

Wpływ terapii skojarzonej na gęstość mineralną kości

Effects of combined therapy on bone mineral density

Ewa Sewerynek^{1,2}, Ewa Karzewnik³

¹Zakład Metabolizmu Kostnego, Poradnia Osteoporozy Szpitala Klinicznego Nr 2 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek

²Katedra Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Lewiński

³Poradnia Endokrynologiczna Szpitala Wojewódzkiego w Piotrkowie Trybunalskim, kierownik Poradni: lek. Paweł Szcześniak

Przeгляд Menopauzalny 2006; 1: 8–11

Streszczenie

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą układu kostnego, predysponującą do zwiększenia ryzyka złamań poprzez zmniejszenie wytrzymałości kości. Gęstość mineralna kości jest jedną ze składowych wytrzymałości kości. Wykazano, iż przeszło połowa ubytku masy kostnej u kobiet związana jest z menopauzą. Obserwowany w ostatnich latach wzrost liczby pacjentów z osteoporozą może sprzyjać wzrostowi śmiertelności oraz kosztów opieki i leczenia. Istnieje kilka możliwych sposobów prewencji i terapii osteoporozy.

Wydaje się, iż zastosowanie dwóch leków o działaniu antyresorbcyjnym lub anabolicznym powinno poprawiać gęstość mineralną kości lepiej w porównaniu do monoterapii. Prezentowana praca podsumowuje obserwacje dotyczące terapii skojarzonej.

Słowa kluczowe: hormonalna terapia zastępcza, terapia skojarzona, gęstość mineralna kości, osteoporoza pomenopauzalna

Summary

Osteoporosis is a chronic disease of the bone system, predisposing to increased bone fracture risk, resulting from decreased bone strength. Bone mineral density is one of bone strength components. It has been proven that more than 50% of bone mass loss in women is associated with menopause. The increased number of patients with osteoporosis, as observed during the recent years, may favour elevated mortality and increased costs of care and treatment. There are several options of osteoporosis prevention and therapy.

It seems that a combined application of antiresorptive or anabolic treatments should better improve bone mineral density, when compared with monotherapy. The presented paper summarizes the observations of the combined therapy.

Key words: hormone replacement therapy, combined therapy, bone mineral density, osteoporosis

Osteoporoza jest systemową chorobą układu kostnego, charakteryzującą się obniżeniem wytrzymałości kości, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wytrzymałość kości jest składową gęstością mineralnej kości i jakości tkanki kostnej. Choroba ta ulega nasileniu u kobiet w ciągu pierwszych kilku lat po

utracie miesiączki. W związku z przedłużeniem życia populacji, powyżej 30% kobiet po menopauzie choruje na osteoporozę [1]. Mimo ustalenia gęstości mineralnej kości (BMD) odpowiadającej osteoporozie na poziomie T-score $-2,5$ SD w porównaniu do młodej populacji wiadomo, iż ten parametr ma wiele ograniczeń. Mimo iż ry-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. **Ewa Sewerynek**, Zakład Metabolizmu Kostnego Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel./faks +48 42 632 25 94, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl

zyko złamań wzrasta ze spadkiem BMD, najwięcej złamań występuje przy T-score odpowiadającej gęstości mineralnej kości kryteriom osteopenii. Skłania to do wczesnego wdrożenia postępowania, mającego na celu poprawę gęstości mineralnej kości poprzez prewencję pierwotną i wtórną. Złamania są niezależnym czynnikiem ryzyka następnych złamań. Wykazano, iż pacjenci ze złamaniem kręgu są szczególnie narażoną grupą. Ryzyko kolejnych złamań zarówno kręgosłupa, jak i złamania szyjki kości udowej wzrasta w tej grupie w porównaniu do populacji pacjentów bez złamania [2–4].

W leczeniu osteoporozy stosowanych jest wiele leków poprawiających gęstość mineralną kości [5] oraz zmniejszających ryzyko złamań [6]. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) przez wiele lat była traktowana jako złoty standard leczenia osteoporozy [7]. Utrzymuje lub zwiększa gęstość mineralną kości, stabilizuje obrót kostny [8–9]. Odgrywa także istotną rolę w redukcji ryzyka złamań [10–12]. Terapia estrogenowa redukuje resorpcję kości poprzez zmniejszenie stężenia cytokin stymulujących osteoklasty oraz pobudzanie czynników, które hamują resorpcję kostną przez zmniejszenie aktywności osteoklastów i nasilenie ich apoptozy [13].

Wyniki szeroko zakrojonych badań (m.in. WHI – *Women's Health Initiative* i HERS – *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) dotyczących prewencji pierwotnej i wtórnej chorób układu krążenia nie wykazały korzystnego wpływu HTZ [11, 14–15]. W trakcie HTZ stwierdzono zwiększenie ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych już w pierwszym roku leczenia, co znacznie ograniczyło wskazania do jej stosowania [16]. Hormonalna terapia zastępcza jest wciąż wskazana w prewencji ubytku masy kostnej oraz w leczeniu pacjentek z osteoporozą, u których występują nasilone objawy klimakteryczne. Warto podkreślić, iż mimo licznych doniesień, które ukazały się w ostatnim czasie o wzroście ryzyka raka sutka, raka *endometrium* i chorób układu sercowo-naczyniowego wiele kobiet kontynuuje leczenie [11, 17–18].

Istotnym objawem ubocznym przerwania leczenia HTZ jest gwałtowny ubytek masy kostnej [19]. Wykazano, iż przerwanie terapii HTZ jest związane w wysokim tempem utraty masy kostnej w ciągu pierwszych 12–15 mies. po odstawieniu leku. Podanie innego leku o działaniu antyresorpcyjnym (alendronian) zwiększyło lub utrzymało na poziomie gęstość mineralną kości zarówno w kręgosłupie, jak i szyjce kości udowej [20].

Bisfosfoniany są obecnie lekami stosowanymi w pierwszej kolejności w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Działają silnie antyresorpcyjnie poprzez hamowanie aktywności osteoklastów oraz wzrost apoptozy osteoklastów [21]. Zwiększają gęstość mineralną kości i redukcją ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych [22–25].

Wydaje się, iż u kobiet z ciężką osteoporozą oraz u tych, u których monoterapia estrogenami lub mono-

terapia preparatem z grupy bisfosfonianów nie poprawiła gęstości mineralnej kości, leczenie skojarzone z użyciem dwóch leków o działaniu antyresorpcyjnym powinno mieć efekt addytywny. Z jednej strony w nielicznych pracach wykazano, iż terapia dwulekowa może zwiększać gęstość mineralną kości lepiej od monoterapii [26–30]. Z drugiej strony, w innych opracowaniach nie stwierdzono dodatkowych korzyści terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii [31–33].

Efekt leczenia osteoporozy zależy od zastosowanego leku, jego dawki, sposobu podawania oraz czasu trwania terapii. W jednej z pierwszych prac dotyczących leczenia skojarzonego zastosowano 0,625 mg skoniugowanych estrogenów (CEE – 75%), mikronizowanego estradiolu (10%) lub transdermalnego estradiolu (8%) z dodatkiem medroksyprogesteronu razem z alendronianem w dawce 10 mg/d [27]. Wykazano przyrost BMD kręgosłupa po roku leczenia o 3,6 vs 1,0% ($p < 0,001$) w porównaniu do monoterapii (HTZ). W szyjce kości udowej różnica była nieznamienna statystycznie (1,7 vs 0,8%). Podobnie, stosując alendronian przez rok z 2 mg estradiolu + 1 mg noretisteronu stwierdzono przyrost BMD w kręgosłupie o 3,2 oraz o 2,4% w szyjce kości udowej [34]. W cytowanej pracy stwierdzono, iż największy przyrost BMD występuje w 6. mies. i silnie koreluje z przyrostem masy kostnej pod koniec rocznej obserwacji. W naszym badaniu wykazaliśmy, iż HTZ (Activelle – 1 mg 17 β -estradiolu + 0,5 mg 19-noretisteronu) po 12 mies. zwiększyła względny przyrost T-score o 5,78 \pm 0,85% i BMD o 1,40 \pm 1,09% w grupie pacjentek z osteoporozą oraz T-score o 10,18 \pm 4,42% i BMD o 0,74 \pm 0,6% w grupie pacjentek z osteopenią i dodatkowymi czynnikami ryzyka złamań. Przyrosty masy kostnej w badanych grupach nie były znamienne statystycznie. Z kolei, w trakcie terapii skojarzonej (HTZ + alendronian w dawce 10 mg/dobę) wykazaliśmy przyrost T-score o 8,26 \pm 1,63% ($p < 0,05$) i BMD o 3,24 \pm 0,62% (NS) w grupie pacjentek z osteoporozą oraz T-score o 13,8 \pm 5,31% ($p < 0,05$) i BMD o 3,35 \pm 1,74% ($p < 0,05$) w grupie pacjentek z osteopenią. Mimo większych przyrostów BMD na terapii skojarzonej zaobserwowane różnice nie były znamienne statystycznie między HTZ a HTZ + alendronian [35]. Z kolei Tiras i wsp. [31] po roku leczenia HTZ w dawce 2-krotnie większej (2 mg estradiolu + 1 mg noretisteronu) + alendronian zaobserwowali przyrost BMD w kręgosłupie o 8,41 \pm 0,94% vs 2,63 \pm 0,63% w przypadku HTZ.

Jak już wspomniano wcześniej, różnice przyrostu gęstości mogą być związane z dawkami leków i ich składem (rodzajem stosowanego estrogenu oraz progestagenu), a także czasem obserwacji, np. Evio i wsp. [33] w trakcie leczenia preparatem alendronian skojarzonego z 2 mg estradiolu + 1 mg noretisteronu stwierdzili po roku leczenia przyrost BMD kręgosłupa o 8,4 vs 6,8% (HTZ), natomiast po 2 latach terapii przyrost BMD o 11,2 vs 9,1%. Mimo przyrostu BMD różnice pomiędzy grupa-

mi nie były znamienne statystycznie. Greenspan i wsp. [30] po 3 latach stosowania 0,625 mg CEE i alendronianu wykazali przyrost BMD o 5,9%. W pracach dotyczących równoczesnego podawania preparatu etidronian (I generacja bisfosfonianów) z HTZ wykazano po roku leczenia przyrost masy kostnej w obrębie kręgosłupa o $4,4 \pm 1,12\%$ [36], a po 4 latach o 10,4% [37]. Z kolei podając HTZ (0,625 mg CEE + 5 mg medroksyprogesteronu) z risedronianem (III generacja bisfosfonianów) stwierdzono po roku przyrost BMD kręgosłupa o 5,2 vs 4,6% (NS) po HTZ [32].

Wydaje się, iż liczebność grup badanych odgrywa istotną rolę. W kilku pracach, w których nie stwierdzono dodatkowych korzyści terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii liczba pacjentek w grupach była mniejsza (30–50) w porównaniu do opracowań, w których przyrosty BMD były znamienne statystycznie [31, 33, 35]. Wydaje się, iż również dobór pacjentek jest istotny. W przeprowadzonym przez nas badaniu, podobnie do kilku innych opracowań, do badania zakwalifikowano pacjentki z cechami osteoporozy, które co najmniej rok nie przyjmowały HTZ ani innego leku o działaniu antyresorpcyjnym. Według innych autorów, np. Morishige i wsp. [36] dodanie etidronianu w trakcie przyjmowania HTZ zwiększa gęstość mineralną kości, szczególnie u tych pacjentek, u których leczenie samą HTZ przez rok nie poprawiło lub wręcz zmniejszyło BMD.

Dodanie alendronianu do HTZ może mieć także inne zalety. Wykazano, iż istotnym objawem ubocznych przerwania leczenia HTZ jest gwałtowny ubytek masy kostnej [19]. Wdrożenie leczenia preparatem alendronian może zapobiegać utracie masy kostnej po odstawieniu HTZ [20]. Stwierdzono, iż dodanie alendronianu do HTZ poprawiło BMD i efekt ten nie zależał od zastosowanej dawki. Palomba i wsp. [29] u pacjentek po chirurgicznej menopauzie nie stwierdzili przewagi leczenia skojarzonego mikronizowanym estradiolem w dawce 2 mg/d podawanym łącznie z preparatem alendronian w dawce 10 mg dziennie, nad terapią tym estrogenem z preparatem alendronian w dawce 5 mg dziennie. Autorzy sugerowali, iż być może w leczeniu skojarzonym można zastosować niższą dawkę bisfosfonianu, uzyskując porównywalny efekt leczniczy.

Terapia skojarzona opiera się także na podawaniu dwóch innych leków antyresorpcyjnych. Podając HTZ razem z kalcytoniną w prewencji utraty masy kostnej u kobiet w początkowym okresie po menopauzie stwierdzono większy przyrost BMD w terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią. Także dodanie testosteronu do HTZ poprawiło BMD i zapobiegło spadkowi markerów kościotworzenia. Opisano synergistyczny efekt stosowania HTZ z związkami fluorowymi. Także inne sposoby terapii skojarzonej mogą poprawiać BMD (alendronian + PTH). Jednakże podawanie dwóch związków o działaniu antyresorpcyjnym może się także wiązać ze spadkiem efektywności poszczególnych le-

ków (tiludronian + PTH, kalcytonina + PTH, kalcytonina + steroidy anaboliczne) [37–38]. Wykazano, iż z jednej strony analog hormonu wzrostu (MK-677) podany równocześnie z alendronianem hamuje efekt bisfosfonianu [39]. Z drugiej strony, podanie ALE pacjentom z deficytem hormonu wzrostu (w trakcie 4-letniej substytucji hormonalnej hormonem wzrostu) i osteoporozą poprawiło BMD kręgosłupa [40]. Podając preparat z grupy SERM (selektywny modulator receptora estrogenowego) – raloksifen (RLX) z alendronianem stwierdzono przyrost gęstości mineralnej w kręgosłupie po roku leczenia odpowiednio większy (3,7%) w porównaniu do samego RLX (1,7%) czy samego ALE (2,7%) [41]. D'Amelio i wsp. [42] wykazali, iż RLX podawany razem z kłodronianem (100 mg *i.m.* co 10 dni – II generacja bisfosfonianów) wywiera lepszy efekt na BMD po roku leczenia w porównaniu z RLX. Ponadto w trakcie terapii dochodziło do stymulacji kościotworzenia w obu grupach, ale dodanie kłodronianu jeszcze bardziej zwiększyło stężenie osteokalcyny i fosfatazy zasadowej sugerując, iż poza hamowaniem resorpcji kości kłodronian może stymulować aktywność dojrzałych osteoblastów.

Uzyskane wyniki wielu prac wskazują na korzystny efekt terapii skojarzonej na gęstość mineralną kości pacjentek leczonych z powodu osteoporozy. Jednak celowość stosowania terapii skojarzonej powinna być rozważana indywidualnie u każdego pacjenta, ze względu na koszt takiego leczenia nie zawsze wymierny do uzyskanych efektów leczenia. Zgodnie z opinią Wimalawansa [38] można podkreślić, iż taka forma terapii (HTZ+bisfosfonian, HTZ+kalcytonina, HTZ+androgeny) może przynosić dodatkowe korzyści u pacjentów z szybkim obrotem kostnym i/lub ciężką osteoporozą. Wydaje się sprawą otwartą uwzględnienie także tej formy terapii w przygotowaniu pacjentek do odstawienia HTZ lub wzmocnienia efektu antyresorpcyjnego, u kobiet niereagujących na samą terapię HTZ.

Piśmiennictwo

1. WHO technical report series 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization, 1994.
2. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285 (3): 320-3.
3. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (4): 721-39.
4. Black DM, Arden NK, Palmero L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-8.
5. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23 (4): 570-8.
6. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, et al. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23 (1): 16-37.
7. Reid IR. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal woman: a comparative review. *Drugs Aging* 1999; 15: 349-63.

8. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, et al. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130 (11): 897-904.
9. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23 (4): 529-39.
10. Raisz LG, Prestwood KM. Estrogen and the risk of fracture-new data, new questions. *N Engl J Med* 1998; 339 (11): 767-8.
11. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
12. Writing group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
13. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21 (2): 115-37.
14. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
15. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
16. Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003; 138: 81-9.
17. Ness J, Aronow WS, Newkirk E, et al. Use of hormone replacement therapy by postmenopausal women after publication of the Women's Health Initiative Trial. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2005; 60: 460-2.
18. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statement on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 16: 8-14.
19. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 2002; 137: 875-83.
20. Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, et al. Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163: 789-94.
21. Fischer JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000; 141 (12): 4793-6.
22. 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.
23. Pols HA, Felsenberg D, Hanley A, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-8.
24. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. For FIT Research Group. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
25. Cranney A, Wells G, Wilian A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Res* 2002; 23: 508-16.
26. 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.
27. 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: 3076-81.
28. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-6.
29. Palomba S, Orio F, Colao A, et al. Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1502-8.
30. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2762-7.
31. Tiras MB, Noyan V, Yildiz A, et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective, randomized study. *Human Reprod* 2000; 15: 2087-92.
32. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890-7.
33. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 626-31.
34. Pines A, Eckstein N, Kopernik G, et al. Month 3 and month 6 measurements of bone mineral density predict the annual outcome in postmenopausal women with osteoporosis in whom alendronate was added to long-term HRT. *Maturitas* 2003; 25: 287-92.
35. Karzewnik E, Sewerynek E. Wpływ hormonalnej terapii zastępczej stosowanej w monoterapii lub terapii skojarzonej z alendronianem na gęstość mineralną kości u pacjentek z osteoporozą. *Prz Menopauz* 2005; 6(2): 10-6.
36. Morishige K, Yamamoto T, Sawada K, et al. Etidronate and hormone replacement therapy (HRT) for postmenopausal women with osteoporosis despite HRT. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 105-6.
37. Delmas PD, Vergnaud P, Arlot ME, et al. The anabolic effect of human (1-34) on bone formation is blunted when bone resorption is inhibited by the bisphosphonate tiludronate – is activated resorption a prerequisite for the in vivo effect of PTH on formation in a remodeling system? *Bone* 1995; 16: 603-10.
38. Wimalawansa SJ. Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. *J Clin Densitom* 2000; 3: 187-201.
39. Murphy MG, Weiss S, Mc Clung M, et al. Effect of alendronate and MK-677 (a growth hormone secretagogue), individually and in combination, on markers of bone turnover and bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1116-25.
40. Biermasz NR, Hamdy NAT, Janssen YJH, et al. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3079-85.
41. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 985-92.
42. D'Amelio P, Muratore M, Tamane C, et al. Effect of raloxifene and clodronate on bone density in postmenopausal osteoporotic women. *Int J Tissue React* 2003; 25 (2): 73-8.