

ACTUALITĂȚI TERAPEUTICE ÎN OSTEOPOROZĂ – 2007

H.D. Boloșiu

Clinica de Reumatologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

INTRODUCERE

Osteoporoza (OP) este un domeniu fascinant, în plină dezvoltare, deopotrivă conceptuală, investigațională și terapeutică. Se poate întrevădea aici nevoia de compensare pe care medicina modernă o simte față de un domeniu mai puțin explorat – patologia osoasă metabolică. Au trebuit să treacă decenii până când realitatea celei mai frecvente boli a oaselor să se impună atenției și aceasta, mai degrabă, sub presiunea impactului său social.

Acest articol, fără pretenții de exhaustivitate, intenționează să treacă în revistă noutățile intervenite în tratamentul OP, care au apărut sau au fost publicate în anul 2007. Parte dintre acestea vor putea fi armele noastre împotriva acestei redutabile boli în anii care vor veni. Pentru circumstanță, este potrivit să vorbim despre medicamente noi și de ipostaze noi ale unor categorii de substanțe utilizate deja în tratarea OP.

Medicamentele noi abia au părăsit laboratoarele de cercetare și se găsește în faze precoce ale studiilor clinice (II și III). De aceea, virtuțile lor terapeutice sunt susținute mai degrabă de observații biochimice (efectul asupra markerilor osoși) sau instrumentale (capacitatea de a crește densitatea minerală osoasă – DMO). Realitatea clinică a OP este însă fractura și toate substanțele noi cu pretenția de a fi introduse în practică în calitate de agenți antiosteoporotici vor trebui să treacă proba capacității de a reduce riscul fracturar. Cu alte cuvinte, selecția pentru a face parte din această clasă terapeutică se bazează pe premise teoretice și criterii preclinice, dar intrarea în „clubul select” al tratamentului OP depinde de criteriul clinic, pentru că, se știe, DMO este principalul, dar nu singurul determinant al rezistenței mecanice a osului. Prin urmare, pentru multe dintre medicamentele care vor fi prezentate, ceea ce urmează este confirmarea capacității de a preveni fracturile osteoporotice și aceasta necesită, în conformitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi, studii controlate randomizate.

MEDICAMENTE VECHI ÎN IPOSTAZE NOI

Bisfosfonați

Administrarea actuală a bisfosfonaților are două inconveniente majore: biodisponibilitatea redusă și bine-cunoscutul „ritual matinal”, greu suportat de unii dintre pacienți. Compania farmaceutică Merck a încheiat recent studiile de fază II cu o nouă formă galenică de alendronat, inclus în tablete enterosolubile bazate pe *Gastrointestinal Permeation Enhancement Technology*. Studiile comparative au arătat că 6 mg de alendronat în noua formulare sunt echivalente cu 70 mg Fosamax® în administrare săptămânală. Reducerea simțitoare a dozei și posibilitatea de administrare la aproximativ 4 ore după alimentație sunt în măsură să evite reacțiile adverse digestive, principalul motiv pentru care peste 60% dintre pacienți întrerup tratamentul cu bisfosfonații orali tradiționali în primul an.

În încercarea de a corecta nivelul inadecvat de vitamină D al bolnavilor cu OP, alendronatul a fost formulat în asociere cu vitamina D3 sub denumirea de Fosavance® (70 mg + 2800 ui) (Merck Frosst) pentru administrare săptămânală. Există însă semnalări în literatura recentă că dozele cumulative ale hormonului D nu sunt la fel de active ca și cele cotidiene (1).

În cursul tratamentului antiresorbțiv de durată pentru OP se întâmplă uneori ca rezultatele se nu fie mulțumitoare, în sensul că DMO nu crește semnificativ, ba chiar scade, sau intervine o fractură. În astfel de cazuri, atitudinea recomandată era de a înlocui această medicație cu un agent osteoformator puternic, cum ar fi teriparatidul. În cazul bisfosfonaților se credea că, dată fiind persistența îndelungată în os, aceștia vor continua să acționeze pe termen lung. Date recente arată că procedând astfel apare o discociere a efectelor, în sensul că bolnavii înregistrează un răspuns biologic (markeri osoși) mai însemnat, în vreme ce DMO nu sporește corespunzător. Un studiu recent, efectuat pe femei cu OP de menopauză, tratate în medie 3 ani cu alendronat sau cu raloxifen la doze uzuale, care au

fost împărțite în două grupuri pentru a primi 6 luni numai teriparatid sau acesta a fost asociat tratamentului anterior, a arătat că strategia combinativă a crescut DMO mai mult decât a făcut-o cea de înlocuire (2).

Explicația „efectului sinergic“ de mai sus pare să fie dată în cazul alendronatului. Pacienții supuși tratamentului cu acest bisfosfonat prezintă în biopsiile osoase osteoclaste gigante, cu număr sporit de nuclei, fără raport topografic cu cavități de resorbție, cu marginea „în perie“ distorsionată și ușor detașabili de os (3). Aceste celule sunt disfuncționale în sensul resorbției osoase, dar par a fi capabile să semnaleze osteoblastelor să producă os ca răspuns la tratamentul cu teriparatid (4). În biopsiile osoase, aceste celule pot genera diagnosticul eronat de boală Paget sau de hiperparatiroidism.

O nouă schemă de administrare a risedronatului (Actonel®) a fost propusă și este adaptată în unele țări, odată cu formularea medicamentului sub formă de tablete de 75 mg, care se administrează în primele două zile ale unei luni. Observațiile pe 1.229 de femei după menopauză, cu vârsta peste 50 de ani și OP (scor T lombar = -2,5 DS sau = -2,0 DS și o fractură vertebrală prevalentă) au arătat creșterea DMO la toate sediile tradițional evaluate prin DXA, similară cu cea obținută după doza cotidiană de 5 mg, la 6 și 12 luni de tratament. Ambele scheme posologice au fost egal și bine tolerate (5). Pe baza unui studiu controlat cu durata de 2 ani, efectuat pe 248 de bolnavi, risedronatul a fost aprobat de FDA ca tratament destinat creșterii DMO la bărbați cu OP comună. Anterior, acest bisfosfonat avea aprobare numai pentru cazurile masculine de OP cortizonică, atât preventiv, cât și curativ.

Parathormonul

Inconvenientul injectării subcutanate repetate a teriparatidului pentru tratarea OP a stimulat cercetările în direcția obținerii de forme galenice alternative pentru analogii sintetici ai hormonului paratiroidian (PTH). Un astfel de produs, aflat în studii de fază II, este Osteobolin C® (Zelos Therapeutics), un analog ciclic al PTH 1-31, preparat sub formă de pulbere inhalabilă. Datele disponibile arată că farmacocinetica acestuia este similară cu a formei injectabile, dar cu numai 10% biodisponibilitate și potență relativă din a precedentei. Produsul crește markerii de osteoformare fără să-i influențeze pe cei de resorbție, crește nivelul de 1,25-dihidroxitamină D și are un profil de reacții adverse similar cu al altor fragmente de PTH sintetic (cefalee, greață, tahicardie). Doza utilă se situează în jurul celei de 1,2 mg/24 h (6).

Calcitonina

Calcitonina (de somon), un alt hormon sintetic, disponibil în formă injectabilă și inhalabilă, este pe cale să fie preparată pentru a putea fi administrată *per os*. SMC 021, preparat după tehnologia Eligen (Emisphere în colaborare cu Novartis și Nordic Bioscience) se află de acum în studii de fază III. Întocmai ca și pentru ranelatul de stronțiu (vezi mai jos), se vorbește despre rolul benefic al calcitoninei în tratamentul artrozei.

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici

Această clasă de medicamente antiosteoporotice este pe cale de a se îmbogăți cu un nou membru – basedoxifenul (Viviant®). Acesta a fost creditat cu capacitatea de a crește DMO la nivel vertebral și femural și cu reducerea semnificativă a riscului față de fracturile vertebrale. Ceea ce pare se fie virtutea principală a acestui produs este că efectul antagonistic pe os și asupra lipidelor sanguine este asociat cu unul minim sau antagonist asupra sânului și țesutului endometrial.

Datele provin dintr-un studiu multidoză de 2 ani, care a inclus 1.583 de femei sănătoase aflate după menopauză și raloxifenul ca și comparator activ. Dintre acestea, 70,5% aveau uterul intact și au servit pentru evaluarea siguranței endometriale (biopsie și ultrasonometrie) și 87,6% nu efectuaseră ooforectomie, fiind evaluabile pentru siguranța ovariană. Rezultatele au arătat că după basedoxifen, îngroșarea endometrului rămâne stabilă și că în grupurile tratate nu s-au înregistrat reacții adverse ginecologice. Mastodinia a fost însă prezentă cu o frecvență de 2,5-3% (7). Sunt în curs de desfășurare studii multicentrice în care se cercetează dacă basedoxifenul în combinație cu estrogenii conjugați ar putea preveni pierderea de masă osoasă protejând în același timp femeile după menopauză de stimularea sânului și uterului.

Stronțiul

Rolul benefic al stronțiului asupra scheletului, element deopotrivă constitutiv și reglator, este bine cunoscut și din anul 2004 dispunem în Europa de ranelatul de stronțiu, capul de serie al unui nou grup de medicamente antiosteoporotice – agenții de decuplare pozitivă a remodelării osoase. Un nou produs conținând stronțiu – malonatul de stronțiu – este pe cale de a fi introdus (NB S 101, Osteologics Inc). Într-un studiu multidoză pe 289 de femei după menopauză (*STRONG*), acesta a produs creșterea DMO la nivel lombar după 3 luni de tratament. Doza de 2 g/24 h în

priză unică a fost cea mai eficientă, realizând un spor de masă osoasă de 2,66% față de 1,96% obținută cu ranelat de stronțiu. Valorile inhibării markerului de resorbție CTX-1 (telo-peptidul C-terminal al colagenului de tip I) au fost semnificative și superioare sării de stronțiu aflată în uz (22,2%, respectiv 8,5%). Întrucât cantitatea de stronțiu liber diferă între cele două (680 mg pentru pulberea de ranelat și 465 mg în tableta de malonat) rezultă că biodisponibilitatea stronțiului din NB S 101 este superioară.

Recent a fost identificată capacitatea ranelatului de stronțiu de a influența favorabil spondilartroza. Într-o analiză *post hoc* a unui grup de 1.105 femei cu OP, care aveau concomitent spondilartroză, tratate timp de 3 ani, au fost observate reducerea semnificativă a durerilor lombare evaluate pe o scară Likert ($p < 0,03$) și scăderea cu 42% a scorului spinal total al lui Lane, care include numărul și dimensiunea osteofitelor, îngustarea spațiului discal și scleroza.

NOI MEDICAMENTE ANTIOSTEOPOROTICE

Zoledronatul

Zoledronatul este un nou bisfosfonat, adăugat arsenalului terapeutic al OP după ce anterior fusese utilizat pentru boala Paget și osteolizele tumorale. În acest caz avem de-a face cu un medicament deosebit de potent și preferat altora, din cauza posologiei anuale și a căii de administrare parenterale.

În prima parte a anului 2007 a fost publicat studiul pivotal *HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic acid ONce Yearly)* (8) în care 3.889 de femei cu OP sau cu osteopenie (scor T = -1,5DS) și fracturi vertebrale prevalente au fost tratate timp de 3 ani cu perfuzii anuale de 5 mg zoledronat. Sinteza rezultatelor arată reducerea cu 70% a riscului față de noi fracturi vertebrale (60% la capătul primului an, deci după o singură doză, și 71% după cel de-al doilea) ($p < 0,001$) și a fracturilor de șold cu 41% ($p < 0,002$). Reducerea riscului față de fracturile non-vertebrale, toate fracturile clinice și fracturile vertebrale clinice au fost de respectiv 25%, 33% și 77% ($p < 0,001$). În afară de fenomene tranzitorii de intoleranță la injectare și câteva cazuri de fibrilație atrială (hipocalcemie trecătoare), medicamentul a fost bine tolerat.

Administrat persoanelor care au suferit o fractură de șold, zoledronatul a scăzut probabilitatea de a se produce alta cu 35%, scăzând în același timp rata deceselor de orice cauză cu 28%, ceea ce înseamnă foarte mult, știute fiind multiplicarea riscului de fractură și mortalitatea mare după prima fractură (9).

Anticitokinele

Rolul citokinelor proinflamatoare – *TNF*-alfa și interleukina 1 (IL-1) – în producerea poliartritei reumatoide (PR) și în resorbția osoasă focală caracteristică acestei boli este bine cunoscut. Se pare că acestea intervin și pentru a media OP de menopauză, întrucât s-a dovedit că tratamentul cu etanercept sau anakinra a produs scăderea semnificativă a markerilor de resorbție și frânarea reducerii celor de formare la femeile hipostrogenice (10). Pentru moment nu se poate vorbi despre tratamentul OP post-menopauză cu agenți anti-*TNF*-alfa sau anti-IL-1, dar datele sugerează că paciențele cu PR cărora li se administrează biologice pentru boala de bază obțin un beneficiu suplimentar în termenii prezervării masei osoase.

Neutralizarea RANKL

Activatorul receptorului factorului nuclear *kappa*-beta (*RANKL*), produs de precursorii osteoblastelor, mediază formarea osteoclastelor legându-se de receptorii specifici – *RANK* – de pe celulele hematopoietice. Acest proces este inhibat de osteoprotegerină (OPG), care se leagă de *RANK*, prevenind formarea osteoclastelor. Se poate deduce că blocarea OPG sau *RANKL* ar putea frâna resorbția osoasă (11).

OPG recombinantă s-a dovedit eficientă în prevenirea pierderii de masă osoasă la femei hipostrogenice și frânarea resorbției osoase din neoplazii (ex. metastazele osteolitice, hipercalemia tumorală). Acest efect este însă umbrat de apariția anticorpilor neutralizanți anti-OPG și substanța a fost părăsită, cel puțin pentru tratarea OP.

Denosumabul (Amgen) este un anticorp monoclonal în întregime uman anti-*RANKL*, cu înaltă afinitate față de substratul său, a cărui activitate o inhibă puternic. Până în prezent sunt publicate 21 de studii de fază I-III cu denosumab, pentru diferite boli cu hiperactivitate osteoclastică, printre care și OP. S-a stabilit că preparatul are o acțiune promptă (în primele 12 ore) și durabilă (persistentă până la 6 luni) și că dozele terapeutice se situează între 60-120 mg, administrate subcutanat la intervale de 6 luni. La femei cu OP, creșterea DMO la nivel lombar a fost în medie cu 4,6-12%, semnificativ diferită față de *placebo* ($p < 0,0001$) și chiar superioară celei obținută cu alendronat. Denosumabul a fost bine tolerat, înregistrându-se numai hipocalcemie tranzitorie precoce. Nu s-au constatat anomalii imunologice, deși se știe că *RANKL* este exprimat și de limfocite (12).

În momentul de față sunt în desfășurare trei studii multicentrice de fază III cu denosumab, dintre care

unul are ca obiectiv evidențierea efectului anti-fractură. Dacă rezultatele vor fi pozitive, acest medicament va fi un concurent redutabil pentru bisfosfonați, din cel puțin două motive: lipsa acumulării durabile în os și posibilitatea de a fi asociat fără probleme cu agenții osteoformatori (ex. PTH) (13). Denosumabul s-a dovedit capabil să reducă formarea și progresiunea eroziunilor din PR, efect care în rezonanță magnetică a fost observat chiar după prima doză administrată (14).

Factori de creștere

În cursul tratamentului îndelungat cu doze mari de bisfosfonați, una dintre complicațiile redutabile este osteonecroza mandibulei. FDA a încurajat recent sintetizarea și producerea unei forme recombinante a factorului de creștere uman derivat din trombocite, ca și *orphan drug**. Proprietățile chemotactice și mitogenice ale GEM 21S (BioMimetic) îl recomandă sub formă de implanturi, cu scopul de a stimula regenerarea osului periodontal și nu numai.

Inhibitori ai catepsinei K

Catepsina K este exprimată selectiv pe osteoclaste și se acumulează în veziculele lizozomale ale marginii „în perie” a acestor celule activate, unde contribuie la resorbția osoasă prin degradarea colagenului de tip I, expus ca urmare a dizolvării mineralului osos. Efectul proresorbtiv al acestei enzime o recomandă ca posibilă țintă terapeutică. Balicatibul, un inhibitor specific al catepsinei K umane, produs de Novartis, administrat femeilor după menopauză a produs creșterea DMO lombare și la nivelul șoldului și scăderea semnificativă a markerilor de resorbție, lăsându-i pe cei de formare practic neschimbați. Rezultate similare au fost obținute și cu adanacatib (Glaxo Smith Kline) (15).

Anti-integrine

Osteoclastele posedă receptori pentru integrina alfa-v-beta3. Disintegrinele echistatină și kistrină, care se leagă de acesta, inhibă resorbția osoasă, cum au demonstrat studiile pe animale. MK0429 (Merck) este un produs ușor care inhibă o secvență recunoscută de integrine, care posedă proprietăți similare. Într-un studiu de 12 luni efectuat pe 227 de femei după menopauză cu DMO scăzută, acesta a indus creșterea semnificativă a masei osoase la nivelul vertebrelor lombare, paralel cu scăderea markerilor de resorbție și de formare (16).

Noi agenți anabolizanți

Calea de semnalare Wnt/beta-catenină este esențială pentru destinul mai multor celule și a devenit o țintă pentru intervențiile farmacologice asupra diferențierii osteoblastelor, cu scopul stimulării osteoformării. Studii experimentale promițătoare sunt în curs de desfășurare cu anti-proteine DKK (Dkkopf)-1, inhibitori ai GSK (*glycogen synthase kinase-3beta*) și anti-sclerostină (17).

Agente de decuplare

Medicamentele anti-resorbtive actuale (bisfosfonați, inhibitori selectivi ai receptorilor estrogenici) și probabil nou-introdusul denosumab (vezi mai sus) lasă remodelarea osoasă cuplată, ceea ce explică de ce scăderea markerilor de resorbție este însoțită și de scăderea celor de formare. Se pune întrebarea dacă cele două faze ale remodelării osoase ar putea fi decuplate, cu alte cuvinte dacă s-ar putea inhiba resorbția lăsând osteoformarea neinfluențată. Un astfel de efect este atribuit ranelatului de stronțiu și catepsinei K (vezi mai sus), dar sunt în studiu și alte medicamente capabile de un astfel de efect disociat.

Acidifierea lacunei de resorbție este esențială pentru procesul osteolitic de la acest nivel și depinde în mare măsură de activitatea unei hidrogen-ion-ATPază. Această enzimă este blocată de bafilomicină. Un efect antiacidifiant local ar putea fi obținut și prin blocarea C1CN7 (*chloride channel 7*) (17).

SUPLIMENTE NUTRITIVE

Suplimentarea dietei cu citrat de potasiu timp de un an a fost recent recunoscută ca factor capabil să sporească DMO la femei cu OP, la toate sediile măsurate prin DXA, cu valori cuprinse între 1,39-1,98%, care se apropie de cele obținute cu medicamente antiosteoporotice aflate în uz. Acest efect nu poate fi realizat de clorura de potasiu, ceea ce sugerează că depinde de neutralizarea parțială a mării cantități de proteine acidifiante care fac parte din alimentația omului modern, deși există și explicația alternativă a reducerii excreției urinare a calciului. Desigur, recomandarea introducerii citratului de potasiu în tratamentul OP este prematură, dar ar putea fi o direcție de cercetare în acest sens, fiind vorba despre o substanță ieftină, bine tolerată și în plus capabilă să reducă tensiunea arterială sistolică și diastolică, cu respectiv 7,9 și

* Medicamente destinate tratării bolilor rare (*orphan diseases*), care afectează mai puțin 5/10.000 de persoane în comunitate, nefiind rentabile din punct de vedere comercial.

6,4 mmHg (18). Vitamina D nu este acceptată ca un tratament de sine stătător pentru OP, dar trebuie administrată acestor bolnavi pentru a corecta nivelul inadecvat de vitamină D de care suferă majoritatea lor. Suplimentarea este necesară îndeosebi la bătrâni și în cursul tratamentului cu bisfosonați.

Doza cea mai utilizată este de 800 ui/24 h, cu sau fără adaos de calciu. Nivelul de 25-hidroxivitamină D a fost găsit foarte mult diferit pe un grup de 1.028 pacienți cu OP, cu vârsta medie de 61 de ani, indiferent

dacă își suplimentau sau nu dieta. La cei fără tratament substitutiv, determinarea a fost repetată la 3 luni după încercarea de corectare a deficitului. Constatarea a fost că, deși aportul suplimentar cu doza curent recomandată a corectat valorile metabolitului dozat, totuși rămâne un număr de bolnavi la care deficitul de vitamină D este însemnat (19). Concluzia este că doza de vitamină D administrată ca supliment trebuie individualizată, preferabil după determinarea repetată a nivelului circulant.

BIBLIOGRAFIE

1. Chel V, Vijnhoven HA, Smith JH et al – Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteop Int*, 2007, Epub ahead of print.
2. Cosman F, Wermers RA, Recknor C et al – Efficacy of adding teriparatide versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with raloxifene or alendronate. *ASBMR*, 29th Annual Meeting, Honolulu, 2007, Abstr 423.
3. Weinstein RS, Chambers TM, Hogan EA et al – Giant osteoclast formation after long-term oral aminobiphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. *ASBMR*, 29th Annual Meeting, Honolulu, 2007, Abstr 1088.
4. Dempster DW, Zhiou H, Nieves JW et al – Unusual osteoclast morphology in teriparatide-treated patients who have been pretreated with alendronate. *ASBMR*, 29th Annual Meeting, Honolulu, 2007, Abstr 1096.
5. Delmas P, McClung MR, Zanchetta JR et al – Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 2007, Epub ahead of print.
6. Morley P, Bishop J, Anderson R et al – Pulmonary delivery of PTH analogue stimulates markers of bone formation in postmenopausal women. *ASBMR*, 29th Annual Meeting, Honolulu, 2007, Abstr 421.
7. Stump AL, Kelley KW, Wensel TM et al – Basedoxifene: a third generation selective estrogen receptor modulator for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother*, 2007, 41: 833-939.
8. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al – Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1809-1822.
9. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al – Zoledronic acid and clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1799-1809.
10. Chritcharenwithaya N, Khosla S, Atkinson EJ et al – Effect of blockade of TNF-alpha and interleukin-1 action on bone resorption in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 724-729.
11. Boyce BF, Xing L – Biology of RANK, RANKL and osteoprotegerin. *Arthr Res Ther*, 2007, 9 (Suppl 1).
12. McClung M – Role of RANKL inhibition in osteoporosis. *Arthr Res Ther*, 2007, 9 (Suppl 1).
13. Schwarz EM, Ritchlin CT – Clinical development of anti-RANKL therapy. *Arthr Res Ther*, 2007, 9 (Suppl 1).
14. Cohen SB, Valen PA, Richtlin C et al – Inhibition of RANKL with denosumab reduces progression of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis. *EULAR*, 2007 Meeting, Barcelona, Abstr OP0226.
15. Bone HG, McClung M, Verbruggen N et al – A randomized, double-blind placebo-controlled study of cathepsin K inhibitor in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (Suppl): 37.
16. Pickarski M, Wesolowski G, Neusch G et al – An alpha-beta3 integrin antagonist inhibits osteolytic lesions in breast cancer and myeloma lung metastases. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (Suppl): 187.
17. Martin TJ, Ng KW – New agents for the treatment of osteoporosis. *BoneKey Osteovision*, 2007, 4: 287-298.
18. Jenle S, Zannetti S, Muser J et al – Neutralisation of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 17: 3213-3227.
19. Ryan PJ – Vitamin D in clinical practice. One dose does not fit all. *Int J Clin Pract*, 2007, 61:1844-1849.

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ROMÂNE DE REUMATOLOGIE

www.srreumatologie.ro