

Osteoporoza – zapobieganie i leczenie

Osteoporosis: prevention and treatment

Joanna Tkaczuk-Włach¹, Małgorzata Sobstyl¹, Grzegorz Jakiel²

¹Katedra i Klinika Ginekologii i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Lechośław Putowski

²Klinika Położnictwa i Ginekologii, CMKP w Warszawie; kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Jakiel

Przeгляд Menopauzalny 2010; 4: 283–287

Streszczenie

Postępowanie kliniczne w trakcie leczenia osteoporozy ma za zadanie zmniejszyć ryzyko kolejnych złamań. Głównym celem jest więc identyfikacja pacjentów z wysokim ryzykiem złamania, a nie jedynie rozpoznawanie osteoporozy jako choroby. W artykule podsumowano aktualną wiedzę na temat skutecznego zapobiegania i sposobów leczenia osteoporozy.

Słowa kluczowe: osteoporoza, diagnoza osteoporozy, zapobieganie, leczenie

Summary

The aim of the osteoporosis management is to reduce the risk of fracture. The primary clinical goal is to identify patients at high risk of fracture rather than to identify men or women with osteoporosis. This article summarizes current knowledge about effective prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, diagnosis of osteoporosis, prevention, treatment

Osteoporoza jest chorobą układu kostnego z charakterystycznym spadkiem masy kostnej oraz zaburzeniami jej mikroarchitektury. To choroba podstępna, rozwijająca się przez długi czas bezobjawowo. Pierwszym jej objawem jest zazwyczaj złamanie kości.

Postępowanie kliniczne ma za zadanie zmniejszyć ryzyko kolejnych złamań. Głównym celem jest więc identyfikacja pacjentów z dużym ryzykiem złamania, a nie jedynie rozpoznawanie osteoporozy jako choroby. Ponieważ skuteczne leczenie osteoporozy jest najczęściej kilkuletnie, na każdym jego etapie konieczna jest rozmowa lekarza z pacjentem w celu wyjaśnienia potrzeby długotrwałej terapii, którą jest redukcja złamań. Jasne nakreślenie powyższych zagadnień powinno zwiększyć świadomość pacjenta, pomóc wybrać akceptowaną przez niego formę terapii, a przez to przede wszystkim zwiększyć jej skuteczność.

Każda kobieta w wieku pomenopauzalnym powinna od swojego lekarza usłyszeć o konieczności wprowadzenia modyfikacji w stylu życia, które wpływają na polepszenie metabolizmu kostnego. Należy zwrócić uwagę na dobrze zbilansowaną dietę, która powinna dostarczyć odpowiednich ilości wapnia i witaminy D. Niezbędnym elementem profilaktyki złamań osteoporotycznych są również regularne i dostosowane do możliwości pa-

cjenta ćwiczenia fizyczne, unikanie palenia papierosów i picia alkoholu, unikanie możliwości upadku, w tym dbałość o jakość widzenia [1].

Zbilansowana dieta jest niezmiernie istotna dla osiągnięcia szczytowej masy kostnej i jej utrzymania. Niestety, niektóre grupy kobiet są w tej mierze szczególnie narażone na deficyty. Dotyczy to kobiet po 65. roku życia, mających kłopoty z żuciem pokarmów (osoby bezzębne), ale także szerokiej grupy młodych kobiet będących często na dietach, zwłaszcza tzw. restrykcyjnych oraz pacjentek ze zredukowanym apetytem czy cierpiących z powodu chorób układu pokarmowego. Wszystkie te kobiety mogą nie dostarczać swojemu organizmowi witamin i minerałów w ilościach koniecznych dla osiągnięcia szczytowej masy kostnej. W grupie młodych kobiet z małą szczytową masą kostną jej utrata również będzie szybsza. Zanotowano prawie dwukrotny wzrost ryzyka złamania biodra u kobiet starszych z utratą masy ciała w wywiadzie w porównaniu z grupą kobiet bez takiej utraty lub wzrostem wagi [2].

Tymczasem, jak pokazują badania, dzienna dawka wapnia dostarczana z pożywieniem jest w populacji kobiet starszych, w porównaniu z młodymi, niedostateczna [3]. Również wchłanianie jelitowe wapnia w tej grupie pacjentek jest gorsze [4]. Dodatkowo niedobór

estrogenów powoduje zwiększoną utratę wapnia z moczem. Wszystko to razem w połączeniu z bardzo częstymi u starszych osób niedoborami witaminy D daje ujemny bilans wapnia – podstawowego pierwiastka budulcowego dla tkanki kostnej [5].

Właściwa dawka wapnia i witaminy D dostarczana z pożywieniem jest kluczowym elementem w zapobieganiu i terapii osteoporozy. Produkty mleczne są głównym źródłem wapnia (do 80%) w diecie kobiet w wieku pomenopauzalnym powyżej 60. roku życia [6]. Jednak większość kobiet potrzebuje dodatkowo suplementacji ok. 600–900 mg wapnia dziennie. Suplementy wapnia można przyjmować zarówno z pożywieniem, jak i na czczo. Wchłanianie wapnia zmniejsza się wraz ze zwiększeniem dawki, dlatego poleca się dzielenie dawki dobowej na mniejsze dla zwiększenia absorpcji [1]. Cytrynian wapnia polecany jest u osób z tendencją do zapań. Zalecana dobową dawką wapnia dla dziewcząt w okresie dojrzewania i młodych kobiet wynosi 1200–1500 mg, dla kobiet w wieku 25–50 lat – 1000 mg z wyjątkiem ciężarnych i karmiących: 1200–1500 mg. Dla kobiet w okresie postmenopauzy zalecaną dawką jest 1500 mg wapnia na dobę. Mężczyźni w wieku 25–65 lat powinni codziennie dostarczać swojemu organizmowi 1000 mg tego pierwiastka, natomiast zarówno kobiety, jak i mężczyźni w wieku powyżej 65. roku życia powinni spożywać 1500 mg wapnia codziennie. Dawka, której nie należy przekraczać, jest szacowana na ok. 2000 mg na dobę [7].

Jednoczesna adekwatna suplementacja witaminy D jest niezbędna w celu właściwego wchłaniania wapnia. Witamina D powstaje w skórze w odpowiedzi na działanie promieni UVB, kiedy to 7-dehydrocholesterol zostaje przekształcony do cholekalcyferolu (witaminy D₃). Udowodniono jednak, że używanie kremów z ochronnym filtrem USP 8 i wyższym blokuje nawet w 97,5% powstawanie witaminy D w skórze [8]. Proces syntezy witaminy D w skórze zależy od wielu innych czynników, np. wieku, lokalizacji geograficznej, pory dnia, pory roku, a nawet koloru skóry. I tak np. skóra o ciemniejszej tonacji wytwarza jej mniej niż ta o jasnej barwie itd. [1]. Pamiętać należy również o tym, że grupa pacjentek starszych to osoby często przewlekłe chore, słabe, przebywające przez większość dnia w domu lub w instytucjach opiekuńczych. Konieczna jest więc odpowiednia do zapotrzebowania suplementacja witaminy D. Zalecaną dawką suplementacyjną witaminy D u osób dorosłych poniżej 50. roku życia jest 200–400 j.m, natomiast dla kobiet starszych rekomenduje się całoroczną suplementację dobową witaminą D na poziomie 800–1000 IU [1].

Bardzo istotną kwestią jest utrzymanie przez kobiety ze stwierdzoną osteoporozą, jak najdłużej to możliwe, dobrej kondycji fizycznej. Oczywiście należy unikać aktywności związanej z wysokim ryzykiem upadku, np. intensywnego aerobiku, czy ćwiczeń powodujących długotrwałe napięcie mięśni tułowia (skłony do palców) [1]. Umiarkowane i dostosowane do ich moż-

liwości formy aktywności fizycznej u kobiet cierpiących z powodu osteoporozy, np. aerobik w wodzie, są celem samym w sobie, gdyż pozwalają na utrzymanie odpowiedniej siły mięśniowej koniecznej dla zachowania zwrotności i równowagi ciała. Uzyskano bardzo dobre wyniki w postaci zredukowania ryzyka upadku nawet o 75% w populacji kobiet i mężczyzn w wieku 75 lat i starszych po wykonywaniu przez nich w domu ćwiczeń wzmacniających i równoważnych. Co ciekawe, grupą, która osiągnęła najlepsze rezultaty w postaci redukcji upadków przez zastosowanie ćwiczeń, były osoby po 80. roku życia i te z upadkiem w wywiadzie [9]. Należy również zwrócić uwagę pacjentów lub opiekunów na konieczność pewnych modyfikacji w domu, które mogą znacznie zmniejszać ryzyko upadku osoby starszej, np. zwiększenie jasności oświetlenia, oświetlenie drogi do łazienki czy toalety odpowiednimi lampkami nocnymi, zlikwidowanie dywanów i wszelkich przedmiotów leżących na podłodze, oświetlenie schodów, włączniki światła łatwe do lokalizacji, używanie stołka do siedzenia podczas mycia pod prysznicem itp. [1].

Przy kwalifikowaniu do terapii farmakologicznej stawia się na zindywidualizowany dobór leku, gdzie należy zwrócić uwagę na ogólny stan pacjenta, jego stan hormonalny, typ osteoporozy i przewidywalne tempo utraty masy kostnej. Nie należy także zapominać o ewentualnych efektach ubocznych terapii, przeciwwskazaniach, a zwłaszcza wziąć pod uwagę możliwe interakcje z lekami, które pacjent już zażywa.

Najnowsze, bo pochodzące z marca 2010 r. zalecenia NAMS (*North American Menopause Society*) kwalifikują do leczenia farmakologicznego wszystkie kobiety w okresie pomenopauzalnym, które:

- doświadczyły osteoporotycznego złamania kręgu lub bliższego odcinka kości udowej,
- w badaniu densytometrycznym osiągnęły wartości BMD pozwalające na rozpoznanie osteoporozy (tj. wartość wskaźnika *T-score* na poziomie $-2,5$ lub mniejsza dla kości kręgosłupa w odcinku lędźwiowym, szyjki kości udowej lub bliższego odcinka kości udowej łącznie),
- w badaniu densytometrycznym osiągnęły wartości wskaźnika *T-score* między -1 a $-2,5$ oraz z 10-letnim ryzykiem złamania osteoporotycznego obliczonym za pomocą FRAX, wynoszącym co najmniej 20% (dla kręgu, odcinka bliższego kości udowej, nadgarstka czy barku) oraz co najmniej 3% dla bliższego odcinka kości udowej [1].

Terapia osteoporozy opiera się na kilku grupach leków. Są to leki antyresorpcyjne (bisfosfoniary, estrogeny, raloksyfen, kalcytonina), leki anaboliczne (parathormon) oraz leki o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu) [10–13].

Bisfosfoniary należą do klasycznych leków antyresorpcyjnych. Ich działanie opiera się na bezpośrednim

hamowaniu działania osteoklastów i przyspieszaniu ich apoptozy. Wyróżnia się dwie grupy bisfosfonianów. Pierwsza to tzw. bisfosfoniany bezazotowe, tj. etydronian, klo-dronian, tiludronian. Druga grupa to aminobisfosfonia-ny złożone, do których należą popularne: alendronian, ryzedronian, ibandronian, zolodronian [11]. Preferowana jest monoterapia środkiem antyresorpcyjnym. Zalece-nia NAMS z 2010 r. wskazują na bisfosfoniany jako leki pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z osteoporozą [1]. Leczenie jest najbardziej skuteczne w przypadku ko-ści, w której mamy do czynienia z przyspieszonym meta-bolizmem, np. u kobiet w okresie niedoboru estrogenów czy w czasie terapii glikokortykosteroidami. Zaznacza się jednak, że przed przystąpieniem do leczenia należy wyrównać poziom wapnia i witaminy D. Wprowadzenie leczenia bisfosfonianami u osób z osteoporozą, której to-warzyszy małe stężenie witaminy D, może doprowadzić do hipokalcemii. Należy również sprawdzić funkcję nerek przez określenie poziomu kreatyniny w osoczu [1, 11]. Bis-fosfoniany wpływają dodatnio na gęstość kości, zwłasz-cza kręgow i kości udowej, co w próbach klinicznych było funkcją zastosowanej dawki. U kobiet z rozpozną osteoporozą bisfosfoniany redukują ryzyko złamań krę-gowych o 40–70% i o prawie połowę złamań pozakrę-gowych, w tym bliższego odcinka kości udowej [11, 14]. Niekorzystną cechą bisfosfonianów jest ich niewielkie wchłanianie z układu pokarmowego – ocenia się, że tylko 0,5% dawki jest wchłaniane nawet przy przestrzeganiu zaleceń zażywania [1, 11].

Najczęściej opisywanym efektem ubocznym działa-nia tych leków są zaburzenia funkcji przełyku i żołądka, szczególnie częste u osób nieprzestrzegających zaleceń co do dawki czy reguły zażywania leków. Zaleca się, aby bisfosfoniany w formie doustnej zażywać na czczo, po-pijać wodą, a po zażyciu leku przez co najmniej 30 min utrzymać pozycję stojącą. Nie zaleca się ich stosowania w formie doustnej u osób z zaburzeniami czynności gór-nego odcinka przewodu pokarmowego, np. z achalazją czy zwężeniami przełyku [10, 11].

Efektywność alendronianu w zmniejszaniu ryzyka złamań wyraźna jest w grupie kobiet w okresie pome-nopauzalnym ze zdiagnozowaną osteoporozą. Mniej-sze efekty przynosi jako lek w terapii zapobiegawczej u kobiet bez osteoporozы [15, 16]. Efekt leczenia polega-jący na redukcji ryzyka złamań jest widoczny po 12–18 miesiącach od początku kuracji i jest zauważalny u ko-biet z osteoporozą zarówno bez złamania, jak i ze złama-niem w wywiadzie. Po 3 latach w grupie kobiet z oste-oporozą zanotowano znaczącą redukcję ryzyka złamań kręgosłupa o 50%, a ryzyka złamań pozakręgowych o 27% [15].

W badniu REAL (*The Risendronate E and Alendro-nate*) zauważono, że po wdrożeniu leczenia 35 mg ry-sedronianu, dawkowanego raz w tygodniu, można uzyskać zauważalną redukcję złamań pozakręgowych, w tym biodra już po 3–6 miesiącach terapii [16].

Zarówno pojedyncze doniesienia, jak i analiza badań wielośrodkowych z randomizacją przynoszą inne cieka-we spostrzeżenie dotyczące porównania częstości wy-woływania niepożądanych zdarzeń w postaci zapaleń czy owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego po zastosowaniu alendronianu i ryzedronianu. Wykazano znaczące różnice na korzyść ryzedronianu, który wywoły-wał istotnie mniej owrzodzeń żołądka, co potwierdzono badaniem gastroduoendoskopowym [17, 18].

Ostatnie doniesienia pokazują jeszcze inne obli-cza ryzedronianu – poprawiał on mianowicie znacząco sprawność chorych z towarzyszącymi często osteoporo-zie chorobami zwyrodnieniowymi stawów [19]. Można również znaleźć informacje, że ryzedronian ma bezpo-średni korzystny wpływ na ścianę naczyń – zmniejsza opór naczyniowy. Może więc wspomagać leczenie cho-rób układu krążenia, często występujących w populacji leczonej z powodu osteoporozы [20].

Ryzyko złamań przy stosowaniu bisfosfonianów maleje wraz z trwaniem terapii i jest osiągnane po ok. 6–12 miesiącach terapii. Tymczasem zauważono, że u części pacjentów, zwłaszcza tych z mało uciążli-wymi objawami, istnieje tendencja do wzrostu ryzyka złamań, co najprawdopodobniej ma związek z trudno-ściami z przestrzeganiem regularnego przyjmowania leku. Po roku terapię kontynuuje niespełna 50–60% pacjentów [21, 22]. Jak wykazują analizy, od jednej trzeciej do połowy pacjentów nie przyjmuje leków wg zaleceń lekarza [21]. Zaznacza się więc po raz kolejny problem przekonania pacjenta o konieczności prze-strzegania zalecanych dawek i czasu trwania leczenia.

Raloksyfen dotychczas jako jedyny wśród selektyw-nych modulatorów receptorów estrogenowych (SERM) znalazł zastosowanie w zapobieganiu i leczeniu oste-oporozы. Zarówno u kobiet ze stwierdzoną osteoporozą, jak i u pacjentek bez osteoporozы w okresie pome-nopauzalnym raloksyfen powodował zmniejszenie stęże-nia markerów obrotu kostnego, wzrost masy kostnej w trzonach kręgow i znacząco zmniejszał ryzyko zła-mań kręgowych w terapii trzyletniej [23, 24]. Nie zaob-serwowano wymiernych efektów terapii raloksyfenem w postaci redukcji złamań biodra czy innych złamań pozakręgowych [1, 23, 24].

W obserwacji pięcioletniej terapia raloksyfenem związana była ze zwiększeniem nasilenia objawów na-czynioruchowych oraz kurczy mięśni nóg, nie stwierdzo-no natomiast wzrostu częstości krwawień z dróg rod-nych, przerostu endometrium czy raka endometrium, bólu piersi, chorób pęcherzyka żółciowego oraz zaćmy [23, 25]. Doniesienia o wzroście częstości występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych w czasie terapii raloksyfenem zrewidowano po ponownym przeanalizo-waniu materiału badawczego [26].

Kalcytonina jest inhibitorem resorpcji kostnej, o słabszym działaniu niż inne preparaty antyresorpcyj-ne. W badaniach klinicznych w czasie pięcioletniej kura-

cji dawkami donosowymi zredukowano ryzyko nowych złamań kręgowych o 33% u kobiet pomenopauzalnych z osteoporozą [27]. Nie udowodniono jej skuteczności w redukcji złamań pozakręgowych. Uważa się, że kalcitonina jest opcją dla kobiet, które nie chcą zażywać innych środków przeciw osteoporozie i tych, u których menopauza wystąpiła co najmniej 5 lat wcześniej. Kalcitonina jest również korzystną opcją dla pacjentów z dolegliwościami bólowymi po osteoporotycznych złamaniach kręgow [28]. Nie redukuje bólu kostnego w innych sytuacjach klinicznych [29].

Parathormon – teryparatyd jest lekiem anabolicznym, zarejestrowanym w Polsce do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Znajduje również zastosowanie w terapii osteoporozy zaawansowanej ze złamaniami, osteoporozy posteroidej oraz u chorych z przeciwwskazaniami do terapii bisfosfonianami. Podaje się go we wstrzyknięciach podskórnych. Czas terapii nie powinien przekraczać 18 miesięcy. Powyższe ograniczenie oparto na badaniu, w którym na modelu zwierzęcym wykazano wzrost występowania kostniakomięsaka [30]. W czasie terapii parathormonem – teryparatydem obserwowano u kobiet korzystne zmiany w zakresie BMD w kręgach i odcinku bliższym kości udowej. Znotowano również redukcję ryzyka złamań kręgowych o 58%, czego nie obserwowano w odniesieniu do ryzyka złamań pozakręgowych [12].

Parathormon – teryparatyd nie jest zalecany w terapii osób chorych na nowotwory układu kostno-szkieletowego i z przerzutami do kości, w chorobie Pageta, hiperkalcemii, niewydolności nerek oraz u dzieci i młodzieży przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich.

Ranelinian strontu jest lekiem, który łączy dwa mechanizmy działania na tkankę kostną – jednocześnie hamuje resorpcję i pobudza tworzenie tkanki kostnej. Powoduje wzrost syntezy kolagenu przez osteoblasty, zmniejsza aktywność osteoklastów oraz zmniejsza rozpuszczalność kryształów hydroksyapatytu. Ranelinian strontu ograniczał ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią i osteoporozą po roku terapii o 49%, a w grupie z zaawansowaną osteoporozą po 3 latach zaobserwowano redukcję ryzyka złamań odcinka bliższego kości udowej o 36% [13, 31].

Hormonalna terapia zastępcza widziana jest obecnie głównie jako forma profilaktyki osteoporozy pomenopauzalnej, a mniej jako sposób jej leczenia. Korzystny wpływ terapii hormonalnej na masę kostną zanika niestety w krótkim czasie po zaprzestaniu kuracji [1].

Interesujące, choć trzeba zaznaczyć, że wstępne, wnioski płyną z prac nad działaniem estetrolu w kontekście profilaktyki osteoporozy. Jest to hormon produkowany przez wątrobę płodu, a działaniem biologicznym przypomina SERM. Na modelu zwierzęcym estetrol, zależnie od stosowanej dawki, wykazywał skuteczność w redukcji objawów naczynioruchowych, ale

również zmniejszał poziom markerów obrotu kostnego i zwiększał gęstość kości. Daje to nadzieję na przyszłe wykorzystanie go w profilaktyce osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym [32].

Istotnym elementem terapii osteoporozy jest okresowa ocena jej skuteczności i ewentualna, wynikająca z takiej analizy, jej modyfikacja. Obecnie uważa się, że wykonywanie oceny BMD można zlecić nie wcześniej niż po 1–2 latach terapii. W przypadku kobiet w wieku pomenopauzalnym, nieleczonych lekami, wystarczające jest powtarzanie badania DXA nie częściej niż co 2–5 lat [1].

Piśmiennictwo

1. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 25-54.
2. Ensrud KE, Ewing SK, Stone KL, et al. International and unintentional weight loss increase bone loss and hip fracture risk in older women. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1740-7.
3. Ervin RB, Wang CY, Wright JD, et al. Dietary intake of selected minerals for the United States population: 1999-2000. *Adv Data* 2004; 341: 1-5.
4. Ireland P, Fordtran JS. Effect of dietary calcium and age on jejuna calcium absorption in humans studies by intestinal perfusion. *J Clin Invest* 1973; 52: 2672-81.
5. Heaney RP, Recker RR, Ryan RA. Urinary calcium in perimenopausal women: normative values. *Osteoporos Int* 1999; 9: 13-8.
6. Wang L, Manson JE, Buring JE, et al. Dietary intakes of dairy products, calcium, and vitamin D and the risk of hypertension in middle-age and older women. *Hypertension* 2008; 51: 1073-9.
7. Optimal calcium intake. *NIH Causes Statement* 1994; 12: 1-31.
8. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
9. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, et al. Preventing injuries in older by preventing falls: a meta-analysis of individual – level data. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 905-11.
10. Solomon DH, Avon J, Katz N, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2414-9.
11. McClung M. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 253-71.
12. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 326-39.
13. Reginster JY, Seeman E, De Verbeke MC, et al. Strontium ranelate reduced the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-822.
14. Knoke JD, Barret-Connor E. Weight loss: a determinant of hip bone loss in older men and women. *The Rancho Bernardo Study. Am J Epidemiol* 2003; 158: 1132-8.
15. Black DM, Thompson DE, Bauer PJ, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *Fracture Intervention Trial Research Group. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
16. Silverman SL, Watts HW, Delmas PD, et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risendronate and alendronate (REAL) cohort. *Osteoporos Int* 2007; 18: 25-34.
17. Thomson AB, Marshall JK, Hunt RH, et al. Risendronate Endoscopy Study Group. 14 day endoscopy study comparing risendronate and alendronate in postmenopausal women stratified by *Helicobacter pylori* status. *J Rheumatol* 2002; 29: 1965-74.
18. Tiggart H, Bolognese MA, Lindsay R, et al. Upper gastrointestinal tract safety of risendronate: a pooled analysis of 9 clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 262-70.

19. Bingham-Wright JC, Messent EA, Bingham CO 3rd, et al. A 2 yr longitudinal radiographic study examining the effect of a bisphosphonate (risedronate) upon subchondral bone loss in osteoarthritic knee patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 257-64.
20. Luckish A, Cernes B, Boaz M, et al. Effect of long-term treatment with risedronate on arterial compliance in osteoporotic patients with cardiovascular risk factors. *Bone* 2008; 43: 279-83.
21. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1493-501.
22. Gallagher AM, Reitbrock S, Olson M, van Staa T. Fracture Outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonate. *J Bone Miner Res* 2008; 10: 1569-75.
23. Ettinger B, Black DM, Mitlack BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigation. JAMA* 1999; 282: 637-45.
24. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al., for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.
25. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al., for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigation. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-44.
26. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegvi A, et al., for the MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four years results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.
27. Chestnut CH III, Silverman S, Andriano K, et al., PROF study group. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
28. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, et al. Analgetic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999; 15: 284-9.
29. Blau LA, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effect in postmenopausal women with low bone mineral density. *Alendronate/Estrogen Study group. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-6.
30. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for two years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312-21.
31. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
32. Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008; 11 (Suppl. 1): 2-14.

Prawidłowe odpowiedzi do Testowego programu edukacyjnego
dotyczącego zapobiegania i leczenia osteoporozy, zamieszczonego
w numerze 3/2010 *Przeglądu Menopauzalnego*:

1. a; 2. b; 3. c; 4. a; 5. c; 6. d; 7. d; 8. c; 9. c; 10. a; 11. c; 12. b; 13. d; 14. d; 15. a