

# Wpływ hormonalnej terapii zastępczej stosowanej w monoterapii lub w terapii skojarzonej z alendronianem na gęstość mineralną kości u pacjentek z osteoporozą

*Effects of hormone replacement therapy alone or in combination with alendronate on bone mineral density of women with osteoporosis*

Ewa Karzewnik<sup>1</sup>, Ewa Sewerynek<sup>2</sup>

**Wstęp:** Hormonalna terapia zastępcza i bisfosfoniany są uznanymi formami terapii osteoporozy. Jednak przewaga terapii skojarzonej z zastosowaniem obu grup leków równocześnie nie do końca jest dobrze udokumentowana.

**Celem pracy** było porównanie leczenia HTZ, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z alendronianem na gęstość mineralną kości pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, leczonych w Poradni Endokrynologicznej Samodzielnego Szpitala Wojewódzkiego w Piotrkowie Trybunalskim.

**Materiał i metody:** Pacjentki włączone do badania (n=90) otrzymywały przez rok doustnie preparat Actiuelle sam (HTZ; n=45) lub łącznie z preparatem alendronian w dawce dziennej 10 mg (HTZ+ALE; n=45). Gęstość mineralną kości (BMD; T score) oceniano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa za pomocą dostępnej w Poradni tomografii komputerowej (QCT) przed wdrożeniem terapii oraz po roku jej stosowania. Każdą grupę podzielono na 2 podgrupy: A – pacjentki z cechami osteoporozy (n=37) oraz B – pacjentki z cechami osteopenii i czynnikami ryzyka złamań (n=8).

**Wyniki:** Po 12 mies. obserwacji u pacjentek stwierdzono przyrost BMD we wszystkich badanych grupach, znamiennej statystycznie u pacjentek leczonych dwoma lekami. Porównując obie formy terapii stwierdzono poprawę względnego przyrostu T score [ALE+HRT vs HRT – grupa A 8,26% vs 5,78% (NS); grupa B 13,8% vs 10,18% (NS)] oraz poprawę względnego przyrostu BMD [ALE+HRT vs HRT – grupa A 3,24% vs 1,40% (NS); grupa B 3,35% vs 0,74% (NS)].

<sup>1</sup> Poradnia Endokrynologiczna Szpitala Wojewódzkiego w Piotrkowie Trybunalskim

<sup>2</sup> Zakład Metabolizmu Kostnego Katedry Endokrynologii i Chorób Metabolicznych

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek

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



**Omówienie:** Uzyskane wyniki wskazują na korzystny efekt zarówno HTZ, jak i terapii skojarzonej na BMD pacjentek leczonych z powodu osteoporozy. Jednak mimo większego przyrostu BMD na terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią, nie uzyskano znamienności statystycznej.

**Wniosek:** Podsumowując, uzyskane wyniki nie potwierdzają przewagi terapii dwulekowej (HTZ +ALE) nad monoterapią (HTZ).

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

(Przegląd Menopauzalny 2005; 6: 10–16)

## Wstęp

Osteoporoza jest to systemowa choroba układu kostnego, charakteryzująca się obniżeniem wytrzymałości kości, co prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Wytrzymałość kości jest pochodną gęstości mineralnej kości i jakości tkanki kostnej. Ulega ona nasileniu u kobiet w ciągu pierwszych kilku lat po utracie miesiączki. Według WHO w związku z przedłużeniem życia powyżej 30% kobiet po menopauzie choruje na osteoporozę [1].

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) przez wiele lat była traktowana jako złoty standard leczenia osteoporozy – utrzymuje lub zwiększa gęstość mineralną kości, stabilizuje obrót kostny [2, 3]. Odgrywa także istotną rolę w redukcji ryzyka złamań [4–6]. Terapia estrogenowa redukuje resorpcję kości poprzez zmniejszenie stężenia cytokin stymulujących osteoklasty oraz stymulację TGFβ, który hamuje resorpcję kostną przez zmniejszenie aktywności osteoklastów i nasilenie ich apoptozy [7]. Istotnym objawem ubocznym przerwania leczenia HTZ jest gwałtowny ubytek masy kostnej [8].

Bisfosfoniany są lekami I rzutu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Hamują aktywność osteoklastów, zwiększają apoptozę osteoklastów, działają silnie antyresorpcyjnie [9]. Zwiększają gęstość mineralną kości i redukcją ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych [10–13].

Wydaje się, iż u kobiet z ciężką osteoporozą oraz u tych, u których monoterapia estrogenami lub monoterapia preparatem z grupy bisfosfoniaków nie poprawiała gęstości mineralnej kości, leczenie skojarzone z użyciem dwóch leków o działaniu antyresorpcyjnym powinno mieć efekt addytywny. Jednak przewaga terapii skojarzonej z zastosowaniem obu grup leków równocześnie nie jest dobrze udokumentowana do końca. Z jednej strony w nielicznych pracach wykazano, iż terapia dwulekowa może zwiększać gęstość mineralną kości lepiej od monoterapii [14–18], z drugiej – w innych opracowaniach nie stwierdzono dodatkowych korzyści terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii [19–21].

## Cel pracy

Celem pracy było porównanie leczenia HTZ stosowanego w monoterapii lub HTZ stosowanego w skojarzeniu z preparatem z grupy bisfosfoniaków (alendronian) na gęstość mineralną kości pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, leczonych przez rok (2002 r.) w Poradni Endokrynologicznej Samodzielnego Szpitala Wojewódzkiego w Piotrkowie Trybunalskim.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 90 pacjentek (średnia wieku 60,49±7,34 lat) z osteoporozą pomenopauzalną, leczonych w Poradni Endokrynologicznej Samodzielnego Szpitala Wojewódzkiego w Piotrkowie Trybunalskim w roku 2002. Kobiety nie otrzymywały HTZ co najmniej od roku przed rozpoczęciem obserwacji.

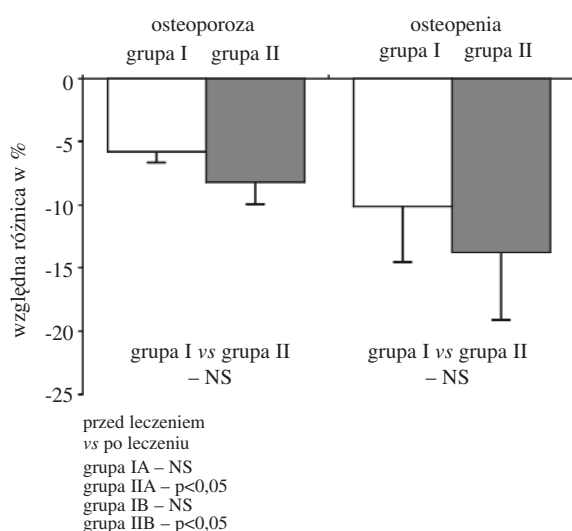
Pacjentki włączone do badania otrzymywały przez rok doustnie preparat Activelle sam (1 mg 17β-estradionu łącznie z 0,5 mg 19-noretisteronu) (grupa I; HTZ; n=45) lub w skojarzeniu z preparatem alendronian (Fosamax – II generacja bisfosfoniaków) w dawce dziennej 10 mg (grupa II; HTZ+ALE; n= 45). Gęstość mineralną kości oceniano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa za pomocą dostępnej w Poradni tomografii komputerowej (QCT) przed wdrożeniem terapii oraz po roku jej stosowania. W badaniu densytometrycznym pacjentek brano pod uwagę gęstość mineralną kości określaną dwoma parametrami (T-score i BMD – g/cm<sup>3</sup>). T-score określa porównanie gęstości mineralnej kości pacjentki ze szczytową masą kostną ludzi młodych. Każdą grupę podzielono na dwie podgrupy: A – pacjentki z cechami osteoporozy (T-score <-2,5; n=37) oraz B – pacjentki z cechami osteopenii (T-score >-2,5; n=8) i dodatkowymi czynnikami ryzyka złamań. Wszystkie pacjentki otrzymywały preparaty węgla wapnia w dawce 1–1,5 g oraz witaminę D w dawce 400–800 j.m.

W surowicy krwi pacjentek oznaczono stężenie wapnia i fosfatazy zasadowej, w moczu dobowym wydalanie wapnia. W celu wykluczenia wtórnych postaci osteoporozy wykonano oznaczenia stężenia TSH i PTH

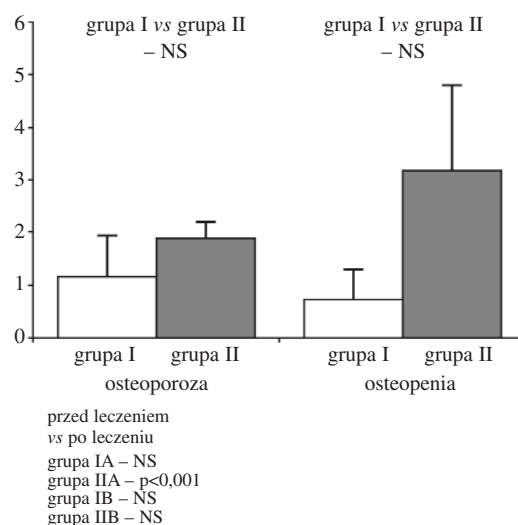


**Tab. I. Względny przyrost gęstości mineralnej kości (T-score i BMD) odcinka lędźwiowego kręgosłupa w poszczególnych grupach po roku leczenia. Grupa I – hormonalna terapia zastępcza; grupa II – hormonalna terapia zastępcza + alendronian. Średnia ± SEM. Poziom istotności – p<0,05, NS – brak znamienności statystycznej**

	T score [%]		BMD [%]	
	grupa I HTZ	grupa II HTZ + ALE	grupa I HTZ	grupa II HTZ + ALE
osteoporoza	5,78±0,85 NS	8,26±1,63 p<0,05	1,40 ±1,09 NS	3,24±0,62 NS
osteopenia	10,18±4,42 NS	13,8±5,31 p<0,05	0,74±0,6 NS	3,35±1,74 p<0,05



**Ryc. 1. Względny przyrost T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa (%). Grupa I – hormonalna terapia zastępcza; grupa II – hormonalna terapia zastępcza + alendronian, A – pacjentki z osteoporozą, B – pacjentki z osteopenią. Średnia T-score ± SEM. NS – brak znamienności statystycznej**



**Ryc. 2. Względny przyrost gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (BMD – %). Grupa I – hormonalna terapia zastępcza; grupa II – hormonalna terapia zastępcza + alendronian, A – pacjentki z osteoporozą, B – pacjentki z osteopenią. Średnia BMD ± SEM. NS – brak znamienności statystycznej**

oraz rutynowe badania biochemiczne. Z badania wykluczono pacjentki przyjmujące steroidy i inne leki mogące wpływać na metabolizm kostny.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

## Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki opracowano za pomocą programu Statistica. Dla porównania przyrostów gęstości mineralnej kości po roku leczenia zastosowano test różnic. Obliczono wartości średnich i odchylenia standardowe dla BMD ( $g/cm^3$ ) oraz T-score. Porównania dwóch grup niezależnych w przypadku rozkładów normalnych wykonano testem t-Studenta dla prób niezależnych. Kore-

lacje badanych parametrów określano przy pomocy testu korelacji Pearsona. W celu oceny rozkładu poszczególnych parametrów zastosowano test Chi-kwadrat. Jako poziom istotności przyjęto p<0,05.

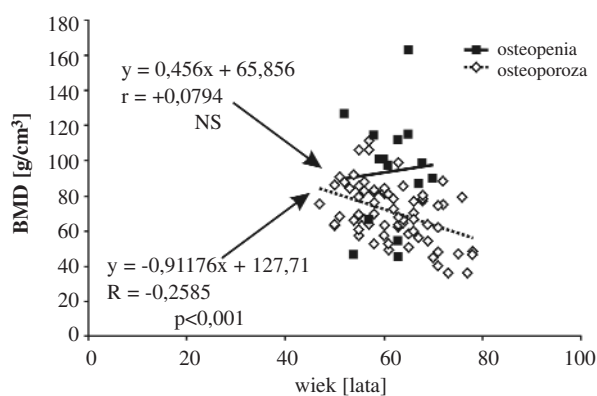
## Wyniki

Po 12 mies. obserwacji u pacjentek stwierdzono przyrost gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa we wszystkich badanych grupach, znamieny statystycznie u pacjentek leczonych dwoma lekami (tab. I). Porównując obie formy terapii stwierdzono poprawę względnego przyrostu T-score [ALE+HRT vs HRT – grupa A 8,26% vs 5,78% (NS); grupa B 13,8% vs 10,18% (NS)] (ryc. 1.; tab. I) oraz poprawę względnego przyrostu BMD [ALE+HRT vs HRT – grupa A 3,24% vs

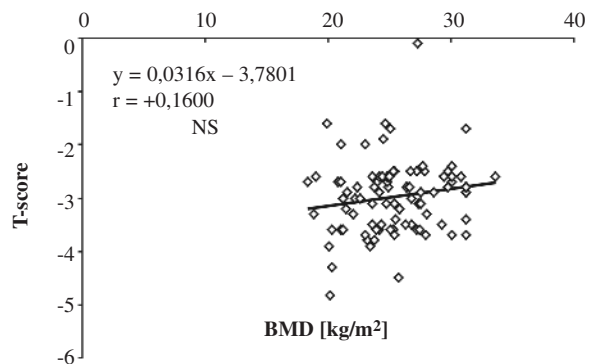


**Tab. II. Porównanie zmian parametrów osteoporozy i metabolizmu kostnego pomiędzy grupą I i II u pacjentek z osteoporozą i osteopenią po 12 mies. leczenia. Grupa I – hormonalna terapia zastępcza; grupa II – hormonalna terapia zastępcza + alendronian. Poziom istotności –  $p < 0,05$ , NS – brak znacimności statystycznej**

	T-score		BMD %		Ca S %		ALP %		Ca U %	
	Gr I	Gr II	Gr I	Gr II	Gr I	Gr II	Gr I	Gr II	Gr I	Gr II
osteoporoza	5,78	8,26	1,40	3,24	0,87	20,85	1,76	3,14	21,94	11,48
	NS		NS		$p < 0,05$		NS		$p < 0,05$	
osteopenia	10,18	13,84	0,74	3,35	0,13	6,19	0,13	3,36	21,70	16,50
	NS		NS		$p < 0,05$		NS		NS	



**Ryc. 3. Ocena korelacji pomiędzy względnym przyrostem gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (BMD –  $g/cm^3$ ), a wiekiem pacjentek**



**Ryc. 4. Ocena korelacji pomiędzy względnym przyrostem gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (T-score), a wskaźnikiem masy ciała (BMI –  $kg/m^2$ ) pacjentek**

1,40% (NS); grupa B 3,35% vs 0,74% (NS)] (ryc. 2., tab. I). Różnice przyrostu zarówno BMD, jak i T-score pomiędzy grupą I oraz II po roku leczenia nie były statystycznie istotne (ryc. 1.–2., tab. II). U pacjentek w okresie obserwacyjnym w żadnej z badanych grup nie zanotowano nowych złamań. Po roku leczenia, między badanymi grupami, stwierdzono zmiany stężenia wapnia w surowicy krwi i wydalania wapnia w moczu dobowym (tab. II). U pacjentek z osteoporozą wykazano ujemną korelację między wiekiem a BMD (ryc. 3.). Nie stwierdzono korelacji między gęstością mineralną kości a wskaźnikiem masy ciała (BMI) (ryc. 4.).

## Dyskusja

W leczeniu osteoporozy istnieje kilka opcji terapeutycznych [22]. Do niedawna często stosowaną metodą, ze względu na udokumentowaną zdolność poprawy gęstości mineralnej kości oraz stwierdzone zmniejszenie ryzyka złamań u kobiet po menopauzie, była hormonalna terapia zastępcza [23]. Wyniki sze-

roko 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 [5, 24–25]. W trakcie HTZ stwierdzono zwiększone ryzyko epizodów sercowo-naczyniowych już w 1. roku leczenia, co znacznie ograniczyło wskazania do jej stosowania. Hormonalna terapia wskazana jest 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 wciąż wiele kobiet stosuje HTZ [5, 26–27]. Należy przy tym pamiętać, iż istotnym objawem ubocznym przerwania leczenia HTZ jest gwałtowny ubytek masy kostnej [8]. Wykazano, iż przerwanie terapii HTZ było związane z wysokim tempem utraty masy kostnej w ciągu pierwszych 12–15 mies. po odstawieniu leku. Podanie alendronianu zwiększyło lub utrzymało na poziomie gęstość



mineralną kości zarówno w kręgosłupie, jak i szyjce kości udowej [28].

Celem prezentowanej pracy było porównanie leczenia HTZ stosowanego w monoterapii lub HTZ stosowanego w skojarzeniu z alendronianem na gęstość mineralną kości pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną. Grupę HTZ stanowiła grupa pacjentek otrzymujących preparat złożony Activelle, w skład którego wchodzi 1 mg  $17\beta$ -estradiolu łącznie z 0,5 mg 19-noretisteronu. Alendronian podawany był w dawce 10 mg dziennie.

W obecnej pracy wykazano, iż HTZ po 12 mies. zwiększyła względny przyrost T-score o  $5,78\pm 0,85\%$  (NS) i BMD o  $1,40\pm 1,09\%$  (NS) w grupie pacjentek z osteoporozą oraz T-score o  $10,18\pm 4,42\%$  (NS) i BMD o  $0,74\pm 0,6\%$  (NS) w grupie pacjentek z osteopenią i czynnikami ryzyka złamań. Przyrosty masy kostnej w badanych grupach nie były znamienne statystycznie.

Z kolei w trakcie terapii skojarzonej (HTZ + ALE) wykazano po roku 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. Uzyskane wyniki badań są porównywalne z wynikami innych autorów. Lindsay i wsp. [15] wdrożyli terapię składającą się z 0,625 mg CEE (75%), mikronizowanego estradiolu (10%) lub transdermalnego estradiolu (8%) z dodatkiem medroksyprogesteronu razem z alendronianem w dawce 10 mg/d. Wykazali przyrost BMD po roku leczenia o 3,6%. Podobnie Pines i wsp. [29] stosując alendronian przez rok z 2 mg estradiolu + 1 mg noretisteronu stwierdzili przyrost BMD w kręgosłupie o 3,2%. Stwierdzili oni ponadto, iż największy przyrost BMD był obserwowany w 6. mies. i występowała silna korelacja BMD po 6 mies. z przyrostem masy kostnej pod koniec rocznej obserwacji. Z kolei Tiras i wsp. [19] po roku leczenia HTZ w dawce 2-krotnie większej w porównaniu do dawki prezentowanej pracy (2 mg estradiolu + 1 mg noretisteronu) + alendronian zaobserwowali przyrost BMD o  $8,41\pm 0,94\%$ . 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. [21] w trakcie leczenia skojarzonego alendronianem z 2 mg estradiolu + 1 mg noretisteronu stwierdzili po 2 latach terapii przyrost BMD o 9,1%, a Greenspan i wsp. [18] 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 o  $4,4\pm 1,12\%$  [30], a po 4 latach o 10,4% [14]. Z kolei podając HTZ (0,625 mg CEE + 5 mg medroksyprogesteronu) z risedronianem (III generacja bisfosfonianów) stwierdzono po roku przyrost BMD o 5,2% [20].

Uzyskane wyniki obecnej pracy wskazują na korzystny efekt zarówno stosowania samej HTZ, jak i te-

rapii skojarzonej (HTZ+ALE) na gęstość mineralną kości pacjentek leczonych z powodu osteoporozy, choć wydatniej jest to zaznaczone w przypadku terapii złożonej. Jednak mimo większego przyrostu BMD na terapii skojarzonej w porównaniu z monoterapią, nie uzyskano znamienności statystycznej być może wskutek zbyt małej liczebności grup. Pozostaje to w zgodzie z wynikami niektórych autorów. W pracach, w których nie stwierdzono dodatkowych korzyści terapii skojarzonej w porównaniu do monoterapii liczebność grup była mniejsza lub porównywalna do obecnej pracy (30–50 pacjentek). Mimo wzrostu BMD po 12 mies. w poszczególnych grupach, nie zaobserwowano różnic między grupami [19, 21]. Wydaje się, iż również dobór pacjentek jest istotny. W przeprowadzonym badaniu, podobnie do 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. [30] 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 [8]. Wdrożenie leczenia alendronianem może zapobiegać utracie masy kostnej po odstawieniu HTZ [28]. Stwierdzono, iż dodanie alendronianu do HTZ poprawia BMD i ten efekt nie jest zależny od dawki. Palomba i wsp. [17] nie stwierdzili przewagi leczenia skojarzonego z alendronianem w dawce 10 mg dziennie nad terapią tym preparatem w dawce 5 mg dziennie. Autorzy sugerowali, iż być może w leczeniu skojarzonym można zastosować niższą dawkę bisfosfonianu.

W przeprowadzonym badaniu terapia skojarzona była dobrze tolerowana, nie zaobserwowano żadnych objawów niepożądanych z przewodu pokarmowego ani w układzie kostnym. Zarówno w trakcie stosowania HTZ w monoterapii, jak i leczenia skojarzonego (HTZ + ALE) nie zaobserwowano nowych przypadków złamań w każdej z badanych grup, co potwierdza badania innych autorów [10–13].

Jest wiele czynników ryzyka osteoporozy. Jednym z nich jest nieprawidłowa podaż wapnia i witaminy D. Wykazano, iż prawidłowa podaż wapnia i witaminy D poprawia gęstość mineralną kości i zmniejsza ryzyko złamań zarówno kręgosłupa, jak i szyjki kości udowej [31]. Na podstawie metaanalizy wykazano, iż podawanie samego wapnia ma niewielki wpływ na gęstość mineralną kości i obserwuje się tendencję do redukcji złamań kręgosłupa [32]. Z kolei witamina D podawana w monoterapii zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i może zmniejszać ryzyko złamań pozakręgowych, przy czym występuje różnica między formą standardową



a postacią hydroksylowaną witaminy D [33]. W przeprowadzonym badaniu wszystkie pacjentki w trakcie obserwacji otrzymywały preparaty węglanu wapnia w dawce 1–1,5 g dziennie oraz witaminę D w dawce 400–800 j.m. Oceniając stężenie wapnia w surowicy krwi i wydalanie wapnia w dobowej zbiorce moczu nie stwierdzono odchyłań od normy ani przed wdrożeniem, ani po roku leczenia. Natomiast zaobserwowane różnice między grupami mogą wynikać z prowadzonego leczenia antyresorpcyjnego i prawidłowej suplementacji wapnia i witaminy D. W wyniku tego może dochodzić do zmniejszenia wydalania wapnia z moczem oraz wzrostu stężenia wapnia w surowicy. Różnice stężeń fosfatazy zasadowej, enzymu odgrywającego istotną rolę w ocenie obrotu kostnego, nie były znamienne statystycznie. Wiadomo, iż wiek jest niezależnym czynni-

kiem osteoporozy. Potwierdzono to uzyskując ujemną korelację pomiędzy tym parametrem, a gęstością mineralną kości pacjentek z osteoporozą. Z kolei, nie wykazano korelacji między gęstością mineralną kości a wskaźnikiem masy ciała, prawdopodobnie ze względu na jednorodną grupę pacjentek.

Podsumowując, uzyskane wyniki wskazują na korzystny wpływ zarówno stosowania samej HTZ, jak i terapii skojarzonej (HTZ+ALE) na gęstość mineralną kości pacjentek leczonych z powodu osteoporozy. Mimo iż uzyskane wyniki, być może ze względu na liczebność grup, nie potwierdzają przewagi terapii skojarzonej nad monoterapią, wydaje się sprawą otwartą uwzględnienie tej formy terapii w przygotowaniu pacjentek do odstawienia HTZ lub wzmocnienia efektu antyresorpcyjnego, u kobiet niereagujących na samą terapię HTZ.

### Summary

*Hormone replacement therapy (HRT) alone as well as bisphosphonates alone are effective treatment for postmenopausal osteoporosis but the effect of multi-drugs treatment is not well recognized.*

*The aim of the study was to compare HRT, and its combination with alendronate (ALE) on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with osteoporosis.*

*Materials and Methods:* A total of 90 patients with osteoporosis, who had not been receiving HRT for at least 1 year were randomized to receive 1 mg 17 $\beta$ -estradiol plus 0.5 mg 19-norethisterone acetate daily, per os (n=45; Group I), or in combination with ALE in a dose 10 mg/d (HRT+ALE; n=45; Group II), for 1 year. BMD of the lumbar spine was measured using QCT at baseline and after 1 year of treatment. Each group were divided into 2 subgroups depend on the T score values: A – 2.5 or less at the lumbar spine (n=37); B – higher than –2.5 in patients with additional risk factors (n=8).

*Results:* At the end of one year treatment, increases in spinal BMD were found in all examined groups but statistically significant on combined therapy. Compared with HRT alone, ALE+HRT produced significantly greater increases in BMD of the lumbar spine [T score ALE+HRT vs HRT – Group A 8.26% vs 5.78% (NS); Group B 13.8% vs 10.18% (NS) or BMD – Group A 3.24% vs 1.40% (NS); Grupa B 3.35% vs 0.74% (NS)].

*Conclusion:* The combination of HRT and ALE in postmenopausal women with osteoporosis did not offer an extra gain of BMD over treatment of HRT alone.

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

### 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. 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: 897-904.
3. Wells G, Tugwell P, Shea B et al. *Meta-analysis 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: 529-39.
4. Raisz LG, Prestwood KM. *Estrogen and the risk of fracture – new data, new questions.* *N Engl J Med* 1998; 339: 767-8.
5. 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.
6. 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.
7. Manolagas SC. *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.* *Endocr Rev* 2000; 21: 115-37.
8. Greenspan SL, Emkey RD, Bone III 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.
9. Fischer JE, Rodan GA, Reszka AA. *In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway.* *Endocrinology* 2000; 141: 4793-6.



10. 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.
11. Pols HA, Felsenberg D, Hanley, 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: 461-468.
12. Black DM, Tompson 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.
13. Cranney A, Wells G, Wilian A, et al. *Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women*. Endocrine Res 2002; 23: 508-516.
14. 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: 219-226.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. *Summary of meta-analysis of the rapie for postmenopausal osteoporosis*. Endocrine Rev 2002; 23: 570-8.
23. Reid IR. *Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal woman: a comparative review*. Drugs Aging 1999; 15: 349-63.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Chapuy MC. *Vitamin D<sub>3</sub> and calcium to prevent hip fractures in elderly women*. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.
32. Shea B, Wells G, Cranney, et al. *Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis*. Endocrine Rev 2002; 23: 552-9.
33. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. *Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women*. Endocrine Rev 2002; 23: 560-9.

## 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

