

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej

Postmenopausal osteoporosis treatment

Waldemar Misiorowski, Stefan Zgliczyński

(Przegląd Menopauzalny 2002; 4: 40–46)

Wstęp

W roku 1997 minęło 50 lat od ukazania się klasycznej publikacji Albrighta (Ann Intern Med, 1947), w której powiązał on występowanie nieurazowych złamań kości ze stanami hipostrogenizmu. Jednak dopiero koniec lat 70. zaowocował na Zachodzie coraz szerszym stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej zarówno w zapobieganiu, jak i w leczeniu zaniku kostnego u kobiet po menopauzie. Punktami zwrotnymi w upowszechnianiu się tej metody terapeutycznej były:

- opracowanie technologii otrzymywania i udostępnienie do stosowania preparatów naturalnych estrogenów, a zwłaszcza 17 β -estradiolu i zastąpienie nimi estrogenów syntetycznych i stilbenów,
- udokumentowanie korzystnego, niezależnego od estrogenów, wpływu progestagennych pochodnych 19-nortestosteronu (takich jak octan norethisteronu, NETA) na masę kostną, oraz
- nowe schematy terapeutyczne (zwłaszcza ciągłej terapii estrogenowo-progestagenowej), lepiej akceptowane przez pacjentki.

Ostatnie miesiące przyniosły oczekiwane potwierdzenie skuteczności hormonalnego leczenia zastępczego w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie [43]. Pojawia się jednak coraz więcej obaw związanych z potencjalnymi zagrożeniami, towarzyszącymi wieloletniemu stosowaniu tej formy terapii: wzrostem ryzyka raka gruczołu piersiowego, choroby zakrzepowo-zatorowej i powikłań sercowo-naczyniowych. Jednocześnie ogrom indywidualnych tragedii oraz wzrost społecznych kosztów leczenia skutków osteoporozy w postaci złamań

kości powodują, że ta *cicha epidemia* staje się jednym z największych wyzwań stojących przed medycyną XXI wieku [7, 36]. Konieczność skutecznego zapobiegania złamaniom osteoporotycznym u jak największej liczby kobiet po menopauzie, które ich jeszcze nie doznały oraz ograniczania ryzyka kolejnych złamań u chorych z zaawansowaną osteoporozą prowadzi do opracowywania kolejnych propozycji leczenia tej choroby. Wprowadzane są nowe leki, których skuteczność w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym dokumentowana jest w oparciu o badania kliniczne, przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi zasadami medycyny opartej na badaniach naukowych (*Evidence-Based Medicine*).

W roku 1999 Pierre Meunier opublikował pierwszy usystematyzowany przegląd badań klinicznych, oceniających skuteczność przeciwlamaniową poszczególnych schematów leczenia osteoporozy w oparciu o artykuły opublikowane w recenzowanych pismach medycznych [28]. Kryteria oceny badań klinicznych poświęconych leczeniu osteoporozy, zaproponowane przez Meuniera, wydają się być nadal aktualne:

1. Należy brać pod uwagę jedynie prospektywne badania randomizowane, kontrolowane *placebo* w układzie podwójnej ślepej próby, z oceną wpływu terapii na częstość złamań. Nie należy rozważać analiz typu *post hoc*, jako obciążonych zarówno błędem subiektywizmu, jak tendencyjnym doborem grup badanych.
2. Wymagana jest odpowiednio wysoka liczebność grup badanych, aby uzyskać dostateczną moc dowodzenia statystycznego w ocenie wpływu leczenia na ryzyko złamań. Aby móc udokumentować,

Klinika Endokrynologii CMKP, Warszawa, kierownik: prof. dr hab. n. med. Stefan Zgliczyński



- np. 40% redukcję częstości złamań, należy obserwować co najmniej 2 tys. kobiet przez 3 lata.
3. Przedmiotem oceny powinna być liczba pacjentów ze złamaniami, nie zaś bezwzględna liczba dokonanych złamań. Pamiętać należy, że dokonane złamanie osteoporotyczne jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka złamań kolejnych, a to oznacza możliwość kumulowania się kolejnych złamań u preferencyjnie dobranej grupy badanych.
 4. Skuteczność przeciwwłamaniową należy oceniać w oparciu o wpływ leczenia na względne ryzyko (RR) złamań w porównaniu do *placebo* z uwzględnieniem 95% przedziału ufności (CI).
 5. Wyniki badań klinicznych opublikowane w recenzowanych czasopismach medycznych o szerokim zasięgu mają znacznie większą moc dowodową w porównaniu do abstraktów zjazdowych, w których ze względu na szczupłość formy niemożliwe jest pełne przedstawienie metodyki badania.
 6. Należy zwrócić uwagę na spójność wyników w różnych badaniach klinicznych, poświęconych temu samemu sposobowi leczenia (o ile takowe istnieją).

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą układu kostnego, w której postępujący ubytek masy kostnej i uszkodzenie mikroarchitektury kości prowadzą w konsekwencji do zwiększonej podatności na złamania [6]. Obniżona jakość życia: dolegliwości bólowe i niesprawność fizyczna, a także wyraźny wzrost śmiertelności w konsekwencji złamań osteoporotycznych stanowią coraz większy problem zdrowia publicznego [4, 7, 24]. **Redukcja ryzyka złamań** stanowi więc bezwzględnie najważniejszy cele leczenia osteoporozy. Wydaje się, że ten parametr powinien decydować w przyszłej kategoryzacji przydatności poszczególnych leków w leczeniu tej choroby. Celem poniższego omówienia jest przedstawienie współczesnych możliwości zapobiegania i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie.

Klasyczne hormonalne leczenie zastępcze (HLZ)

Lufkin i wsp. [21] w jednorocznym, randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w grupie 75 kobiet po menopauzie, z co najmniej jednym złamaniem kompresyjnym trzonu kręgowego stwierdzili zmniejszenie względnego ryzyka potwierdzonych radiologicznie złamań kolejnych w oparciu o współczynnik złamań (8 nowych złamań u 7 kobiet otrzymujących HLZ vs 20 złamań u 12 kobiet z grupy *placebo*). Z kolei w badaniu HERS [17] nie stwierdzono korzystnego wpływu HLZ na ryzyko objawowych złamań. W badaniu tym jednak złamanie były wtórnym badanym parametrem i nie oceniano rutynowo obrazu RTG kręgosłupa wstępnie.

Większość danych o skuteczności przeciwwłamaniowej HLZ pochodzi z badań retrospektywnych. Badania epidemiologiczne wielotysięcznych populacji kobiet oceniające skuteczność terapii zastępczej wskazują na ok. 50% zmniejszenie częstości typowych złamań osteoporotycznych po co najmniej 5-letnim stosowaniu HLZ [11, 18, 41].

Opublikowane w lipcu 2002 r. wyniki randomizowanego badania klinicznego WHI [43] (n = 16 608) przynoszą pierwsze jednoznaczne potwierdzenie skuteczności przeciwwłamaniowej estrogenowo-progestagenowej terapii zastępczej, spełniające kryteria EBM. Uzyskana znamienna redukcja ryzyka złamania szyjki kości udowej o 34% (RR 0,66, CI 0,45–0,98) i podobnego rzędu zmniejszenie ryzyka pozostałych typów złamań osteoporotycznych (oraz zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego) nie zrównoważyły jednak w ogólnej ocenie korzyści/zagrożeń wzrostu ryzyka choroby wieńcowej serca (RR 1,29, CI 1,02–1,63), udaru mózgu (RR 1,41, CI 1,07–1,85), raka piersi (RR 1,26, CI 1,00–1,59) i zatorowości płucnej (RR 2,13, CI 1,39–3,25). Spowodowało to przerwanie planowanego do 2005 roku badania po ok. 5,2 lat.

SERM (swoiste modulatory receptora estrogenowego)

Trzyletnie badanie Ettingera i wsp. (badanie MORE) [10] 7 705 kobiet z osteoporozą (ze złamaniami i bez złamań), losowo otrzymujących dziennie 60 mg lub 120 mg raloxifenu z wapniem i witaminą D₃ vs *placebo* z wapniem i witaminą D₃ wykazało odpowiednio 30% redukcję ryzyka złamań trzonów kręgowych (RR 0,7) w grupie otrzymującej 60 mg i 50% redukcję (RR 0,5) w grupie otrzymującej 120 mg raloxifenu/dobę w porównaniu do *placebo*. Podkreślenia wymagają wczesny efekt przeciwwłamaniowy raloxifenu, bowiem już po 1. roku terapii uzyskano znamienne statystycznie redukcję ryzyka złamań odpowiednio o 66% i 79% w obu grupach terapeutycznych vs *placebo*, oraz redukcję ryzyka pierwszego złamania kompresyjnego o 55% po 3 latach leczenia [23]. Autorzy nie wykazali znamiennej statystycznie wpływu żadnej ze stosowanych dawek raloxifenu na ryzyko złamań pozakręgowych.

W odróżnieniu od *klasycznej* hormonalnej terapii zastępczej, badanie MORE wskazuje na korzystny wpływ raloxifenu na ryzyko choroby wieńcowej (CHD) oraz raka gruczołu piersiowego. Czteroletnia obserwacja subpopulacji 1 035 pacjentek o podwyższonym ryzyku choroby wieńcowej wskazuje znacznie mniejsze ryzyko ujawnienia się CHD w grupie leczonej raloxifenem (RR 0,60, CI 0,38–0,95) w porównaniu do *placebo* [1]. Po 3 latach leczenia raloxifenem stwierdzono znamienne 76% redukcję ryzyka in-



wazyjnego raka gruczołu piersiowego (RR 0,27, CI 0,13–0,44) [8].

Fluor

Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań klinicznych dotyczących fluoru nie są jednoznaczne, często wręcz kontrowersyjne. Meunier i wsp. [27] w 2-letnim randomizowanym badaniu klinicznym (FAVOS, n = 354) nie wykazali przewagi leczenia fluorem z wapniem i witaminą D₃ na ryzyko złamań trzonów kręgowych w porównaniu do *placebo* z wapniem i witaminą D₃. Co więcej, Riggs i wsp. w 4-letnim randomizowanym badaniu klinicznym (n = 202) wykazali brak wpływu leczenia fluorem na ryzyko złamań kompresyjnych kręgosłupa oraz znamienne wzrost ryzyka złamań pozakręgowych (RR 1,59, p <0,05) [35]. Z kolei randomizowane badania kliniczne Paka i wsp. [31] i Reginstera i wsp. [20] oraz otwarte retrospektywne badanie Mammelle i wsp. [22] wykazały znamienne zmniejszenie ilości złamań kompresyjnych trzonów kręgowych po kilkuletnim leczeniu fluorem z wapniem.

Witamina D₃ i jej aktywne metabolity oraz wapń

Chapuy i wsp. (badanie DECALYOS) [5] w kohorcie 3 270 kobiet w średnim wieku 84±6 lat – pensjonariuszek domów opieki, leczonych 20 mg (800 IU) witaminy D₃ + 1 200 mg elementarnego Ca dziennie *vs* podwójne *placebo* wykazali zarówno po 18 mies., jak i po 36 mies. obserwacji znamienne zmniejszenie względnego ryzyka złamania szyjki kości udowej o 29% (ryzyko względne RR 0,71, p <0,01) i względnego ryzyka wszystkich złamań pozakręgowych o 24% (RR 0,76, p <0,01) w porównaniu z grupą *placebo*. Populacja badana charakteryzowała się niską podażą wapnia w diecie, co jednak znajduje odniesienie do populacji polskiej, ze średnią podażą wapnia nieprzekraczającą 60% zapotrzebowania. Przedstawione wyniki pozostają w zgodzie z obserwacjami Dawson-Hughes i wsp. [9] którzy po 3-letnim leczeniu witaminą D₃ i wapniem (mężczyźni i kobiety >65. roku życia, n = 389) obserwowali zmniejszenie względnego ryzyka wszystkich złamań pozakręgowych o 50% (RR 0,5, p <0,02).

Badania skuteczności przeciwzłamaniowej aktywnych metabolitów witaminy D₃: kalcitriolu i alfa-kalcidolu dają wyniki rozbieżne. Randomizowane badanie kliniczne Gallaghery i wsp. [12] wykazało po roku leczenia kalcitriolem 62 pacjentów z zaawansowaną osteoporozą wyraźny spadek częstości nowych złamań kompresyjnych. Podobnie, znamienne mniej złamań trzonów kręgowych w ciągu 3 lat leczenia kalcitriolem 622 kobiet po menopauzie obserwowali Tilyard i wsp.

[39]. Orimo i wsp. po roku leczenia alfa-kalcidolem wykazali znamienne zmniejszenie wskaźnika złamań kompresyjnych [29].

Kalcytonina

Gruber i wsp. [14] oraz Gennari i wsp. [13] w kontrolowanych *placebo* badaniach klinicznych wskazywali na mniejszą częstość złamań kompresyjnych trzonów kręgowych u chorych z zaawansowaną osteoporozą, jednak zbyt mała liczba pacjentów objętych badaniami uniemożliwiła wyliczenie względnego ryzyka złamań o dostatecznej mocy statystycznej. W 2-letnim badaniu Overgaard i wsp. [30] przedstawili znamienne zmniejszenie ryzyka złamań kompresyjnych w skumulowanej grupie pacjentów otrzymujących 3 różne dawki leku w porównaniu do *placebo*. Wydaje się, że postępowanie takie pozwoliło na uzyskanie znamienności statystycznej, której nie osiągnięto analizując poszczególne grupy terapeutyczne osobno. Opublikowane we wrześniu 2000 r. wyniki 5-letniego randomizowanego badania klinicznego PROOF (n = 1255), przedstawiają skuteczność przeciwzłamaniową trzech dawek łososiowej kalcytoniny donosowej: 100 IU, 200 IU i 400 IU dziennie [37]. Pięcioletnie leczenie 200 IU kalcytoniny dziennie z wapniem i witaminą D₃ spowodowało 36% redukcję ryzyka złamania trzonów kręgowych w porównaniu do *placebo* z wapniem i witaminą D₃ (RR 0,64, p = 0,03). W grupie leczonej 100 IU kalcytoniny dziennie nie stwierdzono żadnego wpływu na ryzyko złamań trzonów kręgowych, zaś w grupie 400 IU obserwowano nieznaczne obniżenie ryzyka tych złamań o 22,1% (p = 0,2). W badaniu nie wykazano jakiegokolwiek wpływu stosowanego leczenia na ryzyko złamań szyjki kości udowej.

Bisfosfoniany

Etidronian

Watts i wsp. [40] w 2-letnim prospektywnym badaniu randomizowanym (n = 429) stwierdzili znamienne zmniejszenie względnego ryzyka złamania trzonów kręgowych (p = 0,044) dla całej badanej grupy i dla podgrupy wysokiego ryzyka (wyjściowe BMD poniżej 50 percentyla, p = 0,006). Harris i wsp. [16] w tej samej populacji leczonej przez kolejny rok stwierdzili znamienne (p <0,05) zmniejszenie zagrożenia złamaniem jedynie u badanych z grupy wysokiego ryzyka, zaś w całej badanej populacji redukcja ta nie była statystycznie znamienna (p <0,4).

Storm i wsp. [38] w 3-letnim randomizowanym badaniu klinicznym (n = 66) wykazali znamiennej redukcję występowania złamań kręgosłupa u kobiet leczonych etidronianem.



W randomizowanym, 4-letnim badaniu skuteczności jednoczesnego leczenia HRT i etidronianem cyklicznie Wimalawansa [42] nie wykazano przewagi stosowania obu leków w porównaniu do HRT.

Risedronian

Harris i wsp. (badanie VERT) [15] w randomizowanym 3-letnim badaniu klinicznym przeprowadzonym na populacji 2 458 kobiet po menopauzie z dokonaniem co najmniej jednym złamaniem kompresyjnym trzonu kręgowego, leczonych 2,5 mg i 5 mg risedronianu dziennie z wapniem i witaminą D₃ vs placebo z wapniem i witaminą D₃, wykazali w grupie otrzymującej 5 mg risedronianu dziennie znamienne spadki ryzyka nowych złamań trzonów kręgowych o 41% (RR 0,59, p = 0,003) i redukcję skumulowanego ryzyka wszystkich złamań pozakręgowych o 39% (p = 0,02), jednak bez znamienności statystycznej w odniesieniu do poszczególnych typów złamań.

Podobne wyniki uzyskali Reginster i wsp. [34] (n = 1226), wykazując po 3 latach leczenia 5 mg risedronianu dziennie redukcję ryzyka złamań trzonów kręgowych o 49% (p < 0,001) i pozakręgowych o 33% (p = 0,063).

Wpływ leczenia risedronianem na ryzyko złamania szyjki kości udowej u starszych kobiet oceniali McClung i wsp. [25] w randomizowanym badaniu klinicznym HIP. W 3-letniej obserwacji łącznie 9 331 kobiety w wieku 70–90 lat z osteoporozą i różnie nasilonymi pozakręgowymi czynnikami ryzyka złamań, leczonych 2,5 mg lub 5 mg risedronianu dziennie z wapniem (oraz z witaminą D₃ w razie stwierdzenia jej niedoboru w surowicy) vs placebo autorzy wykazali w odniesieniu do całej grupy badanej redukcję ryzyka złamania szyjki kości udowej o 30% (RR 0,7, p = 0,02), zaś w grupie kobiet w wieku 70–79 lat z nasiloną osteoporozą (T_{score} szyjki kości udowej < -4,0) o 40% (RR 0,6, p = 0,009).

Alendronian

Randomizowane badanie kliniczne Blacka i wsp. [2] (badanie FIT) przeprowadzone na grupie 2 027 kobiet z niską masą kostną (BMD < -2,0 SD) i co najmniej jednym kompresyjnym złamaniem trzonu kręgowego, leczonych 10 mg alendronianu dziennie z wapniem i witaminą D₃ vs placebo + wapń i witamina D₃, wykazało po 3 latach znamiennej redukcję względnego ryzyka nowego złamania trzonu kręgowego klinicznie o 55% (RR 0,45, p < 0,001) i radiologicznie o 47% (RR 0,53, p < 0,001), ryzyka złamania nadgarstka o 48% (RR 0,52, p = 0,013), oraz ryzyka złamania szyjki kości udowej o 51% (RR 0,49, p = 0,047).

Podobne wyniki dotyczące ryzyka złamania trzonów kręgowych przedstawili we wcześniejszym ran-

domizowanym badaniu klinicznym Liberman i wsp. [19] (badanie fazy III), zaś dotyczące ryzyka złamań pozakręgowych – Pols i wsp. [32] (badanie FOSIT), jednak oba te badania definiowały złamania jako parametr wtórny.

Aminobisfosfoniany III generacji: alendronian i risedronian są jak dotąd jedynymi lekami o udokumentowanym działaniu przeciwlamaniowym, zarówno w obrębie szkieletu osiowego (trzon kręgowy), jak i obwodowego (nadgarstek, szyjka kości udowej)!

Podsumowanie

Skuteczne zapobieganie złamaniom osteoporotycznym stanowi zasadniczy cel leczenia tej choroby. Należy jednak pamiętać, że zagrożenie osteoporozą stanowi najczęściej jedynie jeden z problemów zdrowia starzejącej się kobiety. Należy brać to pod uwagę, podejmując decyzje terapeutyczne.

Hormonalne leczenie zastępcze pozostaje postępowaniem z wyboru w profilaktyce osteoporozy u kobiet wkraczających w okres klimakterium. Wydaje się jednak, że z ostrożnością należy rozważać czas kontynuowania tego leczenia, rozpatrując uważnie zarówno oczekiwane korzyści, jak i potencjalne zagrożenia.

Raloxifen redukuje zagrożenie złamaniami kompresyjnymi trzonów kręgowych. Są to najczęstsze złamania osteoporotyczne w 6. i 7. dekadzie życia, zmuszające nierzadko chore do rezygnacji z funkcji zawodowych, społecznych, a nawet rodzinnych, zaś w skrajnych przypadkach konieczna jest stała opieka pielęgniarska. Obniżenie wzrostu i pochyłona sylwetka ciała powodują u wielu kobiet poczucie utraty atrakcyjności, zaś stały ból sprzyja rozwojowi depresji.

Niezależnie od działania przeciwlamaniowego, lek ten rodzi ogromne nadzieje w profilaktyce raka gruczołu piersiowego. Wydaje się również zmniejszać zagrożenie rozwojem choroby wieńcowej – przynajmniej u tych kobiet, u których współistnieją jej czynniki ryzyka.

Podobnie **łososiowa kalcitonina donosowa** zmniejsza ryzyko złamań kompresyjnych trzonów kręgowych, jednak poza specyficznym efektem przeciwbólowym nie wykazuje innych korzystnych działań.

Jedynie bisfosfoniany III generacji: alendronian i risedronian wykazują jednoznacznie udokumentowane i korzystne działanie, ograniczające ryzyko wszystkich typów złamań osteoporotycznych: trzonów kręgowych, nadgarstka i szyjki kości udowej. Szczególnie to ostatnie złamanie stanowi jedno z najpoważniejszych zagrożeń zdrowia i życia kobiet po siedemdziesiątce. Bardzo długa i żmudna jest sama rekonwalescencja po złamaniu, okres hospitalizacji z reguły wynosi od 20 do 30 dni. Co czwarta kobieta, która doznała złamania szyjki kości udowej wymagać będzie



długotrwałego leczenia i opieki w domu. Połowa z nich nie będzie w stanie chodzić bez pomocy innych osób.

Aminobisfosfoniany są lekami z wyboru w leczeniu osteoporozy [28]. Niezwykle ciekawą opcję terapeutyczną stanowi leczenie skojarzone: alendronian + HTZ lub alendronian + raloxifen: wydaje się, że leki te działają synergistycznie, a osiągany efekt lepszy, niż w przypadku każdego z tych leków osobno [3, 20].

Łączne stosowanie **witaminy D₃ i wapnia** znacząco zmniejsza zagrożenie złamaniami szyjki kości udowej i innymi złamaniami pozakręgowymi u osób w wieku podeszłym, zwłaszcza z niedoborem wapnia w diecie.

Pozostaje do rozważenia jeszcze jeden, ostatni element MODN'ej, czyli medycyny opartej na dowodach naukowych, element, o którym często się zapomina: każdy z nas jest inny i ma inne potrzeby. MODN'a ma służyć ocenie wartości prezentowanych badań naukowych. Rolą lekarza jest przeniesienie wniosków z tych badań do praktyki klinicznej z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb i uwarunkowań poszczególnych chorych poddanych jego opiece.

Piśmiennictwo

1. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, et al. *Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial.* JAMA 2002; 287 (7): 847-57.
2. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures.* Lancet 1996; 348: 1535-41.
3. Bone HG, Greenspan SL, McKeeber C, et al. *Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density.* JCEM 2000; 85 (2): 720-6.
4. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cummings SR. *Mortality following fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures.* Arch Intern Med 1996; 156: 521-5.
5. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. *Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women.* BMJ 1994; 308: 1081-2.
6. Consensus Development Conference. *Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis.* Am J Med 1993; 94: 646-50.
7. Cooper C. *The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life.* Am J Med 1997; 103 (Suppl 2A): 12S-19S.
8. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. *The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial.* JAMA 1999; 281 (23): 2189-97.
9. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, et al. *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older.* N Engl J Med 1997; 337: 670-6.
10. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifen. Results from a 3-year randomized clinical trial.* JAMA 1999; 282: 637-45.
11. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. *Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures.* Ann Intern Med 1985; 102: 319-24.
12. Gallagher JC, Riggs BL, Recker RR, Goldgar D. *The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency.* Proc Soc Exp Biol Med 1989; 191: 287-92.



13. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, et al. *Comparative effects on bone mineral content of calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis.* Curr Ther Res 1985; 38: 455-64.
14. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, et al. *Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis.* Metab Clin Exp 1984; 33: 295-303.
15. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis.* JAMA 1999; 282: 1344-52.
16. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, et al. *Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy.* Am J Med 1993; 95: 557-67.
17. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.* JAMA 1998; 280: 605-13.
18. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. *Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women.* N Engl J Med 1987; 317: 1169-74.
19. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. *Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis.* N Engl J Med 1995; 333: 1437-43.
20. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. *Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84 (9): 3076-81.
21. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. *Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen.* Ann Intern Med 1992; 117: 1-9.
22. Mamelle N, Meunier PJ, Dusan R, et al. *Risk-benefit ratio in sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis.* Lancet 1988; II: 361-5.
23. Marcic M, Adachi JD, Sarkar S, et al. *Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis.* Arch Intern Med 2002; 162: 1140-3.
24. Marotoli RA, Berkman LF, Cooney LM. *Decline in physical function following hip fracture.* J Am Geriatr Soc 1988; 40: 861-6.
25. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. *Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.* N Engl J Med 2001; 344 (5): 333-40.
26. Meunier JP, Delmas PD, Eastell R, et al. *Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines.* Clin Therapeutics 1999; 21: 1025-44.
27. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al. *Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium – vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study.* Osteoporosis Int 1998; 8: 4-12.
28. Meunier PJ. *Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised trials.* Int J Clin Pract 1999; 53: 122-9.
29. Orimo H, Shiraki M., Hoshino T, et al. *Effects of 1-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis.* Calcif Tissue Int 1994; 54: 370-6.
30. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. *Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis, a dose-response study.* BMJ 1992; 305: 556-61.
31. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al. *Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium-fluoride: final report of a randomized controlled trial.* Ann Intern Med 1995; 322: 401-8.
32. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. *Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study.* Fosamax International Study Group. Osteoporosis Int 1999; 9: 461-8.
33. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, et al. *The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized, controlled trial.* Ann Intern Med 1998; 129: 1-8.
34. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH., et al. *Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.* Osteoporosis Int 2000; 11: 83-91.
35. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. *Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis.* N Engl J Med 1990; 322: 802-9.
36. Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, et al. *A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur.* J Bone Miner Res 1996; 11: 1935-42.
37. Silverman SL, Moniz C, Adriano K, et al. *Salmon-calcitonin nasal spray prevents vertebral fractures in established osteoporosis. Final world wide results of the „PROOF” study.* Calcif Tissue Int 1999; 64 (Suppl 1): O-26.
38. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. *Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis.* N Engl J Med 1990; 322: 1265-71.
39. Tilyard MW, Spears GFS, Com B, et al. *Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol with calcitriol or calcium.* N Engl J Med 1992; 326: 357-62.
40. Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis.* N Engl J Med 1990; 323: 73-9.
41. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, et al. *Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen.* N Eng J Med 1980; 303: 1195-8.
42. Wimalawansa SJ. *A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis.* Am J Med 1998; 104: 219-26.
43. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *Risk and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women.* JAMA 2002; 288 (3): 321-33.

Adres do korespondencji

Klinika Endokrynologii CMKP
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80
01-809 Warszawa

