

骨質疏鬆預防、篩檢及治療

三軍總醫院家庭暨社區醫學部 趙圓平 方文輝

前言

2010年，美國50歲以上人口骨質疏鬆症的盛行率是10.2%；而根據目前預估，到2030年將達到13.6%。根據上述數據，每年約有200萬至300萬例骨質疏鬆性骨折發生，嚴重影響其他共病症的發生率、死亡率和生活品質^{1,2}。根據國家發展委員會的資料，台灣在2018年進入高齡社會，到2025年65歲以上人口占總人口比率將達到20%，進入超高齡社會。人口老化將大幅增加骨質疏鬆的盛行率³；根據統計，大約三分之一的台灣女性以及五分之一的台灣男性，終其一生會發生至少一次骨折事件，患有慢性病患者風險更高。因此，臨床醫師應該在接觸病患時，經過適當篩選，找出高風險病患，適當的檢測和管理可以降低風險和相關的合併症。本文章將簡述，骨質疏鬆的預防、篩檢、診斷及治療。

骨質疏鬆的預防

建議攝取足夠的鈣和維他命D，維他命D可幫助鈣的吸收和利用。飲食部分，菇類、魚類、蛋和乳製品含有較多維他命D。除了飲食計畫補充之外，還要有適當日曬，有助於活化體內的維他命D，並適當從事負重運動（如：慢跑、健走），也可以強化骨骼。生活習慣部分，建議戒菸且避免大量飲酒⁴。

骨質疏鬆的檢測

在檢測骨質疏鬆前，應了解如何評估骨質疏鬆的風險。骨質疏鬆風險因子包括：年齡、女性、身體質量指數過低、骨折史、父母有髓

部骨折的病史、吸菸、過度飲酒、患有引起骨質流失的疾病、使用引起骨質流失的藥物、長期臥床/衰弱/活動過少。

除了病史詢問，也可利用骨折風險評估工具(Fracture Risk Assessment Tool, FRAX)協助我們評估骨質疏鬆性骨折的風險。FRAX評估項目包括年齡、性別、體重、身高、本人先前骨折史、父母髓骨骨折史、吸煙狀況、飲酒量、使用類固醇、骨密度、以及是否存在其他疾病（風濕性關節炎、續發性骨質疏鬆症）等12個項目。經FRAX評估，可推算患者未來10年主要骨質疏鬆性骨折和髖部骨折的風險。如主要骨質疏鬆性骨折的機率超過10%或髖部骨折的機率超過1.5%，則病人具中度骨折風險。若主要骨質疏鬆性骨折機率超過20%或髖部骨折機率超過3%，則病人具高度骨折風險^{5,6}。值得注意的是，若病人暫時無骨密度資料，仍然可使用FRAX作風險估算；另外，FRAX的適用年齡為40-90歲。而根據台灣的研究資料，FRAX推算髖部骨折機率4-7%；主要骨骨折風險9.5-15%，建議醫療介入^{7,8}。

美國預防服務工作小組(United States Preventive Services Taskforce, USPSTF)、美國骨質健康及骨質疏鬆基金會(Bone Health and Osteoporosis Foundation, BHOFF)及美國內分泌學會(American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AACE/ACE)針對骨密度檢測建議如下表一：

表一 美國預防服務工作小組 (USPSTF)、美國骨質健康及骨質疏鬆基金會 (BHOF) 及美國內分泌學會 (AACE/ACE) 針對骨密度檢測建議

| | 女性 | 男性 | 成人 |
|----------|---|--|---|
| AACE/ACE | <ul style="list-style-type: none"> ● 65歲以上 ● 停經後女性具下列其一： <ul style="list-style-type: none"> ● 脆弱性骨折病史 ● 長期使用類固醇 ● 影像檢查為骨質減少 ● 其他臨床危險因素 | <ul style="list-style-type: none"> ● 無建議 | <ul style="list-style-type: none"> ● 無建議 |
| BHOF | <ul style="list-style-type: none"> ● 65歲以上 ● 50至64歲停經後女性且具骨折風險 | <ul style="list-style-type: none"> ● 70歲以上 ● 50至69歲有骨折風險 | <ul style="list-style-type: none"> ● 50歲以上具骨折病史 ● 臨床情況可能導致骨質疏鬆者 |
| USPSTF | <ul style="list-style-type: none"> ● 65歲以上 ● 停經後、仍小於65歲但有臨床風險 | <ul style="list-style-type: none"> ● 證據不足 | <ul style="list-style-type: none"> ● 無建議 |

台灣的骨質疏鬆檢測建議，參考BHOF、AACE、歐洲等指引，建議骨密度檢測適應症如下⁹：

- 65歲以上女性或70歲以上男性。
- 65歲以下有危險因子的停經婦女。
- 處於更年期年齡且有危險因子（如體重過輕、骨折病史，以及使用增加骨折機率的藥物）。
- 50-70歲有骨折危險因子的男性。
- 脆弱性骨折病史（低度創傷造成的骨折）。
- 患有低骨量或骨質流失相關之疾病。
- 服用導致低骨量或骨質流失藥物者
- 任何需要接受抗骨質疏鬆治療者。
- 需要監測治療效果者。
- 已有骨質流失的證據及為後續治療而考慮。
- FRAX推估中等骨折風險。

骨質疏鬆的診斷

骨密度檢測後，以年輕白人女性做為參考值，經計算可得到T值。T值的使用對象為更年期女性、停經後女性及50歲以上男性。根據WHO定義，T值 ≥ -1.0 為正常；介於-1.0到-2.5之間為骨質減少，也稱為低骨量或低骨密度；T值 ≤ -2.5 時為骨質疏鬆¹⁰。

骨質疏鬆症的診斷，可透過兩種方式：
1. DEXA測量中軸骨骨密度，計算T值 ≤ -2.5 、
2. 低創傷性骨折病史。其中，中軸骨骨密度之測量，根據國際臨床骨密檢測學會 (International Society for Clinical Densitometry, ISCD)之建議，應包括腰椎或任一側髖部。若因骨折或其他原因無法測量，可以用非優勢前臂遠端三分之一半徑的測量值代替¹¹。若有低創傷性骨折病史，即使沒有經過骨密度測量，

表二

| 相關疾病 | 相關藥物 |
|---------------------------|---|
| 酗酒 | Antiepileptics |
| 僵直性脊柱炎 | Aromatase inhibitors |
| 慢性腎臟疾病 | Glucocorticoids Gonadotropin-releasing hormone agents |
| 慢性阻塞性肺疾病 | Heparin |
| 副甲狀腺功能亢進症 | Lithium |
| 甲狀腺功能亢進症（或正在接受甲狀腺素補充者） | Medroxyprogesterone (Depo-Provera) |
| 吸收不良疾病（如乳糜瀉、克隆氏症、胃繞道手術後等） | Proton pump inhibitors |
| 類風濕性關節炎 | Selective serotonin reuptake inhibitors |
| 1型或2型糖尿病 | Thiazolidinediones (pioglitazone [Actos]) |
| 維他命D缺乏 | Thyroid hormones |

也可診斷骨質疏鬆。AACE/ACE更加擴展了對於骨質疏鬆診斷的標準：骨質減少且FRAX計算後10年承重骨骨折風險20%以上或髖部骨折風險3%以上，也可診斷骨質疏鬆。

而針對20至50歲患者，ISCD建議，可應用經種族、年齡和性別校正後所得到的z值來診斷骨質疏鬆症，而z值若低於-2.0被歸類為與年齡不符的低骨密度¹²。

確立骨質疏鬆診斷後，必須確認可能的次發性原因。臨床上，需了解詳細的病史、身體檢查和藥物使用史，然後根據可能的不同診斷進行適當的血液檢測和檢查。根據專家建議，基本測試包括一般血液計數、肝腎功能、血鈣、磷、維生素D、副甲狀腺素、甲狀腺功能和性腺激素，以排除次發性骨質疏鬆症的常見原因。如果這些檢驗無法確定原因，或者新診斷的患者有多發性骨折或T值小於-3.0，可以考慮進行特殊測試以確定其他潛在原因（請見

表二)^{9,11}。

骨質疏鬆的治療：非藥物治療

根據美國家醫學會建議，骨質疏鬆患者非藥物治療部分，每日可攝取1200毫克鈣及800-1000IU維他命D⁴。中華民國骨科醫學會建議：患有骨質疏鬆症的停經後婦女，每日攝取1200毫克鈣；50歲以上患有骨質疏鬆症的男性，每日攝取1000毫克鈣。上述兩族群，維他命D建議每日攝取800IU，而鈣的補充，建議每日不超過1500毫克，以免增加尿路結石或心血管疾病的風險。然而，維他命D及鈣的補充，並不能替代藥物的角色，而已經在接受骨質疏鬆症藥物治療者，也需有充足的鈣和維他命D攝取。

骨質疏鬆的治療：藥物治療

骨質疏鬆症的藥物可依作用機制分為三類：抗骨吸收藥物，促骨生成藥物和同時可抗

骨吸收及促骨生成的藥物。治療期間，應持續追蹤血鈣和血磷濃度及腎功能。根據2022年台灣骨質疏鬆預防和治療指引⁹，最好能維持治療超過三年以減少骨折風險，不要過早停止治療。如果累積用藥量少於規定用量的一半，則

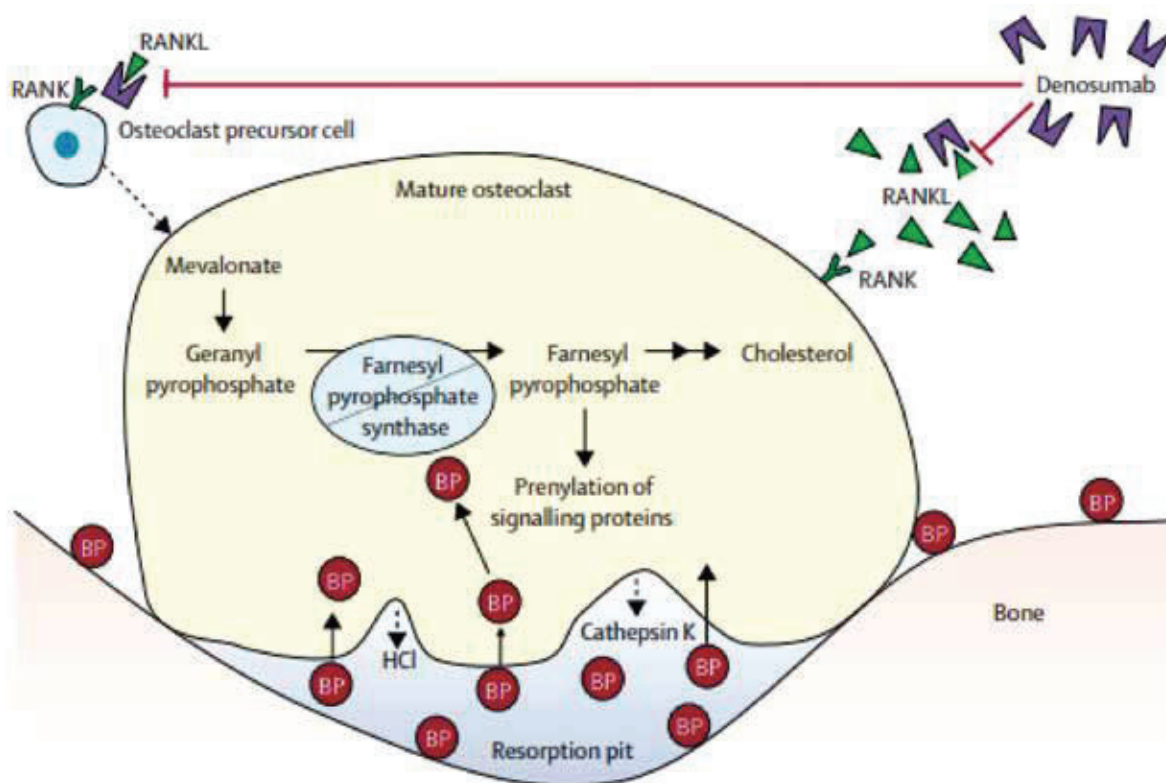
幾乎沒有骨折預防效果。且一般來說，不建議結合抗骨吸收藥物和促骨生成藥物的使用。

台灣可使用的骨質疏鬆藥物種類繁多，本篇列舉常用藥物，概略整理如下列表格：

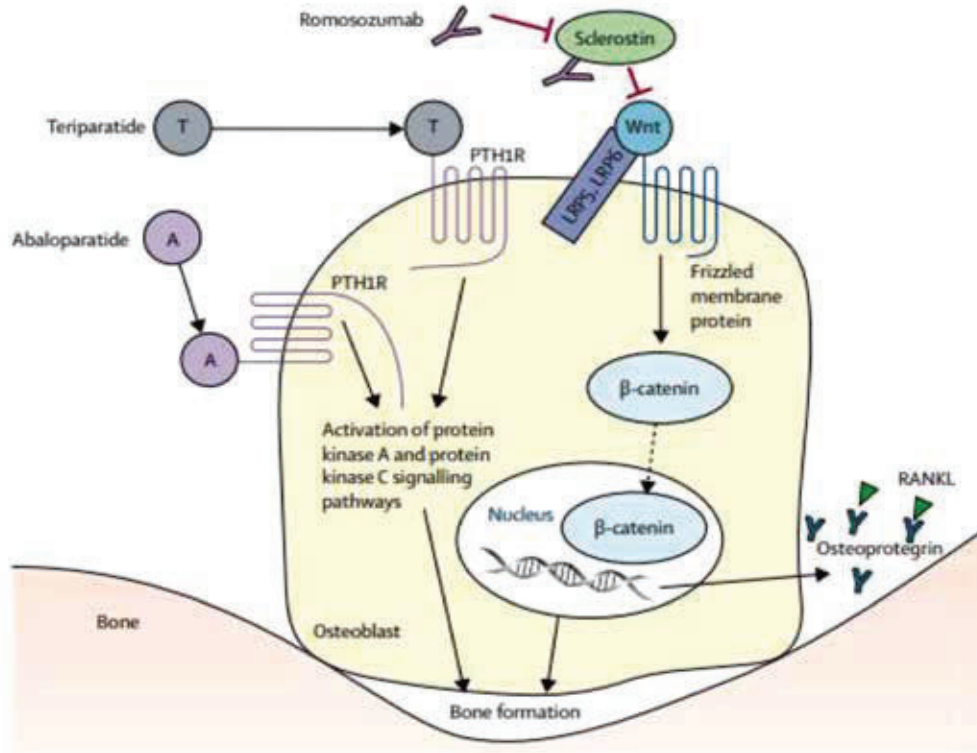
表三 骨質疏鬆常見用藥作用機轉

| 藥物 | 作用機轉 |
|--|--|
| 雙磷酸鹽 (Bisphosphonates) | 雙磷酸鹽能與骨質中的羥基磷灰石晶體結合並抑制其分解、造成蝕骨細胞凋亡，藉此抑制骨吸收（圖一） ^{13, 14} 。也有研究指出能抑制成骨細胞和骨細胞凋亡 ¹⁵ 。 |
| 細胞核 κ B 受體活化因子配體 (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) 抑制劑 | 骨吸收需要蝕骨細胞的分化和活化，而RANKL是調節這一過程的必要刺激因子。當RANKL（在成骨細胞膜上表現）與其受體（在蝕骨細胞上表現）結合，便會引發蝕骨細胞活化。RANKL抑制劑能截斷這一過程，阻止蝕骨細胞活化（圖一） ^{14, 16, 17} 。 |
| 副甲狀腺賀爾蒙衍生物 (Parathyroid hormone analogue) | 於骨質的作用： 持續的PTH作用（例如副甲狀腺功能亢進症），骨吸收作用會超過骨形成；而間歇性低劑量的PTH暴露，透過insulin-like growth factor 1 (IGF1)、fibroblast growth factor 2 (FGF2)、抑制sclerostin等路徑調節，能誘導骨形成超過骨吸收（圖二） ^{14, 18-20} 。 於鈣磷平衡的調節： PTH刺激腎臟遠端小管鈣吸收，抑制近端小管磷吸收，並活化近端小管中的1-alpha-hydroxylase，進而將25-hydroxyvitamin D轉為1,25-dihydroxy vitamin D ²¹ 。 |
| 硬化蛋白(sclerostin)抑制劑 | Wnt路徑活化可促進骨生成，並產生osteoprotegrin與RANKL結合，抑制蝕骨作用。Sclerostin會抑制Wnt路徑，因此sclerostin抑制劑可增進成骨作用（圖二） ¹⁴ 。 |
| 雌激素 | 雌激素缺乏透過增強前驅蝕骨細胞中轉錄因子c-jun的活性，活化蝕骨細胞，而減少成骨細胞中GSK3 β 的磷酸化，抑制Wnt/ β -catenin途徑和成骨細胞增殖（圖三） ²² 。婦女雌激素缺乏會改變成骨細胞和蝕骨細胞的功能，導致骨質流失。因此賀爾蒙替代療法廣泛用於骨質疏鬆的治療。 |

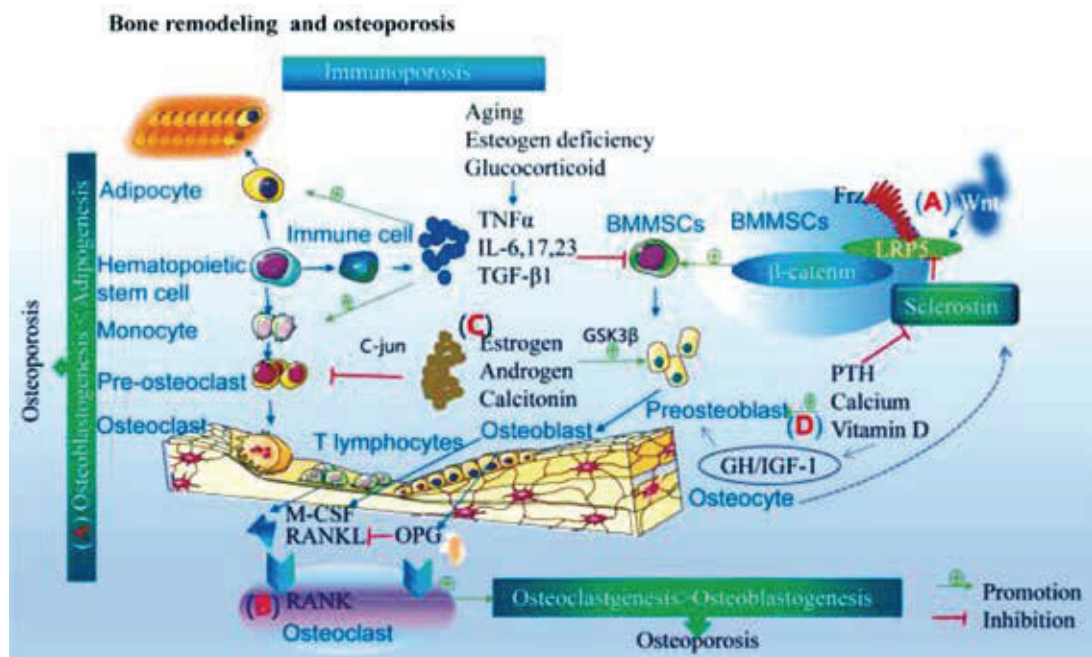
| 藥物 | 作用機轉 |
|--|--|
| 選擇性動情激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM) | 雌激素替代療法會增加乳腺癌和心血管疾病的風險，而SERMs具有選擇性雌激素活性，能根據目標組織的需要與作為雌激素受體促進劑或拮抗劑。早期的SERMs，如tamoxifen、raloxifene最初是為預防和治療乳腺癌而開發的，後來發現它們也能維持骨密度。tamoxifen與子宮內膜癌、中風、肺栓塞、深靜脈血栓形成和白內障風險增加有關，因此不適用於更年期後骨質疏鬆症的預防或治療。raloxifene是第一個美國和歐洲批准用於治療和預防更年期婦女骨質疏鬆的SERM，且與tamoxifen一樣可減少乳腺癌的風險，且其子宮內膜增生、血栓栓塞和白內障風險低於tamoxifen ²³ 。 |
| 選擇性動情素活性調節劑(Selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR) | Tibolone是一種合成類固醇，可抑制骨代謝。低劑量Tibolone（1.25毫克/天）與安慰劑相比，能減少骨折的風險，然而中風風險卻增加，這可能與研究族群年齡有關 ²⁴ 。在使用標準劑量Tibolone的研究中，則沒有中風風險增加的情況 ²⁵ 。 |



圖一 RANKL 抑制劑及雙磷酸鹽抑制蝕骨作用之機轉¹⁴



圖二 硬化蛋白抑制劑及副甲狀腺賀爾蒙衍生物促進成骨作用之機轉¹⁴



圖三 賀爾蒙替代療法作用機轉²²

表四 骨質疏鬆常見用藥使用方式及注意事項

| 藥物 | 劑量/使用途徑/頻率 | 注意事項 |
|--|---------------------------|--|
| 雙磷酸鹽(Bisphosphonates) | | |
| Alendronate | 每週口服一次70mg | 口服雙磷酸鹽類藥物建議早上空腹使用，搭配200-250ml白開水整粒吞服，不可咬碎或磨粉，服藥後30分鐘內不可吃東西，並保持上半身直立姿勢，以免產生食道傷害。常見的副作用為腸胃不適。長期使用會增加下頷骨壞死及非典型股骨骨折風險。 |
| Risedronate | 每週口服一次35mg 每月口服一次150mg | |
| Zoledronic acid | 每年一次靜脈輸注5mg | 注射雙磷酸鹽類藥物，常見副作用：類流感症狀，如發燒或肌肉關節痠痛等等。長期使用會增加下頷骨壞死及非典型股骨骨折風險。 |
| Ibandronate | 每3個月一次靜脈注射3mg | |
| 細胞核 κ B受體活化因子配體(Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL)抑制劑 | | |
| Denosumab | 每6個月皮下注射一次 | 副作用：低血鈣、腸胃不適、肌肉骨骼疼痛、皮膚不良反應等等。長期使用會增加下頷骨壞死及非典型股骨骨折風險。 |
| 甲狀腺賀爾蒙製劑(Parathyroid hormone analogue) | | |
| Teriparatide | 每日皮下注射20mcg | 副作用：腸胃不適、關節痛、高血壓。 不可用於骨肉瘤高危險族群 使用不得超過18支並於二年內使用完畢，使用期間內不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物 |
| 硬化蛋白(sclerostin)抑制劑 | | |
| Romozosumab | 每月皮下注射一次210mg | 副作用：關節痛、頭痛、注射部位不適 治療12個月後，促骨生成效果衰退，建議治療時間不超過12個月 過去一年曾發生心肌梗塞或中風的病人不可使用，若療程中發生心肌梗塞或中風，應停用 |
| 雌激素；選擇性動情激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)；選擇性組織動情素活性調節劑(Selective tissue estrogenic activity regulator, STEAR) | | |
| Estrogen | 口服或貼片，每日0.3mg或0.625mg | 靜脈血栓、心血管疾病、乳癌風險增加 |
| SERM: Raloxifene Bazedoxifene | 每日口服60mg 每日口服20mg | 具靜脈血栓或心血管疾病風險患者不宜使用 服用期間建議監測血脂肪 可能會引起更年期症狀 |
| STEAR: Tibolone | 每日口服2.5mg | SERM降低乳癌風險、STEAR乳癌風險具爭議 ¹⁴ |

表五 骨質疏鬆常見用藥適應症⁹

| 藥物 | | 適應症 | | | | | |
|-----------------|---|------|-------|--------|-----------|--------|--------|
| | | 脊椎骨折 | 非脊椎骨折 | 男性骨質疏鬆 | 類固醇引發骨質疏鬆 | 骨折初級預防 | 預防骨質疏鬆 |
| 抗骨吸收類 | Bisphosphonates | | | | | | |
| | Alendronate | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| | Risedronate | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| | Zoledronate | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| | Ibandronate | ++ | + | + | - | - | - |
| | Anti-RANKL monoclonal antibody | | | | | | |
| | Denosumab | ++ | ++ | ++ | ++ | + | - |
| 促骨生成類 | Parathyroid hormone analogue | | | | | | |
| | Teriparatide | ++ | ++ | ++ | ++ | - | - |
| | Anti-sclerostin monoclonal antibody (同時可抗骨吸收) | | | | | | |
| | Romosozumab | ++ | ++ | + | - | + | - |
| 雌激素、SERMs、STEAR | | | | | | | |
| Estrogen | | ++ | ++ | - | - | ++ | ++ |
| Raloxifene | | ++ | + | - | - | ++ | ++ |
| Bazedoxifene | | ++ | + | - | - | - | - |
| Tibolone | | ++ | - | - | - | - | - |

“++”：充足證據支持，“+”：部分證據支持，“-”證據不足或不適用。

高骨折風險患者，起始治療可考慮口服磷酸鹽類和denosumab；而超高骨折風險患者的初步治療，可考慮Denosumab、romosozumab、teriparatide、zoledronic acid²⁶。若為低/中風險骨折患者和預防骨質疏鬆症的族群，經醫病共享決策後，可考慮SERM和口服

磷酸鹽類藥物⁹。

治療前應跟患者衛教：所有骨質疏鬆藥物治療都有停藥後反彈性骨質快速流失，甚至骨折的風險。因此，若想停用一種藥物，往往必須銜接另一類藥物。提醒患者藥物順從性和連續治療的重要性。然而，這個概念在雙磷酸鹽

療程，有例外情況，接續下段說明。

口服雙磷酸鹽類藥物治療5年、注射雙磷酸鹽類藥物治療3年後，若骨折風險沒有增加，可以考慮藥物假期（暫時停藥）。之後應基於患者個人情況，例如觀察骨折風險有無增加、骨代謝指標變化等等，決定何時開始重啟治療。然而，經雙磷酸鹽藥物治療後，若風險仍增加，例如：使用口服雙磷酸鹽類藥物治療5年期間仍有發生非創傷性骨折或者T值仍然小於-2.5，可考慮延長使用至整體療程6-10年^{9, 27, 28}。

下頷骨壞死(Osteonecrosis of the jaw, ONJ)及非典型股骨骨折(atypical femur fracture, AFF)是抗骨吸收藥物的潛在副作用^{11, 29}。非典型股骨骨折(atypical femur fracture, AFF)的風險，在停藥後會迅速下降³⁰。而根據台灣的研究，抗骨吸收藥物相關的ONJ發生率在12年追蹤期間最高為0.55%²⁹。因此，2022年台灣骨質疏鬆預防和治療指引建議下列三點⁹：1.初始治療前完成口腔外科手術（如拔牙或種植牙）。2.在口腔外科手術前至少停止骨質疏鬆藥物3個月。3.治療期間定期進行口腔檢查和維護口腔衛生。

參考文獻

1. Wright NC, Looker AC, Saaget KG, et al: The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014; 29(11): 2520-6.
2. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al: Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22(3): 465-75.
3. Chen FP, Huang TS, Fu TS, et al: Secular trends in incidence of osteoporosis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Biomed J* 2018; 41(5): 314-20.
4. American Academy of Family Physicians: Information From Your Family Doctor: Osteoporosis. *Am Fam Physician* 2023; 107(3): online.
5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al: Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21 Suppl 2: S407-13.
6. Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al: FRAX® and its applications to clinical practice. *Bone* 2009; 44(5): 734-43.
7. Chan DC, McCloskey EV, Chang CB, et al: Establishing and evaluating FRAX® probability thresholds in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2017; 116(3): 161-8.
8. Liu IT, Liang FW, Li CC, et al: Validation of the Taiwan FRAX® calculator for the prediction of fracture risk. *Arch Osteoporos* 2022; 17(1): 27.
9. Tai TW, Huang CF, Huang HK, et al: Clinical

- practice guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis in Taiwan: 2022 update. *J Formos Med Assoc* 2023; S0929-6646(23)00007-4.
10. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. 1994: World Health Organization.
 11. Harris K, Zagar CA, Lawrence KV: Osteoporosis: common questions and answers. *Am Fam Physician* 2023; 107(3): 238-46.
 12. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al: The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022; 33(10): 2049-102.
 13. Drake MT, Clarke BL, Khosla S: Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(9): 1032-45.
 14. Reid IR, Billington EO: Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet* 2022; 399(10329): 1080-92.
 15. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al: Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999; 104(10): 1363-74.
 16. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL: Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423(6937): 337-42.
 17. Lipton A, Smith MR, Ellis GK, et al: Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 287-303.
 18. Canalis E: Management of endocrine disease: novel anabolic treatments for osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2018; 178(2): R33-44.
 19. Jilka RL: Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007; 40(6): 1434-46.
 20. Lee M, Partridge NC: Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18(4): 298-302.
 21. Vall H, Parmar M: Teriparatide. 2020. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
 22. Song S, Guo Y, Yang Y, et al: Advances in pathogenesis and therapeutic strategies for osteoporosis. *Pharmacol Ther* 2022; 237: 108168.
 23. Vogel VG, Costantino JP, Wickerhamet DL, et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR)

- P-2 trial. *JAMA* 2006; 295(23): 2727-41.
24. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al: The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359(7): 697-708.
25. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, et al: Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013; 16(3): 316-37.
26. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al: American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocr Pract* 2020; 26(Suppl 1): 1-46.
27. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al: Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5): 1595-622.
28. Adler RA, Fuleihan G E-H, Bauer DC, et al: Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31(1): 16-35.
29. Chiu WY, Chien JY, Yang WS, et al: The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(8): 2729-35.
30. Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al: Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med* 2020; 383(8): 743-53. 🇺🇸

