

Efecto del tratamiento con denosumab durante 24 meses en individuos con lesión medular reciente con osteoporosis

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000200005>

Gifre L¹, Vidal J², Carrasco JL³, Muxi A⁴, Portell E², Monegal A⁵, Guañabens N^{5,6}, Peris P^{5,6}

¹ Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (España)

² Hospital de Neurorehabilitación Guttmann. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona (España)

³ Departamento de Salud Pública. Universitat de Barcelona (España)

⁴ Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic de Barcelona (España)

⁵ Hospital Clínic de Barcelona (España)

⁶ CIBERehd (España)

Fecha de recepción: 14/03/2022 - Fecha de aceptación: 11/05/2022

Resumen

Introducción: El desarrollo de osteoporosis es una complicación frecuente tras una lesión medular (LM), especialmente bajo el nivel de la lesión. Sin embargo, su abordaje terapéutico continúa siendo incierto.

Objetivo: Analizar la evolución de la densidad mineral ósea (DMO) y de los marcadores de remodelado óseo (MRO) en individuos con una LM reciente y osteoporosis asociada tratados con denosumab durante 24 meses.

Métodos: Estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con LM reciente y osteoporosis que recibieron tratamiento con denosumab durante 24 meses. A todos ellos se les realizó una analítica con determinación de MRO (PINP, CTX y FA ósea), 25-OH- vitamina D y una densitometría ósea en columna lumbar y fémur proximal basal y a los 12 y 24 meses.

Resultados: Se incluyeron 13 pacientes (media de edad de 39±15 años) con LM reciente (con un tiempo medio de evolución de 15 meses) y osteoporosis. Todos los pacientes recibieron tratamiento con denosumab durante 24 meses. A los 12 meses de tratamiento con denosumab se observó un aumento significativo de la DMO en columna lumbar y fémur proximal, con un incremento adicional de los valores de DMO tras 24 meses de tratamiento, que fue del orden del 9,1% en columna lumbar, 4,4% en cuello de fémur y 5,3% en fémur total. Asimismo, los valores de los MRO disminuyeron de forma significativa durante los 24 meses de tratamiento. Ningún paciente presentó fracturas por fragilidad y no se observaron acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Conclusiones: El tratamiento con denosumab durante 24 meses aumenta la DMO lumbar y femoral y disminuye los MRO en pacientes con LM reciente con osteoporosis. Denosumab parece ser una opción terapéutica prometedora en esta condición clínica.

Palabras clave: denosumab, osteoporosis, lesión medular, densidad mineral ósea, marcadores remodelado óseo.

INTRODUCCIÓN

Tras una lesión medular (LM) se produce una marcada pérdida de masa ósea y un aumento del remodelado que conlleva al desarrollo de osteoporosis y fracturas esqueléticas, especialmente bajo el nivel de la lesión¹⁻³. Así, más del 50% de los pacientes con LM completa desarrollan una osteoporosis densitométrica al año de la LM¹, que puede alcanzar el 81% de los pacientes tras más de 5 años de la LM⁴. Sin embargo, a pesar de la elevada incidencia de osteoporosis y fracturas, el abordaje terapéutico de estos pacientes es claramente deficiente, ya que menos del 10-20% de ellos recibe tratamiento antiosteoporótico^{2,5}.

Existen pocos estudios que analicen el efecto del tratamiento antiosteoporótico en la osteoporosis asociada a la LM. En este sentido, el tratamiento con bisfosfonatos, orales o endovenosos, especialmente el zoledronato, ha demostrado disminuir la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) en este proceso. Sin embargo, en pacientes con LM reciente, en los que existe una rápida y marcada pérdida de DMO asociada a un incremento del recambio óseo, su eficacia es menor, especialmente a nivel infralesional, en extremidades inferiores⁶⁻⁹, que es donde tienen lugar la mayoría de fracturas por fragilidad en estos pacientes². En la misma línea, el tratamiento con teriparatida, un fármaco osteoformador, tampoco ha



Correspondencia: Laia Gifre (lgifre.germanstrias@gencat.cat)

demostrado eficacia en la prevención de la pérdida ósea en este proceso¹⁰. Todo ello indica la necesidad de mejorar el abordaje terapéutico de esos pacientes, no sólo en los periodos avanzados de la enfermedad, sino también de forma precoz tras la LM, cuando la magnitud de la pérdida ósea es mayor, con el fin de prevenir las complicaciones asociadas a largo plazo.

El denosumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el RANK-ligando, es un mediador esencial para la diferenciación y supervivencia del osteoclasto, con un marcado efecto antirresortivo y eficacia demostrada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y del varón¹¹, con un notable efecto positivo en el hueso cortical, como en el fémur proximal o en el antebrazo distal¹¹. Por ello, el uso de denosumab podría estar especialmente indicado en el tratamiento de pacientes con LM y osteoporosis. De hecho, en un modelo animal de ratones con LM se observó un aumento de la expresión de RANKL¹², lo que sugería un potencial papel terapéutico de denosumab en esta situación clínica. Asimismo, recientemente un estudio exploratorio que incluía un reducido número de pacientes con LM observó un efecto preventivo del denosumab en la pérdida de masa ósea a los pocos meses de la LM¹³, y nosotros reportamos de forma preliminar un efecto positivo de este tipo de tratamiento en pacientes con LM y osteoporosis durante un periodo de seguimiento de 12 meses¹⁴.

En este estudio se reporta nuestra experiencia en pacientes con LM reciente motora completa tratados con denosumab durante 24 meses.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de pacientes

Este estudio forma parte de un estudio observacional prospectivo con el objetivo principal de analizar el efecto de la LM reciente (<6 meses) en la pérdida de masa ósea y el metabolismo óseo en estos pacientes¹. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva en el Instituto de Neurohabilitación Guttmann, y remitidos posteriormente a la Unidad de Patología Metabólica Ósea del Servicio de Reumatología del Hospital Clínic de Barcelona. Se indicó tratamiento antiosteoporótico en aquellos pacientes que presentaban una OP densitométrica durante el seguimiento. En pacientes con déficit de 25-OH-vitamina D ([25-OHD] <20 ng/ml) se indicaron suplementos de vitamina D. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínic de Barcelona y del Instituto de Neurorehabilitación Guttmann. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión.

En este estudio presentamos los datos sobre el efecto del tratamiento antiosteoporótico con denosumab en la DMO evolución de los marcadores de remodelado óseo (MRO) en individuos con LM que desarrollaron osteoporosis durante el seguimiento y completaron los 24 meses de tratamiento con denosumab. Se incluyeron 13 pacientes.

MÉTODOS

A todos los pacientes se les realizó una valoración clínica, analítica con cuantificación de MRO y una densitometría ósea en el momento basal y a los 12 y 24 meses de seguimiento.

Se recogieron los factores de riesgo de osteoporosis, el índice de masa corporal (IMC) y las características de la lesión incluyendo el nivel de la LM (tetraplejía/paraplejía), la presencia de espasticidad y la severidad de la

LM de acuerdo con la escala de AIS¹⁵ que clasifica en función de la afectación motora y sensitiva en 5 categorías: A: LM motora y sensitiva completa; B: LM motora completa y sensitiva parcial; C y D: motora y sensitiva parcial; E: sin lesión motora ni sensitiva. También se recogieron la incidencia de fracturas esqueléticas y los potenciales efectos adversos durante el seguimiento.

Determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas incluyeron: creatinina, calcio y fosfato por métodos automatizados. Se cuantificaron los valores de 25-OHD (Liason DiaSorin) y de los siguientes MRO: fosfatasa alcalina ósea (FA ósea por IDS, Vitro), propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP por Cobas e411, Roche) y telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX por el método automatizado Cobas e411, Roche).

Densidad mineral ósea

La DMO de columna lumbar y fémur proximal (cuello de fémur y fémur total) fue cuantificada mediante absorciometría dual de rayos X (DXA; Lunar Prodigy, Radiation Corporation Madison, WI) en el momento basal, y a los 12 y 24 meses de seguimiento. Las categorías densitométricas fueron definidas según los criterios de la OMS (DMO normal, osteopenia y osteoporosis)¹⁶.

Análisis estadístico

Los resultados se han expresado mediante la media \pm desviación estándar de la media (DE). Las diferencias entre medias de las variables continuas se analizaron mediante la T student y las diferencias entre proporciones mediante la Chi-cuadrado. Para la comparación entre variables apareadas (basal y 12 meses; 12 meses y 24 meses; basal y 24 meses) se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Para valorar asociación entre variables analíticas y densitométricas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson. El valor $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características clínicas de los individuos incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1.

Se incluyeron 13 varones, con una edad media de 39 ± 15 años a los 15 ± 4 meses de haber presentado la LM. Todos los pacientes tenían una LM severa (ASIA A o B) y el 61% tenía una tetraplejía. La mayoría presentaba una LM de tipo espástico (85%) y todos ellos requerían silla de ruedas para desplazarse. La principal causa de la LM fue por accidente de tráfico (85%). Un paciente presentó una LM por precipitación y otro por accidente deportivo. Todos los pacientes incluidos en el estudio habían desarrollado una osteoporosis durante el periodo inicial de seguimiento (previo al inicio del tratamiento antiosteoporótico con denosumab).

A los 12 meses del inicio del tratamiento con denosumab, se observó un incremento significativo de la DMO en todas las localizaciones analizadas: columna lumbar ($+7,47 \pm 3,67\%$, $p=0,001$) y cuello de fémur ($+3,03 \pm 3,73$, $p=0,019$) (tabla 2 y figura 1). Asimismo, a los 12 meses se observó un descenso significativo en todos los MRO: FA ósea ($-41 \pm 22\%$, $p=0,003$); PINP ($-53 \pm 26\%$, $p=0,001$) y CTX ($-59 \pm 29\%$, $p=0,002$) (figura 2).

A los 24 meses de tratamiento se observó un incremento adicional de la DMO en todas las localizaciones. Así, los pacientes alcanzaron un incremento total de DMO a los

24 meses del $+9,1 \pm 4,4\%$ en columna lumbar ($p=0,002$); $+4,4 \pm 5,1\%$ en cuello de fémur ($p=0,033$) y $+5,3 \pm 5,7\%$ en fémur total ($p=0,011$) (tabla 2 y figura 1). Los MRO persistieron disminuidos a los 24 meses con un descenso global de FA ósea ($-38 \pm 27\%$, $p=0,003$); PINP ($-43 \pm 27\%$, $p=0,001$) y CTX ($-42 \pm 35\%$, $p=0,005$) (tabla 2 y figura 2).

La evolución de la DMO no se relacionó con los cambios en los MRO ni con los valores de 25-OHD. Ningún paciente presentó fracturas esqueléticas por fragilidad durante el seguimiento ni efectos adversos asociados al tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la eficacia del denosumab en el tratamiento de la osteoporosis asociada a la LM de reciente instauración, no solo en la prevención de la pérdida ósea sino en el incremento mantenido de la DMO tras 24 meses de tratamiento. Así, el tratamiento con denosumab durante 24 meses se asoció a un incremento progresivo y significativo de la masa ósea en todas las localizaciones esqueléticas, tanto en columna lumbar como a nivel sublesional, en fémur proximal, y a una disminución mantenida de los MRO durante los 24 meses del tratamiento.

Los resultados presentados indican que el tratamiento con denosumab en pacientes con osteoporosis asociada a LM, no solo previene la pérdida de masa ósea, sino que incluso revierte parcialmente dicha pérdida, observándose un aumento del orden del $+7,47\%$ en columna lumbar y del $+3\%$ en cuello femoral a los 12 meses de tratamiento. Además, y tal como cabría esperar, los pacientes alcanzaron un mayor incremento de masa ósea a tras el segundo año de tratamiento con denosumab, de hasta el $+9\%$ en columna lumbar y $+5\%$ en fémur proximal. Mientras que los pacientes no tratados, según la literatura, presentan pérdidas mantenidas de DMO entre el 2% y 21% ^{1,17-20}, dependiendo de la localización evaluada (columna y/o fémur proximal o distal), y del tiempo de evolución de la LM, observándose las mayores pérdidas de DMO durante los primeros 1-2 años tras la instauración de la misma¹⁹⁻²⁰.

Aunque se trata de un estudio observacional que incluye un reducido número de pacientes, es importante señalar que el denosumab produjo un aumento de la DMO, no solo en columna lumbar, sino también a nivel sublesional, en cuello de fémur y fémur total, y que fue del orden del $9,1\%$ en columna lumbar, $4,4\%$ en cuello de fémur y $5,3\%$ en fémur total tras dos años de tratamiento, siendo hasta la fecha el único tratamiento antiosteoporótico que se ha asociado a un aumento de la DMO en pacientes con OP asociada a una LM reciente. Nuestros pacientes tenían una LM motora completa con un tiempo medio de instauración de 15 meses, que suele coincidir con el periodo de mayor pérdida ósea^{3,19,20}, en el que, con excepción del denosumab¹³, no parece existir un tratamiento antiosteoporótico eficaz, particularmente para prevenir la pérdida infralesional en extremidades inferiores. En este sentido, el tratamiento con fármacos antirresortivos, como los bisfosfonatos orales y/o endovenosos (incluyendo alendronato, pamidronato o zoledronato), u osteoformadores, como la teriparatida, tan solo han demostrado atenuar la pérdida de masa ósea en las extremidades inferiores tras una LM reciente^{6-10,21,22}. Sin embargo, en pacientes con LM de larga evolución, en los que la magnitud de pérdida ósea y del recambio óseo han disminuido, los bisfosfonatos parecen tener un efecto preventivo^{6,7}. Si bien, se ha indicado la necesidad de realizar

Tabla 1. Características clínicas, analíticas y densitométricas de los pacientes con LM en el momento basal

	LM tratados con denosumab (n=13)
Características clínicas	
Edad (años)	39±15 (19-65)
Sexo/hombre (n, %)	13 (100)
IMC (Kg/m ²)	23±4 (16-32)
Ingesta de calcio por dieta (mg/día)	550±387
Consumo de alcohol diario (n, %)	1 (8)
Tabaquismo activo (n, %)	1 (8)
Características de la LM	
Tiempo de evolución de la LM (meses)	15±4 (8-21)
Afectación motora completa: ASIA A o B (%)	100
Uso de silla de ruedas (%)	100
Paraplejia/tetraplejia (%)	39/61
Espasticidad (%)	85
Parámetros de metabolismo óseo	
Calcio (mg/dl)	9,8±0,34
Fosfato (mg/dl)	3,7±0,34
25-OHD (ng/ml)	30±28
Datos densitométricos	
DMO Lumbar (g/cm ²)	1,177±0,128
Escala T lumbar (DE)	-0,58±1,09
Escala Z lumbar (DE)	-0,43±1,14
DMO cuello de fémur (g/cm ²)	0,759±0,084
Escala T cuello femoral (DE)	-2,39±0,64
Escala Z cuello femoral (DE)	-1,86±0,76
DMO fémur total (g/cm ²)	0,727±0,067
Escala T fémur total (DE)	-2,78±0,52
Escala Z fémur total (DE)	-2,48±0,58

Resultados expresados en media \pm DE, n y %.

LM: lesión medular; IMC: Índice de masa corporal; 25-OHD: 25-OH-vitamina D; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Evolución de la DMO y de los marcadores de remodelado óseo a los 12 y 24 meses de tratamiento con denosumab

	Basal	12 meses	24 meses
Datos densitométricos (DMO)			
Lumbar (g/cm ²)	1,177±0,128	1,262±0,113*	1,282±1,124*
Cuello de fémur (g/cm ²)	0,759±0,084	0,782±0,091*	0,793±0,103*
Fémur total (g/cm ²)	0,727±0,067	0,743±0,060	0,766±0,082†
Marcadores de remodelado óseo			
PINP (ng/mL)	70±29	29±13*	35±12*
FA ósea (ng/mL)	16,6±5,2	8,8±2,6*	9,3±2,9*
CTX (ng/mL)	0,713±0,439	0,210±0,101*	0,315±0,187*

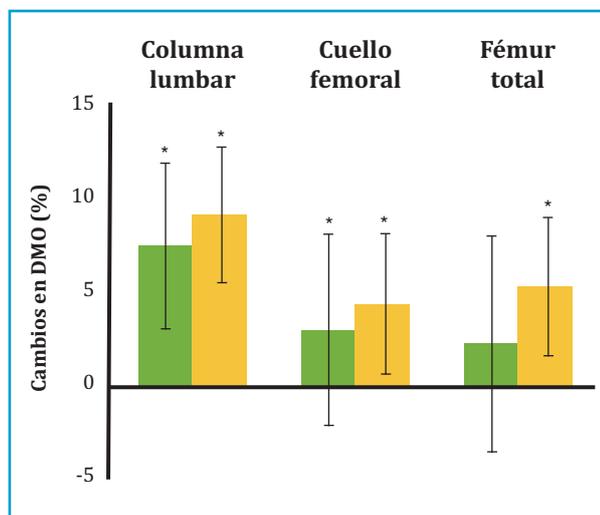
Resultados expresados en media \pm DE.

* $p<0,05$ comparado con valores basales.

† $p<0,05$ comparado con los valores a los 12 meses.

DMO: densidad mineral ósea; PINP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo I; FA ósea: fosfatasa alcalina ósea; CTX: telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I.

Figura 1. Cambio porcentual de la DMO (\pm desviación estándar) en columna lumbar, fémur total y cuello de fémur a los 12 (barras verdes) y 24 meses (barras naranjas) de iniciar el tratamiento con denosumab



* $p < 0,05$ comparado con valores basales.

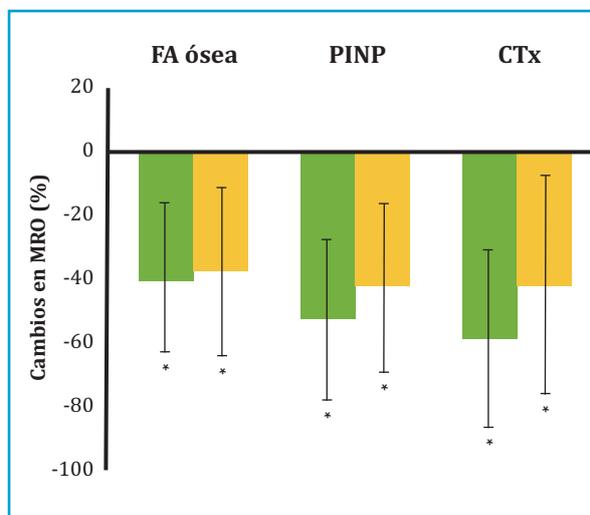
nuevos estudios que incluyan un mayor número de pacientes con mayor tiempo de seguimiento que evalúen el tratamiento de estos pacientes²³.

Asimismo, el tratamiento con denosumab se asoció con una disminución de los valores de todos los MRO analizados en este estudio (FA ósea, PINP y CTX), con un descenso del orden del $\sim 40\%$ tras 24 meses de tratamiento, un hallazgo que no hemos observado en pacientes con LM con similar tiempo de evolución que no realizaron dicho tratamiento, en los que persiste un aumento de los MRO²⁴. Esta disminución en los MRO fue de magnitud similar a la reportada en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y del varón con este tipo de terapia^{11,25}.

Por otro lado, si bien se trata de un estudio observacional que incluye un reducido número de pacientes, no se observaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento con denosumab ni el desarrollo de nuevas fracturas esqueléticas durante los 24 meses de seguimiento.

Existen pocos estudios que evalúen el efecto del tratamiento antiosteoporótico a medio plazo en individuos con LM. La mayoría de estudios publicados hasta la fecha incluyen solo 6-24 meses de tratamiento con teriparatida, bisfosfonatos o denosumab^{6-10,13-14,18,21-22}. Este es el primer estudio observacional que valora el efecto del tratamiento

Figura 2. Cambio porcentual en los MRO (\pm desviación estándar) a los 12 (barras verdes) y 24 meses (barras naranjas) de iniciar el tratamiento con denosumab



* $p < 0,05$ comparado con valores basales.

antiresortivo con denosumab durante 2 años en individuos con OP asociada a una LM.

Si bien, el número reducido de pacientes y la ausencia de un grupo control constituyen limitaciones del estudio, es importante resaltar que se trata de una cohorte de pacientes homogénea, que incluye varones con LM completa traumática de reciente instauración con seguimiento semestral, y en la que todos los pacientes experimentaron una marcada y rápida pérdida de DMO infralesional tras la LM¹. Por ello, a pesar de las características del estudio, consideramos que estos resultados aportan información útil en el manejo de la osteoporosis asociada a esta entidad.

En conclusión, los pacientes con OP asociada a una LM de instauración reciente tratados con denosumab durante 24 meses presentan un incremento significativo de la DMO a nivel lumbar y femoral. Por ello, denosumab podría ser una opción terapéutica prometedora en esta situación clínica. Son necesarios estudios que incluyan un mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento que analicen el efecto a largo plazo de este tratamiento en esta entidad.

Agradecimientos: Trabajo financiado por Fundación La Marató de TV3.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Filella X, Ruiz-Gaspà S, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Effect of recent spinal cord injury on Wnt signaling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone loss. A 12-month prospective study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30:1014-21.
- Gifre L, Vidal J, Carrasco J, Portell E, Puig J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Incidence of skeletal fractures after traumatic spinal cord injury: a 10-year follow-up study. *Clin Rehabil.* 2014;28:361-9.
- Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stüssi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord.* 2000;38:26-32.
- Shojaei H, Soroush MR, Modirian E. Spinal cord injury-induced osteoporosis in veterans. *J Spinal Disord Tech.* 2006;19:114-7.
- Weaver FM, Le B, Ray C, Miskevics S, Gonzalez B, Carbone LD. Predicting osteoporosis medication receipt in Veterans with a spinal cord injury: A retrospective cohort study. *J Spinal Cord Med.* 2019;42:760-7.
- Bryson JE, Gourlay ML. Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med.* 2009;32:215-25.
- Chang KV, Hung CY, Chen WS, Lai MS, Chien KL, Han DS. Effectiveness of bisphosphonate analogues and functional electrical stimulation on attenuating post-injury osteoporosis in spinal cord injury patients- a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e81124.
- Bauman WA, Ciriigliaro CM, La Fontaine MF, Martinez L, Kirshblum SC, Spungen AM. Zoledronic acid administration failed to prevent bone loss at the knee in persons with acute spinal cord injury: an observational cohort study. *J Bone Miner Metab.* 2015;33(4):410-21
- Edwards WB, Haider IT, Simonian N, Barroso J, Schnitzer TJ. Durability and delayed treatment effects of zoledronic acid on bone loss after spinal cord injury: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2021 Jul 19. doi: 10.1002/jbmr.4416. PMID: 34278611.
- Gordon KE, Wald MJ, Schnitzer TJ. Effect of parathyroid hormone combined with gait training on bone density and bone architecture in people with chronic spinal cord injury. *PM R* 2013; 5:663-71.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2006;354:821-31.
- Jiang SD, Jiang LS, Dai LY. Effects of spinal cord injury on osteoblastogenesis, osteoclastogenesis and gene expression profiling in osteoblasts in young rats. *Osteoporos Int.* 2007;18:339-49.
- Ciriigliaro CM, La Fontaine MF, Parrott JS, Kirshblum SC, McKenna C, Sauer SJ, Shapses SA, Hao L, McClure IA, Hobson JC, Spungen AM, Bauman WA. Administration of Denosumab Preserves Bone Mineral Density at the Knee in Persons With Subacute Spinal Cord Injury: Findings From a Randomized Clinical Trial. *JBMR Plus.* 2020; 4(8):e10375.
- Gifre L, Vidal J, Carrasco JL, Muxi A, Portell E, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Denosumab increases sublesional bone mass in osteoporotic individuals with recent spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2016;27:405-10.
- Waring WP 3rd, Biering-Sorensen F, Burns S, Donovan W, Graves D, Jha A, Jones L, Kirshblum S, Marino R, Mulcahey MJ, Reeves R, Scelza WM, Schmidt-Read M, Stein A. 2009 review and revisions of the international standards for the neurological classification of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2010;33:346-52.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
- Garland DE, Adkins RH, Stewart CA. Five-year longitudinal bone evaluations in individuals with chronic complete spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2008;31:543-50.
- Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, Nicholls MG, March RL, Maguire P, Heard A, Reilly P, Marshall K. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1385-90.
- Giangregorio L, McCartney N. Bone loss and muscle atrophy in spinal cord injury: epidemiology, fracture prediction, and rehabilitation strategies. *J Spinal Cord Med.* 2006;29:489-500.
- Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. *Osteoporos Int.* 2006;17:180-92.
- Goenka S, Sethi S, Pandey N, Joshi M, Jindal R. Effect of early treatment with zoledronic acid on prevention of bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized controlled trial. *Spinal Cord.* 2018;56:1207-11.
- Wu Y, Wang F, Zhang Z. The efficacy and safety of bisphosphonate analogs for treatment of osteoporosis after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2021 Jan 2. doi: 10.1007/s00198-020-05807-0. Epub ahead of print. PMID: 33386876.
- Soleyman-Jahi S, Yousefian A, Maheeronnaghsh R, Shokraneh F, ZadeGAN SA, Soltani A, Hosseini SM, Vaccaro AR, Rahimi-Movaghar V. Evidence-based prevention and treatment of osteoporosis after spinal cord injury: a systematic review. *Eur Spine J.* 2018;27:1798-1814.
- L Gifre, J Vidal, JL Carrasco, A Muxi, E Portell, A Monegal, N Guañabens, P Peris. Denosumab Increases Sublesional Bone Mass In Osteoporotic Patients With Recent Spinal Cord Injury. *ASBMR, Seattle (WA), USA, 2015. J Bone Miner Res.* 2015;30 (suppl 1): M00363.
- Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster JY, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamson B, Gruntmanis U, Yang YC, Wagman RB, Siddhanti S, Grauer A, Hall JW, Boonen S. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3161-9.