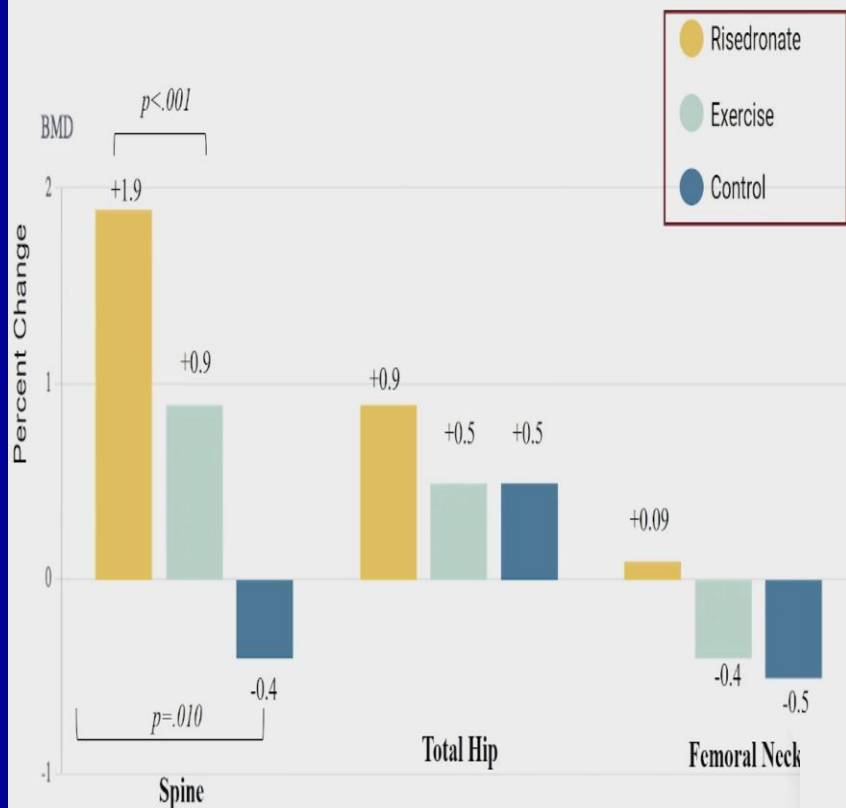


Baseline characteristics	Control (n=93) Mean (SD)	Risedronate (n=91) Mean (SD)	Exercise (n=92) Mean (SD)
Age (years)	54.3 (3.3)	54.5 (3.0)	54.4 (3.1)
BMI	25.9 (5.2)	25.2 (4.3)	25.9 (4.3)
Months since menopause	46.7 (29.8)	48.7 (41.0)	50.4 (49.5)
<i>Has daily calcium intake of at least 1200 mg., and serum measures of 25(OH)D of at least 30 ng/ml</i>			
Calcium intake per day (mg)	14% (15.2)	21% (23.6)	19% (20.7)
Serum 25 (OH) D (ng/ml)	75% (81.5)	74% (81.3)	74% (81.3)
Race/ethnicity			
Number (%)			
Caucasian/not Hispanic	79 (84.9%)	74 (81.3%)	77 (83.7%)
Caucasian/Hispanic	8 (8.6%)	6 (6.6%)	3 (3.3%)
Asian	1 (1.1%)	5 (5.5%)	2 (2.2%)
African American	2 (2.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)
American Indian	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)
Mexican	2 (2.2%)	4 (4.4%)	8 (8.6%)
BMD T-scores			
Lumbar spine	-1.49 (0.62)	-1.44 (0.54)	-1.44 (0.61)
Total hip	-0.95 (0.55)	-0.91 (0.56)	-0.78 (0.61)
Femoral neck	-1.47 (0.63)	-1.39 (0.62)	-1.28 (0.66)
Marital status			
Number (%)			
Married—yes	71 (76.3%)	70 (76.9%)	66 (71.1%)
Single/divorced—yes	21 (22.6%)	19 (20.9%)	26 (28.2%)
Currently smoking			
Number (%)			
Has chronic ailments	1 (1.1%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
Number (%)			
Has family history of osteoporosis or osteopenia	16 (17.2%)	18 (19.8%)	11 (12.0%)
Number (%)			
Has family history of osteoporosis or osteopenia	57 (61.3%)	52 (57.1%)	53 (57.6%)
Highest educational level			
Number (%)			
Less than college degree	19 (20.4%)	25 (27.5%)	15 (16.3%)
4-year college degree	52 (55.9%)	38 (41.8%)	54 (58.7%)
Masters	14 (15.1%)	22 (24.2%)	20 (21.7%)

Abbreviations: Serum 25 (OH) D serum measure of 25-hydroxyvitamin D, BMI body mass index

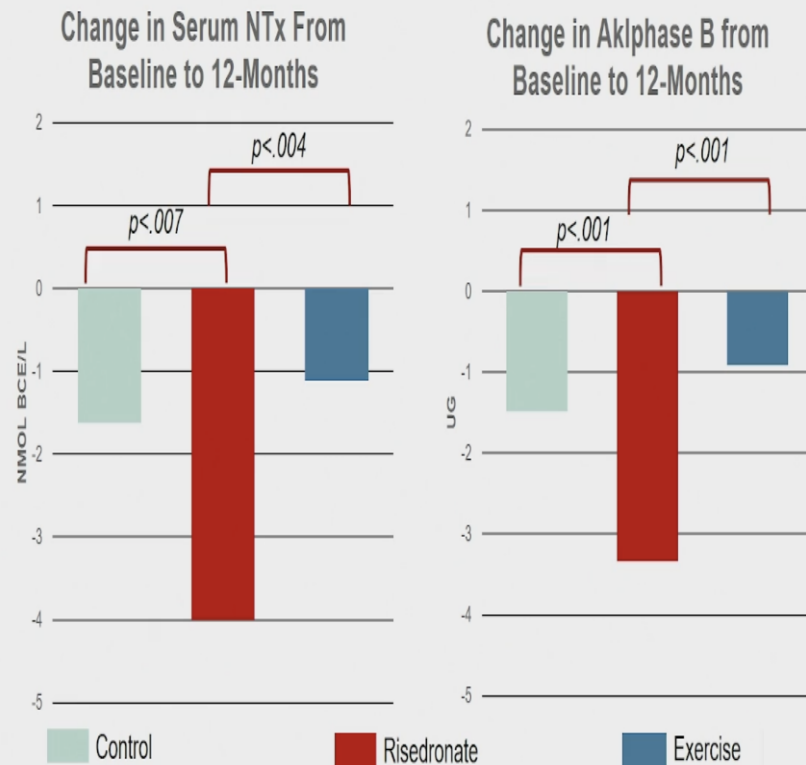
Percent Changes in BMD at 12 Months Per Group

Waltman, et al. *Osteoporosis International* (2021).



Bone Turnover Results

Waltman, et al. *Osteoporosis International* (2021).



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με χαμηλή οστική μάζα θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν επαρκές ασβέστιο και βιταμίνη D και να συμμετέχουν σε ασκήσεις φόρτισης οστών
- Η προσθήκη διφωσφονικών αυξάνει την οστική πυκνότητα, ιδιαίτερα στη ΣΣ
- Απαιτούνται μελλοντικές έρευνες για να διευκρινιστεί αν η άνοδος της BMD και η πτώση των δεικτών μεταφράζονται σε ελάττωση καταγμάτων

Ευχαριστώ

Ερωτήσεις?