

LECZENIE OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Treatment of postmenopausal osteoporosis

Pierre D.Delmas.
Lancet 2002, 359: 2018-26

*Przedruk i tłumaczenie za zgodą:
The Lancet Publishing Group. www.thelancet.com
Wyłącznie do prywatnego użytku
dla członków Polskiego Portalu Osteoporozy*

Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej ma prowadzić do zmniejszenia liczby złamań kręgowych i pozakręgowych (szczególnie w zakresie bliższego końca kości udowej), które są odpowiedzialne za chorobowość związaną z chorobą. W dużych badaniach klinicznych z kontrolą placebo wykazano, że stosowanie alendronianu, raloksifenu i risedronianu, 1-34 fragmentu parathormonu, a także kalcytoniny podawanej donosowo, w sposób znaczący zmniejsza liczbę złamań kręgow. Wykazano także, że stosowanie alendronianu, risedronianu oraz 1-34 fragmentu parathormonu w sposób znaczący zmniejsza liczbę złamań pozakręgowych. Suplementacja wapnia oraz witaminy D w leczeniu osteoporozy nie jest postępowaniem wystarczającym, jest jednak użyteczna u osób w wieku podeszłym pozostających w domach pomocy. Hormonalna terapia zastępcza jest wartościową opcją leczniczą u kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym. Wybór leczenia zależy od wieku, występowania lub niewystępowania złamań, szczególnie kręgow i gęstości mineralnej kości mierzonej w kręgosłupie i szyjce kości udowej. Leczenie nefarmakologiczne opiera się na zapewnianiu prawidłowej podaży wapnia oraz odpowiedniej diecie, wybranych programach ćwiczeń fizycznych, redukcji innych czynników ryzyka złamań osteoporotycznych oraz zmniejszeniu ryzyka upadków u osób w podeszłym wieku.

Osteoporoza jest ogólnosiątkowym problemem zdrowotnym, z dużą częstością występowania choroby nie tylko w krajach Zachodu, ale także w Azji i Ameryce Łacińskiej. Spośród wielu złamań na podłożu wzmożonej łamliwości, które są głównym powikłaniem choroby, złamania kręgow i biodra są związane ze zwiększoną chorobowością i zwiększoną śmiertelnością. Stąd prewencja i leczenie osteoporozy powinno być nakierowane na znaczące zmniejszenie ryzyka złamań. Pomimo wprowadzenia wielu leków do stosowania w osteoporozie, na przestrzeni ostatniej dekady przeprowadzono na grupach chorych z osteoporozą wiele dużych badań klinicznych z kontrolą placebo, w których punktami końcowymi było występowanie złamań kręgowych i pozakręgowych. Wyniki tych badań wykazały, że kilka leków jest w stanie znacząco (o 30-50%) zmniejszyć występowanie złamań (panel 1). Ten artykuł będzie opierał się na wynikach wszelkich dostępnych tego typu badań. Ponieważ niska masa kostna jest głównym czynnikiem ryzyka występowania złamań, w leczeniu osteoporozy wybór leków koncentruje się na takich, które hamują utratę masy kostnej lub nawet prowadzą do jej wzrostu. Należy jednak pamiętać, że osteoporoza jest choroba wieloczynnikowa, a wzmożona łamliwość szkieletu wynika z wielu przyczyn. Stąd osiągnięcie optymalnego zdrowia kości powinno być celem naszego postępowania w każdym etapie życia, poprzez odpowiednie dla wieku postępowanie nefarmakologiczne.

Dostępne sposoby leczenia

Wapń i witamina D

Wapń jest ważnym składnikiem pożywienia mającym wpływ na prewencję i leczenie osteoporozy. Jakkolwiek skuteczność wapnia dostarczanego z produktami nabiałowymi jest taka sama jak pochodzącego z preparatów do jego suplementacji, stosowanie takich preparatów jest koniecznością w większości krajów dla osiągnięcia prawidłowej podaży wapnia w diecie. Wapń prowadzi do spowolnienia utraty masy kostnej, szczególnie u starszych kobiet oraz u osób z niską podażą wapnia w diecie. W niektórych badaniach wykazano zmniejszenie liczby złamań w grupie otrzymującej suplementację wapnia (1-3).

Preparaty wapnia są przepisywane jako leczenie uzupełniające przy innych lekach stosowanych do leczenia osteoporozy, a w większości badań klinicznych zarówno grupy placebo jak i grupy otrzymujące aktywne leczenie przyjmowały ten minerał w dawkach 500-1000 mg na dobę. Stąd suplementacja preparatów wapnia jest użyteczna, jednak nie do końca skuteczna w leczeniu chorych z osteoporozą. Suplementacja preparatów wapnia w dawce 500-1500 mg jest bezpieczna, pomimo często zgłaszanych łagodnych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego – jak np. zaparcia.

Ryzyko występowania kamicy w drogach moczowych związane ze wzrostem wydalaniem wapnia, nie wydaje się być zwiększone u osób stosujących suplementację tym minerałem. Biodostępność różnych soli wapnia jest różna, najwyższa przy przyjmowaniu w trakcie posiłków, jednak wymienione czynniki nie mają większego znaczenia klinicznego. Witamina D jest również stosowana w leczeniu osteoporozy. We francuskim badaniu na grupie 3270 starszych kobiet (średnia wieku 84 lata) zamieszkujących domy opieki i leczonych przez okres 3 lat preparatami wapnia w dawce 1200 mg/d oraz witaminą D w dawce 800 IU/d, wykazano, że zmniejszenie ryzyka złamania bliższego końca kości udowej i złamań pozakręgowych w porównaniu do grupy placebo jest znaczące i wynosi odpowiednio 29% i 24% (4-5). W dwóch mniejszych badaniach (6-7) wykazano trend w kierunku zmniejszenia liczby złamań pozakręgowych w grupach starszych mężczyzn i kobiet, u których stosowano raz w roku injekcję witaminy D lub codzienną suplementację wapnia i witaminy D. W przeciwieństwie do tego, w holenderskim badaniu (8) na grupie 2578 starszych, lecz poza tym dość zdrowych kobiet z wysoką podażą wapnia w diecie, codzienna podaż 400 IU witaminy D przez okres 3-5 lat nie miała wpływu na ryzyko złamania bliższego końca kości udowej. Podsumowując, dane te wskazują, że witamina D powinna być stosowana rutynowo u osób z domów pomocy społecznej z uwagi na częste występowanie niedoboru witaminy D związanego z niedostateczną podażą, zbyt małą ekspozycją na słońce i zaburzoną syntezą witaminy D w skórze. W sytuacji, gdy pacjent nie stosuje się do zaleceń związanych z zażywaniem witaminy D, można stosować iniekcje witaminy D po 150000-300000 IU dwa razy w roku.

Podawanie witaminy D w takiej dawce jest bezpieczne i nie wymaga monitorowania. Nie jest znana skuteczność suplementacji wapnia i witaminy D u zdrowych starszych osób z odpowiednią podażą produktów nabiałowych i prawidłową masą kostną (BMD).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ)

Estrogeny stosowane w okresie od wczesno- do późnopomenopauzalnego hamują utratę masy kostnej przez zahamowanie resorpcji kostnej, co prowadzi do wzrostu masy kostnej o 5-10% w okresie 1-3 lat (9-11). Aktualnie mamy coraz więcej danych, że u starszych kobiet taki wzrost masy kostnej można osiągnąć stosując mniejsze dawki niż te często stosowane u kobiet po menopauzie, np. od 0,5-1 mg 17 β -estradiolu przy terapii doustnej oraz 25 μ g przy przezskórnej drodze podawania, czy też przy dawce 0,3 mg skonjugowanych końskich estrogenów. Suplementacja wapnia może zwiększać skuteczność estrogenów w odniesieniu do ich wpływu na masę kostną (12). Po zaprzestaniu stosowania HTZ utrata masy kostnej ponownie nabiera tempa podobnego do obserwowanego po menopauzie (13-15). Na podstawie kilku badań prospektywnych oraz kohortowych (16-18) wywnioskowano, że HTZ zmniejsza ryzyko wystąpienia złamania w zakresie bliższego końca kości udowej o około 30%. Podobnie z dwóch małych badań z kontrolą placebo (9,19), gdzie HTZ zastosowano u kobiet z osteoporozą, uzyskano zmniejszenie występowania złamań kręgow o 50%.

Na podstawie metaanalizy (20) 13 randomizowanych badań klinicznych z kontrolą placebo wnioskowano o 33% redukcji występowania złamań kręgow (95% przedział ufności – CI 45-98), podobnie metaanaliza (21) 22 randomizowanych badań wskazuje na 27% (0,56-0,94, p=0,02) zmniejszenie występowania złamań pozakręgowych, przy 40% zmniejszeniu ryzyka złamań dla bliższego końca kości udowej i nadgarstka. Należy pamiętać, że nie było do tej pory badania klinicznego z kontrolą placebo ze stosowaniem HTZ u kobiet z osteoporozą, gdzie punktami końcowymi byłyby złamania, stąd też dowody na skuteczność HTZ w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym są słabsze niż przy innych związkach stosowanych w terapii osteoporozy. Po zaprzestaniu przyjmowania HTZ ryzyko występowania złamań wraca do poziomu sprzed leczenia po 5 latach, co rodzi kwestię, jak długo i kiedy należy rozpocząć stosowanie HTZ (22). Stosowanie HTZ ma również wpływ na inne organy poza szkieletem (panel 2). U kobiet po usunięciu macicy można stosować same estrogeny. Natomiast kobiety z zachowaną macicą/ narządami rodnymi w okresie bliskim menopauzy winny otrzymywać estrogen z progestagenem w ramach terapii cyklicznej, a te co najmniej 5 lat po menopauzie powinny otrzymywać ciągłą kombinowaną terapię estrogenowo-progestagenową celem zmniejszenia ryzyka rozwoju raka endometrium (23). Progestageny, za wyjątkiem octanu noretysteronu, który ma działanie anaboliczne na kości, nie mają wpływu na efekty wywierane przez estrogeny w odniesieniu do kości (24). Z kilku badań prospektywnych (25,26) wynika, że po 10 latach stosowania HTZ nieznacznie wzrasta ryzyko rozwoju raka sutka. Z innych badań opartych na obserwacjach prospektywnych wynika (27), że stosowanie HTZ może zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, jednak nie znalazło to potwierdzenia w randomizowanych badaniach nad wtórną prewencją choroby wieńcowej. Stosowanie HTZ zwiększa ryzyko wystąpienia głębokiej zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej(28). Z retrospektywnych analiz wynikało, że HTZ może mieć pozytywny wpływ na zachowanie funkcji poznawczych u kobiet ją stosujących, jednak w randomizowanych badaniach z kontrolą placebo nie wykazano tego efektu (29).

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM) i inne analogi estrogenów

Leki z grupy SERM działają jak agoniści lub antagoniści receptora estrogenowego w zależności od tkanki. Tamoksyfen, lek stosowany od dawna w uzupełniającym leczeniu raka sutka, działa jak antagonist receptoru estrogenowego w sutku, natomiast jako częściowy agonista w kości, endometrium, czy też w odniesieniu do metabolizmu cholesterolu. Tamoksifen nie ma pełnego wpływu na hamowanie utraty masy kostnej u kobiet po menopauzie (30-32), zwiększa jednak ryzyko wystąpienia raka macicy (33), co uniemożliwia jego szerokie stosowanie u zdrowych kobiet po menopauzie.

Raloksifen jest lekiem z grupy benzotiofenów, który kompetycyjnie blokuje receptor estrogenowy w sutku i endometrium, natomiast w odniesieniu do kości i metabolizmu cholesterolu działa jak agonista receptora estrogenowego. U kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym raloksifen chroni przed utratą masy kostnej w każdej części kośćca, zmniejsza aktywność markerów obrotu kostnego do poziomu sprzed menopauzy oraz obniża stężenie cholesterolu i frakcji LDL w osoczu, bez pobudzającego wpływu na endometrium (34,35). Z badania MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (36), które objęło 7705 kobiet z osteoporozą wynika, że po zastosowaniu raloksifenu następuje zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kręgow o 50% u kobiet, które nie miały do tej pory złamania kręgu i o 30% u kobiet z istniejącymi już złamaniami kręgow. Nie zaobserwowano jednak wpływu takiego leczenia na występowanie złamań pozakręgowych (tabela) (36-43). W badaniu MORE wykazano, że raloksifen zmniejsza ryzyko wystąpienia raka sutka o 70% (45,46). Badanie RUTH wykaże, czy obniżenie poziomu LDL i fibrynogenu, jakie obserwuje się u chorych stosujących raloksifen, wpłynie na zmniejszenie występowania choroby wieńcowej w grupie chorych wysokiego ryzyka po menopauzie, albowiem takie obserwacje poczyniono w badaniu MORE (46). Raloksifen nie ma wpływu na funkcje poznawcze u kobiet po menopauzie, może nawet zwolnić zależne od wieku pogorszenie pamięci- kobiety leczone tym lekiem radzą sobie lepiej w testach pamięci słownej i uwagi w porównaniu do grupy placebo (47). Ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej jest wyższe u leczonych raloksifinem, jakkolwiek występuje rzadko, z podobną częstością jak u leczonych HTZ (45). W chwili obecnej badane są inne, nowe leki z tej grupy.

Tibolon jest syntetycznym steroidem, który oddziałuje na receptory estrogenowe, progesteronowe i androgenowe, bądź to bezpośrednio, bądź też poprzez swoje metabolity, z różnym działaniem w zależności od tkanki. Tibolon zapobiega utracie masy kostnej u kobiet w okresie wczesno- i późnopomenopauzalnym (48,49), jednak jego wpływ na złamania nie został do tej pory zbadany. Lek zmniejsza objawy towarzyszące przekwitaniu, wydaje się nie mieć wpływu na endometrium (50), nie powoduje wzmożonej wrażliwości piersi, jednak wpływ na macicę i sutki powinien zostać zbadany w dużych badaniach z kontrolą placebo. Wpływ tibolonu na układ sercowo-naczyniowy jest także nieznan.

Bisfosfoniary

Bisfosfoniary (51) są stabilnymi analogami pirofosforanów i posiadają charakterystyczne dla klasy wiązanie fosfor-węgiel-fosfor (P-C-P). Dokonano syntezy wielu związków z tej grupy poprzez zamianę atomu wodoru związanego z atomem węgla. Ich siła zależy od długości i struktury tego bocznego łańcucha. Bisfosfoniary mają silne powinowactwo do apatytu kości, co stanowi podstawę do ich klinicznego użycia. Leki te są silnymi inhibitorami resorpcji kostnej, hamując rekrutację i aktywność osteoklastów oraz zwiększając apoptozę wśród osteoklastów, o czym dowiedziano się dzięki niedawno odkrytemu mechanizmowi molekularnemu. Biodostępność leków tej grupy jest niska, rzędu 1 do 3% zażytej dawki, a wchłanianie jest silnie zaburzone przez pokarmy, żelazo, kawę, herbatę i sok pomarańczowy. Leki te szybko znikają z osocza/mają wysoki klirens osoczowy, przy czym 50% dawki wchłoniętej wiąże się z kośćmi a 50% jest wydalane z moczem. Okres półtrwania bisfosfonianów w kości mierzy się w latach. Profil bezpieczeństwa tej grupy leków jest dobry: wszystkie leki z tej grupy mogą powodować dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (zgaga, ból brzucha, biegunka) o łagodnym lub średnim nasileniu, które rzadko prowadzą do przerwania leczenia. Opisywano nieliczne zapalenia przełyku po stosowaniu alendronianu (52). Ponadto etidronian, lecz nie inne bisfosfoniary, może wywoływać zaburzenia mineralizacji przy długotrwałym stosowaniu. W tabeli przedstawiono efekt przeciwlamaniowy bisfosfonianów. Etidronian był pierwszym opracowanym bisfosfonianem. Podawany w sposób sekwencyjny z przerwami (400 mg dziennie przez 2 tygodnie, powtarzane co 3 miesiące), zwiększa gęstość kostną w kręgosłupie o około 4%, co wiąże się ze zmniejszeniem złamań w okresie 2-letniej obserwacji (53,54), jednak efekt ten nie był znaczący klinicznie po 3 latach obserwacji, jak to zaobserwowano w jednym z dwóch badań klinicznych (55). W metaanalizach opartych na badaniach kontrolowanych z udziałem etidronianu trwających od 1-4 lat zaobserwowano

tendencję do zmniejszania liczby złamań kręgow z ryzykiem względnym 0,64 (95% CI 0,44-0,92), jednak w odniesieniu do złamań o innych lokalizacjach nie obserwowano tego efektu.

Alendronian zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej (57,58). W badaniu przeprowadzonym na grupie 2025 kobiet z osteoporozą i co najmniej jednym złamaniem kręgu, które przez dwa lata otrzymywały 5 mg alendronianu, a następnie 10 mg przez trzeci rok wykazano 50% zmniejszenie liczby złamań kręgow, nadgarstka i szyjki kości udowej w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. U kobiet z niską wyjściową masą kostną ale bez współistniejących złamań przy włączeniu do badania(42) podawano alendronian lub placebo przez 4 lata. W badaniu tym zaobserwowano niewielkie zmniejszenie liczby złamań klinicznych w grupie leczonej alendronianem ($p=0,07$), podczas gdy liczba nowych złamań kręgow została zmniejszona w sposób znaczący (42). Gdy jednak analizę przeprowadzono jedynie na grupie chorych spełniających kryteria WHO rozpoznania osteoporozy tj.: BMD poniżej $-2,5$ SD wobec zdrowych kobiet przed menopauzą (T score $\leq -2,5$), w tej grupie zmniejszenie liczby wszystkich złamań było znamienne klinicznie (42). Na podstawie zbiorczej analizy obejmującej kobiety z osteoporozą, które uczestniczyły w obu badaniach FIT (37,42) ustalono, że zmniejszenie ryzyka złamania występuje wcześniej, już po 12-18 miesiącach leczenia. Z innego badania z kontrolą placebo (60), przeprowadzonego na grupie 1908 kobiet po menopauzie z niską masą kostną (T score $\leq -2,0$), które otrzymywały 10 mg alendronianu przez rok, zmniejszenie ryzyka złamań pozakręgowych wyniosło 47% (60).

Nie jest znany okres, w jakim należy prowadzić leczenie. W jednym z badań (61) wykazano, że w 7-letniej obserwacji alendronian jest bezpieczny, jednak po 5 latach leczenia nie obserwowano korzyści w odniesieniu do wzrostu masy kostnej czy markerów obrotu kostnego. Alendronian podawany w dawce 70 mg raz w tygodniu jest tak samo skuteczny w odniesieniu do wzrostu masy kostnej i hamowania obrotu kostnego jak podawany w dawce 10 mg dziennie (62). Podawanie leku jeden raz w tygodniu może poprawić stosowanie się pacjenta do reżimu długotrwałego, jak w wypadku osteoporozy, leczenia.

Rizedronian zapobiega utracie masy kostnej w okresie pomenopauzalnym (63). W dawce 5 mg dziennie znacząco zmniejszył liczbę chorych z nowymi złamaniami kręgow – o 41% w 3-letnim okresie obserwacji i o 65% po pierwszym roku w grupie 2400 chorych z uprzednio występującymi złamaniami kręgow (39). W badaniu z grupą 1226 pacjentów z zaawansowaną osteoporozą (co najmniej 2 złamania kręgow przed przystąpieniem do badania) leczenie rizedronianem doprowadziło do 49% redukcji złamań kręgow w trzyletniej obserwacji. Ogólna częstość występowania złamań pozakręgowych została zmniejszona o 30-40%, na podstawie dwóch badań z rizedronianem (39,40). Wpływ rizedronianu na występowanie złamań szyjki kości udowej oszacowano na podstawie badania grupy 5445 kobiet w wieku 70-79 lat z osteoporozą definiowaną na podstawie niskiej masy kostnej oraz na podstawie badania grupy 3896 kobiet w wieku ponad 80 lat, które zostały włączone do badania na podstawie oceny ryzyka upadku, przy czym u większości z nich nie wykonano badania gęstości kostnej (43). Na podstawie ogólnej analizy wykazano 30% zmniejszenie liczby złamań w zakresie bliższego końca szyjki kości udowej ($p=0,02$) przy leczeniu rizedronianem w okresie 3 lat. W pierwszym badaniu zmniejszenie liczby złamań było duże (40%), osiągając nawet 60% w grupie chorych z uprzednio występującymi złamaniami kręgow. W przeciwieństwie do tego w drugim badaniu nie obserwowano znamiennej redukcji liczby złamań, co podkreśla fakt, że bisfosfoniany winny być stosowane u chorych z osteoporozą potwierdzoną badaniem densytometrycznym.

Clodronian, inny bisfosfonian opracowany ponad 20 lat temu, jest nadal szeroko stosowany w leczeniu zmian nowotworowych kości. W badaniu przeprowadzonym na grupie 677 chorych na osteoporozę pomenopauzalną, wtórną i dotyczącą mężczyzn, clodronian w dawce 800 mg/d znacząco, o 46% zmniejszył częstość występowania nowych złamań kręgow (64).

Tiludronian jest stosowany w wielu krajach do leczenia choroby Pageta, jednak nie może on znaleźć zastosowania do leczenia osteoporozy z uwagi na brak badań III fazy, w których wykazano by potencjał zmniejszający liczbę nowych złamań kręgow. Stosowany doustnie pamidronian może być skuteczny w leczeniu osteoporozy, jednak często wywołuje dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego (65). Dożylnie podawany pamidronian, często stosowany w chorobach kości związanych z nowotworami i chorobą Pageta, powoduje wzrost gęstości kostnej w kręgosłupie i bliższym końcu kości udowej u chorych z osteoporozą, w sytuacji, gdy jest stosowany we wlewach co 3 miesiące (66). Nie ma jednak danych na temat złamań przy stosowaniu pamidronianu.

Ibandronian i zolendronian, dwa nowe silne bisfosfoniany, znajdują się w trakcie badań III fazy.

Kalcytonina

Kalcytonia, peptyd produkowany przez komórki C tarczycy, zmniejsza resorpcję kostną poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności osteoklastów. Przy podawaniu podskórnym lub domięśniowym bywa źle tolerowany (nudności, uderzenia gorąca do twarzy, biegunka), jednak podawanie donosowe kalcytoniny łososiowej nie jest obciążone znaczącymi objawami ubocznymi. Minimalna dawka

donosowa kalcytoniny, przy której obserwuje się wzrost masy kostnej wynosi 200 IU dziennie. Kalcytonina w mniejszym stopniu chroni przed utratą kości korowej niż gąbczastej u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (67,68). Na podstawie małych kontrolowanych badań (69) na kobietach chorych na osteoporozę istnieją sugestie, że chore biorące ten lek mają mniejszą liczbę złamań. Ponadto, w badaniu PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) (38), które trwało 5 lat i objęło 1255 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną przy zastosowaniu podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, wykazano, że kalcytonina łososiowa w dawce 200 IU na dobę wydaje się zmniejszać częstość złamań kręgowo o około 30%, lecz nie złamań obwodowych. Niestety 60% pacjentów z tego podania nie zostało poddanych analizie końcowej. Dawki 100 i 40000 IU na dobę okazały się nieskuteczne i nie uzyskano spójnych danych na temat zmian masy kostnej, czy też markerów obrotu kostnego.

Parathormon (PTH)

Nadmierne wydzielanie lub ciągłe wlewy PTH prowadzą do wzmożonej resorpcji kości i utraty masy kostnej. W przeciwieństwie do tego istnieją nieodparte dowody, że u wielu gatunków zwierząt, u których wywołano osteoporozę przez usunięcie gonad, przerywane podawanie iniekcji PTH prowadzi do wzmocnienia kości poprzez stymulowanie powstawania nowej kości na powierzchni zewnętrznej (od strony periosteum) jak i wewnętrznej (od strony endosteum), co prowadzi do zgrubienia kory oraz istniejących beleczek kostnych, być może zwiększa się także liczba nowych beleczek kostnych i połączeń między nimi (70). W jednym z prospektywnych, podwójnie ślepych badań z kontrolą placebo (41), przeprowadzonym na grupie 1637 kobiet po menopauzie ze złamaniami kręgowo wykazano, że po podaniu fragmentu 1-34 rekombinowanego ludzkiego PTH w dawce 20µg lub 40µg na dobę, przy średniej długości czasu trwania leczenia 19 miesięcy, występowanie nowych złamań kręgowo zostało zmniejszone w sposób znaczący (ryzyko względne 0,35 i 0,31 odpowiednio dla wymienionych dawek). Częstość złamań pozakręgowo została zmniejszona o 53% dla obu dawek (tabela). Obserwowany wzrost gęstości kostnej wynosił 9% i 12% w kręgosłupie lędźwiowym, 3% i 6% w szyjce kości udowej i 2% oraz 4% dla całego kośćca przy zastosowaniu dawek 20µg i 40µg odpowiednio, przy 21 miesięcznym okresie obserwacji. Wysokie dawki PTH rzadko powodowały nudności i bóle głowy. Obserwowano zależny od dawki podanego PTH wzrost poziomu wapnia w surowicy 4-6 godzin od podania, który był łagodny i przemijający oraz występował u 11% pacjentów otrzymujących dawkę 20µg PTH. W długookresowych badaniach toksykologicznych obserwowano po wysokich dawkach PTH wzrost występowania mięsaków kości u szczurów, lecz nie u małp. W badaniach klinicznych, które objęły około 1000 pacjentów stosowanie PTH przez okres do 3 lat nie powodowało wzrostu zachorowalności na guzy kości czy też innych tkanek. PTH jest aktualnie zgłoszony do rejestracji w USA i Europie ze wskazaniem do leczenia osteoporozy.

Inne terapie

Alfakalcydol i kalcytriol są analogami witaminy D i są stosowane w niektórych krajach w leczeniu osteoporozy. Oba związki powodują niewielki wzrost gęstości kostnej, który wydaje się być ograniczony do kręgosłupa. Dane o wpływie tych leków na zmniejszanie ryzyka złamań są nieliczne i sprzeczne (71-74). W dużym, nie kontrolowanym placebo badaniu (75) liczba złamań kręgowo w grupie otrzymującej kalcytriol była niższa w porównaniu do grupy otrzymującej jedynie preparaty wapnia. Wynik ten jednak mógł być zaburzony przez niezwykły, obserwowany wraz z czasem wzrost rocznej liczby złamań w grupie otrzymującej jedynie wapń. Nie ma badań, w których porównywano by skuteczność pochodnych witaminy D wobec witaminy D i preparatów wapnia. Stosowanie pochodnych witaminy D wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperkalcemii i hiperkalciurii. Z tego powodu u osób zażywających te leki należy monitorować poziom wapnia w surowicy i wydalanie wapnia z moczem i na tej podstawie ewentualnie korygować dawkowanie pochodnych witaminy D.

Podawanie fluorków powoduje ich wbudowywanie do hydroksyapatytów kości oraz pobudza rekrutację i aktywność osteoblastów, w ten sposób pobudzając kościotworzenie. U ludzi podawanie fluorku sodu prowadzi do stopniowego w czasie wzrostu gęstości kostnej w kręgosłupie, jednak efekt na kość udową jest niewielki. Na podstawie dwóch badań z kontrolą placebo (76,77) wykazano, że różne preparaty i dawki fluorków nie mają wpływu zmniejszającego na częstość występowania złamań kręgowo. Te dane pozostają w sprzeczności z wynikami wcześniejszego doniesienia (78). Istnieją także pewne dane, z których wynika, że fluorki mogą wywierać negatywny wpływ na ryzyko złamania szyjki kości udowej. Stąd aktualnie u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną nie jest zalecane stosowanie w leczeniu fluorków.

Istnieją sugestie, że w leczeniu osteoporozy może znaleźć zastosowanie także witamina K. Stężenia osoczowe witaminy K, a szczególnie K₂, obniżają się wraz z wiekiem i są niższe u osób ze złamaniami szyjki kości udowej w porównaniu z osobami bez tych złamań. W badaniu kohortowym

nad zdrowiem pielęgniarek (79), niskie spożycie witaminy K wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamania szyjki kości udowej. Konsekwencje niedoboru witaminy K na metabolizm kostny pozostają nadal w sferze spekulacji, prawdopodobnie wpływa na obserwowany wzrost nie do końca skarboksyloowanej frakcji osoczowej osteokalcyny, która jest markerem łamliwości kości w wieku starszym (80). Stosowanie u pacjentów metatetrenonu, związku witaminy K₂, prowadzi do wzrostu masy kostnej (81) i zostało zaakceptowane do leczenia w Japonii. W małym kontrolowanym badaniu stwierdzono także pozytywny wpływ takiej terapii na zmniejszenie liczby złamań (82).

W chwili obecnej trwają badania nad ranelatem strontu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Istnieją dowody, zarówno in vitro jak in vivo, że ta sól strontu zmniejsza resorpcję kości i może pobudzać kościotworzenie (83). Z badania fazy II wynika, że związek ten może prowadzić do wzrostu masy kostnej i zmniejszenia liczby złamań (84). Wkrótce zakończą się badania III fazy nad tą substancją. W leczeniu osteoporozy stosowano także hormon wzrostu, z uwagi na zakładany anaboliczny wpływ tego hormonu na kości i mięśnie. Pozostaje jednak nadal niejasnym, czy może on zapobiegać pomenopauzalnej utracie masy kostnej. Diuretyki tiazydowe zmniejszają pętlową reabsorpcję wapnia i mogą zmniejszać obrót kostny i utratę masy kostnej, jednak ich działanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej nie zostało jeszcze określone. Iprifalwon jest syntetycznym związkiem należącym do rodziny izofawonów. Pomimo, że wstępne wyniki sugerowały, że może on zapobiegać utracie masy kostnej, lek ten nie wydaje się zmniejszać liczby złamań u kobiet z osteoporozą (85). Na koniec, statyny zwiększają masę i odporność kości u szczurów (86), jednak wyniki badań epidemiologicznych w odniesieniu do ich skuteczności w zapobieganiu złamaniom pozostają niewyjaśnione.

Leczenie niefarmakologiczne

Żywność

Prawidłowa i zbilansowana dieta z odpowiednią podażą kalorii jest ważna dla prawidłowego wzrostu. Najważniejszym składnikiem pożywienia koniecznym dla uzyskania prawidłowej szczytowej masy kostnej jest wapń, jednak do chwili obecnej nie ma konsensusu dotyczącego dobowego zapotrzebowania na ten pierwiastek w zależności od wieku. Pochodzący z roku 1994 consensus opracowany na konferencji poświęconej rozwojowi zalecał optymalne dzienne spożycie wapnia na poziomie 1200-1500 mg dla dorastających, 1000 mg dla dorosłych do wieku 65 lat oraz 1500 mg dla kobiet w okresie pomenopauzalnym nie otrzymujących estrogenów i ludzi starszych (87). Ostatnio opublikowany panel Naradowego Instytutu Zdrowia podkreślił znaczenie prawidłowej podaży wapnia (88). Jakkolwiek z wielu badań wynika pozytywny wpływ suplementacji wapnia, długoterminowy efekt takiej podaży na zdrowie kości pozostaje niejasny. Przeciwnie do tego wydaje się istnieć poziom progowy spożycia wapnia, wynoszący ok. 400 mg na dobę, poniżej którego zwiększone przyjmowanie wapnia wydaje się być korzystne i potrzebne, zarówno u dzieci jak i kobiet starszych niż 60 lat.

Witamina D jest konieczna dla jelitowego wchłaniania wapnia i, jak to już przedstawiano wcześniej, osoczowy poziom 25-OH witaminy D spada wraz z wiekiem. Na podstawie kilku badań ustalono, że zalecana dawka dobową witaminy D powinna wynosić około 400-800 IU w wypadku niewielkiej ekspozycji na światło słoneczne. Odpowiednia ilość białka w diecie ma podstawowe znaczenie dla starszych osób ze zwiększonym ryzykiem złamań.

Ćwiczenia fizyczne

Aktywność fizyczna w młodym wieku daje w rezultacie wysoką szczytową masę kostną. Różne formy aktywności fizycznej- chodzenie, podnoszenie ciężarów i ćwiczenia siłowe powodują niewielki (1-2%) wzrost masy kostnej w niektórych, lecz nie wszystkich częściach szkieletu, które to zmiany zanikają po przerwaniu ćwiczeń. Z wyników badań klinicznych obserwacyjnych wynika, że ćwiczenia z obciążeniem są skuteczniejsze w zwiększaniu masy kostnej w porównaniu z innymi typami ćwiczeń (89). Ćwiczenia typu fitness mogą niebezpośrednio chronić osoby ćwiczące przed złamaniami poprzez poprawę mobilności i funkcji mięśniowej i zmniejszenie ryzyka upadków (90). Z badań obserwacyjnych wynika, że regularne ćwiczenia fizyczne i aktywna rekreacja zmniejszają ryzyko wystąpienia złamania szyjki kości udowej i kończyn dolnych, zwiększają jednak ryzyko złamania nadgarstka. U osób starszych po przebyciu złamania kręgu zalecane jest wprowadzenie programu nadzorowanych ćwiczeń fizycznych zwiększających siłę i giętkość kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego. Istnieje konieczność opracowania specyficznych działań mających na celu zapobieganie upadkom i ich następstwom u osób starszych (91). Z rezultatów kontrolowanych badań klinicznych wynika, że ćwiczenia fizyczne mogą zwiększać masę i siłę mięśniową oraz zmniejszać ryzyko upadków o około 25% u zagrożonych złamaniami osób w wieku podeszłym (92). Należy jednak zaznaczyć, że nie istnieją kontrolowane badania, w których by wykazano, że takie ćwiczenia mogą prowadzić do zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań, niezależnie od wieku.

Ortopedyczne zaopatrywanie złamań

Wczesne zaopatrywanie złamań bliższego końca kości udowej ma podstawowe znaczenie dla zmniejszenia śmiertelności i poprawy stanu zdrowia w okresie okołoperacyjnym, które jest szczególnie zagrożone u starszych osób w podeszłym wieku. Leczenie chirurgiczne złamań obwodowych na podłożu wzmożonej łamliwości nie wymaga jakichś szczególnych procedur, jako że szybkość, z jaką następuje gojenie złamania jest podobna u chorych w tym samym wieku z osteoporozą czy też bez osteoporozy. Istnieją wskazania do stosowania plastyki kręgow, poprzez iniekcje do trzonu zmiażdżonego kręgu cementu z polimetakrylanu, w sytuacjach występowania silnych bólów po złamaniu (93). Pomimo że takie procedury mogą mieć korzystne działanie na ostry ból towarzyszący złamaniu, długoterminowe ryzyko następnych złamań w sąsiadujących kręgach nie zostało określone kontrolowanymi badaniami.

Inne postępowania

Należy unikać terapii, które predysponują do występowania osteoporozy - szczególnie należy unikać sterydoterapii, kiedy tylko jest to możliwe. Oprócz programów ćwiczeń należy także wdrażać strategię mające na celu zmniejszanie ryzyka upadku u osób w wieku podeszłym. Należy na przykład diagnozować i leczyć zaburzenia widzenia i kataraktę, a także w każdym możliwym przypadku należy ograniczać stosowanie leków zwiększających ryzyko upadku, tj. np.: benzodiazepin, leków nasennych, antydepresyjnych i leków, które mogą wywoływać spadki ciśnienia tętniczego. Ponadto należy pouczyć pacjentów o konieczności unikania śliskich powierzchni i konieczności zainstalowania odpowiedniego oświetlenia w domu. Na zakończenie rezultaty dwóch kontrolowanych badań przeprowadzonych na mieszkańcach domów pomocy (94,95) wskazują, że ryzyko złamania szyjki kości udowej może być zmniejszone nawet o 50% poprzez użycie zewnętrznych osłon na biodro absorbujących energię upadku (94,95). Niestety, nie wiemy, czy pacjenci będą się stosowali do noszenia takich osłon przez długi okres czasu.

Wybór leczenia

Decyzję w odniesieniu do wyboru leczenia w osteoporozie pomenopauzalnej powinno się opierać na ocenie ryzyka złamania u pacjenta oraz efektywności i objawach ubocznych leków, które mogą być zastosowane. Ryzyko złamania zależy głównie od stopnia utraty masy kostnej. Na podstawie badań epidemiologicznych zostały stworzone algorytmy służące do ustalania 10-letniego ryzyka wystąpienia złamania po niskoenergetycznym urazie (co dotyczy kręgosłupa, bliższego końca szyjki udowej i innych lokalizacji) przy uwzględnieniu wieku, historii uprzednich złamań, stopnia utraty masy kostnej (oszacowane na podstawie metody dwuenergetycznej absorpcjometrii radiologicznej (DEXA) lub innych miarodajnych metod), a także stopnia nasilenia obrotu (resorpcji) kostnej (poprzez pomiary specyficznych markerów biochemicznych). Takie algorytmy dostarczają informacji na temat całkowitego ryzyka złamań i powinny pomóc lekarzowi w podjęciu decyzji odnośnie leczenia. Należy jednak pamiętać, że na podstawie badań klinicznych z bisfosfonianami można założyć, że leki z tej grupy są w stanie zmniejszyć ryzyko wystąpienia złamania pozakręgowego u chorych z T-score mniejszym niż $-2,5$ SD i to niezależnie od całkowitego ryzyka złamania oszacowanego z oceny innych czynników ryzyka. Stąd też decyzja, kiedy i jak leczyć zależy od całokształtu obrazu klinicznego.

Chorzy ze złamaniami

Złamanie trzonu kręgu jest prawdopodobnie najczęstszą manifestacją osteoporozy u kobiet po menopauzie, które ukończyły 60 rok życia. Należy jednak wykluczyć poprzez wywiad i badanie kliniczne inne przyczyny złamań kręgow, takie jak np. choroba nowotworowa. Jakkolwiek wiedza o masie kostnej (BMD) nie jest konieczna do podjęcia decyzji o leczeniu, ten wskaźnik jest zazwyczaj mierzony. Chorzy ze złamaniem kręgu po niewielkim urazie powinni zawsze być leczeni, jako że ryzyko wystąpienia u nich następnego złamania jest bardzo wysokie i wynosi ok. 20% w ciągu 12 miesięcy od poprzedzającego złamania (96). Na podstawie dowodów naukowych można stwierdzić, że najlepszymi opcjami leczniczymi są: alendronian, rizedronian i raloksyfen.

U chorych z innymi postaciami złamań niskoenergetycznych należy dokonać pomiaru gęstości mineralnej kości celem ustalenia podstaw ich wzmożonej łamliwości. W przypadkach, gdy gęstość kostna jest mniejsza niż -1 SD dla T-score, decyzja o podjęciu leczenia musi zostać podjęta na podstawie typu złamania (we wszystkich przypadkach złamania szyjki kości udowej należy wdrożyć leczenie, podczas gdy złamania palców dłoni i nóg nie są złamaniami o podłożu osteoporotycznym), wieku pacjenta, innych czynników ryzyka i aktualnej masy kostnej (ryzyko złamania wzrasta dwukrotnie z każdym spadkiem gęstości kostnej o 1 SD).

Kobiety bez wywiadu złamań niskoenergetycznych

W sytuacji, gdy kobieta ma osteoporozę zdiagnozowaną wg definicji WHO – tzn. T-score jest równe lub niższe niż $-2,5$ SD w kręgosłupie lub szyjce kości udowej lub też w obu tych lokalizacjach, ryzyko

złamania jest tak wysokie, że uzasadnia podjęcie leczenia. W sytuacji, gdy u kobiety stwierdza się osteopenię (T-score pomiędzy -1 a -2,5 SD) prewencję należy rozważyć, gdy gęstość mineralna kości mieści się w dolnym zakresie, tzn. mniej niż -2,0 SD lub jeśli istnieją inne czynniki ryzyka występowania złamań.

Na wybór leczenia ma wpływ wiek chorej. Stąd też HTZ jest terapią pierwszego wyboru w okresie wczesnopomienopauzalnym z objawami okresu przekwitania. Atrakcyjnym leczeniem alternatywnym jest raloksyfen u kobiet po okresie wczesnopomienopauzalnym, szczególnie jeśli przykładają one wagę do zapobiegania rakowi piersi oprócz zapobiegania złamaniom kręgow. Bisfosfoniany nie mają takich dodatkowych korzyści leczniczych poza szkieletem, ale zmniejszają ryzyko wystąpienia złamania kręgow, szyjki kości udowej i innych złamań.

Stąd, pomimo, że mogą być stosowane w każdej grupie wiekowej u kobiet po menopauzie, wydają się być szczególnie wskazane u kobiet zagrożonych największym ryzykiem złamań pozakręgowych, szczególnie starszych, u których ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta espotencjalnie wraz z wiekiem.

Monitorowanie leczenia

Jak w wypadku wszystkich chorób przewlekłych, pacjenci rzadko poddają się rygorom długoterminowego leczenia osteoporozy. Stąd celem kontroli leczenia winno być zwiększenie zdyscyplinowania pacjenta tak samo jak zapewnienie skuteczności leczenia. Ponieważ złamania nie są częstym znaleziskiem, nie mogą być używane do kontrolowania przebiegu choroby. Pomiar gęstości mineralnej kości, szczególnie kręgosłupa, są często wykonywane raz na 2 lata, jednak z uwagi na niski wskaźnik zakłócenia charakterystyczny dla tej techniki, a także wpływ antyresorpcyjny większości stosowanych terapii, nie pozwalają na łatwe wykrycie osób dobrze reagujących na leczenie. W wypadku, gdy stwierdzono nieskuteczność leczenia, tzn. zaobserwowano znamienne spadki gęstości kostnej, symptom taki powinien być potwierdzony przez wykonanie następnego pomiaru, aby zmniejszyć ryzyko błędu do minimum (97). Zaproponowano także badanie markerów obrotu kostnego, zarówno kościotworzenia jak i niszczenia kości, jako dobrych parametrów pozwalających na monitorowanie leczenia antyresorpcyjnego. Na podstawie wielu badań klinicznych stwierdzono istnienie zależności pomiędzy obserwowanym wcześniej (3-6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia) spadkiem poziomu markerów obrotu kostnego, a obserwowanym po 2-3 latach wzrostem gęstości mineralnej kości w różnych miejscach szkieletu po zastosowaniu HTZ lub bisfosfonianów (98-100). Komitet doradców naukowych przy Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF) zaproponował wartości progowe spadku markerów obrotu kostnego, pozwalające rozdzielić leczonych odpowiadających i nie odpowiadających na leczenie (101). Trwają badania, które pozwolą skorelować takie obserwowane w krótkim terminie zmiany aktywności metabolizmu kostnego z ryzykiem występowania złamań u kobiet z osteoporozą. Takie zależności obserwowano przy leczeniu raloksifenem (102) i rizedronianem (103). Niezależnie jednak od tego, czy do monitorowania stosujemy pomiary aktywności markerów obrotu kostnego, czy też zmiany gęstości kostnej, nie ma jednak pewności, że takie podejście spowoduje, że pacjent lepiej będzie się poddawał rygorom długotrwałego leczenia.

Perspektywy

Pomimo faktu, że aktualnie dysponujemy kilkoma możliwymi wyborami terapeutycznymi, o których wiemy, że zmniejszają ryzyko złamań, mechanizmy ich działania nie są do końca poznane. Większość terapii antyresorpcyjnych prowadzi do 2-10% wzrostu gęstości kostnej w kręgosłupie, jednak ryzyko wystąpienia złamania jest zmniejszane w znacznie większym stopniu (104). Ponadto należy pamiętać, że raloksifen i alendronian zwiększają masę kostną o odpowiednio 2-3% (34) i 8% (105), podczas gdy różnice we wpływie na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamania nie są duże. Wzrost gęstości kostnej wydaje się zależeć głównie od zwiększenia zawartości minerału w jednostce kości, jak to wykazano w mikroradiografii ilościowej, niż od wzrostu prawdziwej masy kostnej (106). Innym ważnym determinantem określającym ryzyko wystąpienia złamania jest poziom obrotu kostnego i w tym wypadku rolę grają inne mechanizmy, związane ze zmianami w strukturze i biologii kości, które mogą być różne w zależności od struktury i umiejscowienia kości (107). Stąd wynika konieczność dalszych badań, nad mechanizmami działania leków antyresorpcyjnych, które zwiększają odporność kości w niektórych, lecz nie we wszystkich lokalizacjach, gdyż mechanizmy te nadal nie zostały do końca wyjaśnione.

Ponieważ mechanizm działania PTH jest całkowicie różny od antyresorpcyjnego działania innych leków, terapia łączona może znaleźć zastosowanie u chorych z ciężką osteoporozą.

Na modelach zwierzęcych dowiedziono, że terapie antyresorpcyjne utrzymują masę, strukturę i wytrzymałość kostną po zaprzestaniu podawania PTH, a leki z tej grupy jak np.: bisfosfoniany, raloksifen czy HTZ mogą mieć taki sam efekt u ludzi. Terapia estrogenowa w połączeniu z PTH nie

wydaje się osłabiać anabolicznego działania PTH u kobiet w okresie pomenopauzalnym (108), nie ma jednak dowodu, że takie łączone leczenie może powodować lepszy przyrost masy kostnej niż podawanie samego PTH. Terapie łączące bisfosfoniary (alendronian (109,110) i rizedronian(111)) z HTZ (109,111) czy raloksifenem (110) powodują wystąpienie nieco większego przyrostu masy kostnej, niż obserwowany po stosowaniu jednego z tych leków. Nie ma jednak dowodów, aby taka łączona terapia zmniejszała w większym stopniu ryzyko wystąpienia złamania.

Wnioski

Niska świadomość choroby powoduje, że jedynie nieliczni chorzy ze złamaniami osteoporotycznymi są leczeni z powodu tej choroby i to pomimo posiadania arsenału skutecznych leków. Ta sytuacja wymaga zmiany, gdyż złamania takie są związane ze zwiększoną chorobowością i śmiertelnością.

Leczenie powinno obejmować kobiety po okresie menopauzy ze złamaniami kręgow, ze złamaniami pozakręgowymi w połączeniu z występowaniem niskiej masy kostnej, a także u takich kobiet, u których występuje osteoporoza rozpoznana na podstawie kryteriów WHO.

Leki, co do których istnieją najpewniejsze dowody kliniczne ich skuteczności w odniesieniu do zmniejszania ryzyka wystąpienia złamania kręgow, to: alendronian, rizedronian i raloksifen.

Podobnie istnieją mocne dowody kliniczne dowodzące skuteczności zapobiegania złamaniom pozakręgowym przy stosowaniu preparatów wapnia i witaminy D u pensjonariuszy domów pomocy, a alendronianu i rizedronianu w populacji. PTH, ze swoją zdolnością do zmniejszania częstości występowania złamań kręgowych i pozakręgowych, pozostanie interesującą alternatywą leczniczą w przypadkach ciężkiej osteoporozy, gdy tylko zostanie zarejestrowany.

Posiadamy także leki, które można zastosować w profilaktyce osteoporozy, a ich stosowanie winno być uzależnione od dokładnej analizy przypadku, w zależności od wieku, stopnia obniżenia masy kostnej i obecności innych czynników ryzyka. HTZ pozostaje pierwszym wyborem przy prewencji osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym z objawami wypadowymi, podczas gdy kobiety starsze mogą mieć wskazania do raloksifenu czy bisfosfoniarów w wypadku dużego zagrożenia złamaniami pozakręgowymi.

Tabele:
Zestawienie I

Skuteczność antyzłamaniowa najczęściej stosowanych terapii osteoporozy pomenopauzalnej wraz z działaniem dodatkowej suplementacji wapnia i witaminy D, lub też obu tych terapii, na podstawie kontrolowanych placebo, randomizowanych badań klinicznych		
Lek	Złamania kręgow	Złamania pozakręgowie (biodro)
Alendronian	+++	++
Kalcytonina donosowa	+	0
Etidronian	+	0
Fluorki	+/-	-
Hormonalna terapia zastępcza*	+	0
PTH	+++	++
Raloxifen	+++	0
Rizedronian	+++	++
Pochodne witaminy D	+/-	0
+++ mocne dowody, ++ dobre dowody + istnieją dowody +/- dowody za i przeciw, 0 bez efektu, - działanie niekorzystne, * dowody pochodzą głównie z badań obserwacyjnych		

Zestawienie II

Korzyści i ryzyka związane z długoterminową hormonalną terapią zastępczą u kobiet po menopauzie		
Poziom dowodu	Korzyści	Ryzyko
Mocny	Zmniejszenie objawów przekwitania Zapobieganie utracie masy kostnej	Krwawienia z dróg rodnych Tkliwość piersi Głęboka zakrzepica żylna i zatorowość płucna
Umiarkowany	Zapobieganie złamaniom	Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi po długotrwałym stosowaniu
Słaby	Pierwotna prewencja przewlekłych chorób układu krążenia, poprawa funkcji poznawczych i prewencja choroby Alzheimera	Nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia raka endometrium i raka jajników

	Badanie	Profil ryzyka Pacjentów przy włączeniu do badania	Sredni wiek (lat)	Liczba pacjentów zrandomizowanych	Częstość występowania złamań		Ryzyko względne (95% CI)
Złamania kręgow					Placebo	Lek	
Lek		Wysokie					
Alendronian 5-10 mg	FIT-1 ³⁷	Złamania kręgow	71	2027	15%	8%	0,53(0,41-0,68)
Kalcytonina 200 IU	PROOF ³⁸	Złamania kręgow	69	557	16%	11%	0,67(0,47-0,97)
RAlloxifen 60 mg	MORE-2 ³⁶	Złamania kręgow	68	1539	21%	15%	0,7(0,6-0,9)
Rizedronian 5 mg	VERT-US ³⁹	Złamania kręgow	69	1628	16%	11%	0,51(0,36-0,73)
Rizedronian 5 mg	VERT-MN ⁴⁰	Złamania kręgow	71	815	9%	18%	0,59(0,43-0,82)
rh 1-34 PTH 20ug	Neer et al ⁴¹	Złamania kręgow	69	892	14%*	5%*	0,35(0,22-0,55)
		Niskie					
Alendronian 5-10 mg	FIT-2 ⁴²	Bez złamań kręgow Podgrupa kobiet z T-score <-2,5	68	4432 1631	3% 4%^	2% 2%^	0,56(0,39-0,8) 0,5(0,31-0,82)^
Raloxifen 60 mg	MORE-1 ³⁶	Bez złamań kręgow	65	3012	5%	2%	0,5(0,4-0,8)
Złamania szyjki kości udowej							
Lek							
Rizedronian 2,5 i 5 mg	HIP ⁴³	70-80 lat z osteoporozą >80 lat z lub bez osteoporozy	74 83	5445 3886	3,2% 5,7%# 5,1%	1,9% 2,3%# 4,2%	0,6(0,4-0,9) 0,4(0,2-0,8)# 0,8(0,6-1,2)
Alendronian 5-10 mg	FIT-1 ³⁷	Złamania kręgow	71	2027	2,2%	1,1%	0,49(0,23-0,99)
Kalcytonina 200 IU	PROOF ³⁸	Złamania kręgow	69	557	1,8%	1,2%	0,5(0,2-1,6)
Rizedronian 5 mg	VERT-US ³⁹	Złamania kręgow	69	1628	1,8%	1,5%	nie określono
Rizedronian 5 mg	VERT-MN ⁴⁰	Złamania kręgow	71	815	2,7%	2,2%	nie określono
rh 1-34 PTH 20ug	Neer et al. ⁴¹	Złamania kręgow	69	892	0,74%*	0,037%*	nie określono
Raloxifen 60 i 120 mg	MORE ³⁶	Osteoporoza (T-score <-2,5) z lub bez złamań kręgow	67	7705	0,7%	0,8%	1,1(0,6-1,9)
Alendronian 5-10 mg	FIT-2 ⁴²	T-score<-2,5 T-score<-1,6	68	1631 4432	1,6% 0,8%	0,72% 0,62%	0,44(0,18-0,97) 0,79(0,43-1,44)
3 letnia częstość występowania uzyskano dzięki ekstrapolacji z trwającego 4,2 roku badania FIT i z trwającego 5 lat badania PROOF. * częstość występowania i ryzyko względne po 21 miesiącach, ^ w podgrupie kobiet z T-score <-2,5, # w podgrupie kobiet z uprzednio występującymi złamaniami kręgow							
Częstość występowania złamań kręgow i szyjki kości udowej w okresie 3 lat (% pacjentów) i ryzyko względne (RR 95% przedział ufności –CI) w podstawowych badaniach klinicznych przeprowadzonych z użyciem alendronianu, kalcytoniny donosowej, raloksyfenu, risedronianu i 1-34 rekombinowanego fragmentu ludzkiego PTH (rh 1-34 PTH) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej							

Literatura

- 1 Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; **323**: 878–83.
- 2 Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; **98**: 331–35.
- 3 Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; **11**: 1961–66.
- 4 Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1637–42.
- 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**: 1081–82.
- 6 Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992; **51**: 105–10.
- 7 Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. 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**: 670–76.
- 8 Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; **124**: 400–06.
- 9 Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; **2**: 1151–54.
- 10 The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; **276**: 1389–96.
- 11 Pors Nielsen S, Barenholdt O, Hermansen F, Munk-Jensen N. Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential oestrogen/progestin treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; **101**: 319–24.
- 12 Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; **67**: 18–24.
- 13 Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; **1**: 459–61.
- 14 Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1141–46.
- 15 Lindsay R, Hart DM, Fogelman I. Bone mass after withdrawal of oestrogen replacement. *Lancet* 1981; **1**: 729.
- 16 Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1169–74.
- 17 Maxim P, Ettinger B, Spitalny GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporos Int* 1995; **5**: 23–29.
- 18 Paganini-Hill A, Ross RK, Gerkins VR, Henderson BE, Arthur M, Mack TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981; **95**: 28–31.

- 19 Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; **117**: 1–9.
- 20 Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001; **2**: 7.
- 21 Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; **285**: 2891–97.
- 22 Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; **122**: 9–16.
- 23 Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet* 1997; **349**: 458–61.
- 24 Delmas PD. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; **7** (suppl 1): S3–7.
- 25 Bergkvist L, Persson I. Hormone replacement therapy and breast cancer: a review of current knowledge. *Drug Saf* 1996; **15**: 360–70.
- 26 Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1589–93.
- 27 Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; **335**: 453–61.
- 28 Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996; **348**: 983–87.
- 29 Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; **348**: 429–32.
- 30 Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; **326**: 852–56.
- 31 Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatrnell MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995; **99**: 636–41.
- 32 Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a doubleblind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; **15**: 955–62.
- 33 Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; **86**: 527–37.
- 34 Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1641–47.
- 35 Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; **279**: 1445–51.
- 36 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; **282**: 637–45.
- 37 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.
- 38 Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. 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.
- 2024 THE LANCET • Vol 359 • June 8, 2002 • www.thelancet.com
- 39 Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; **282**: 1344–52.
- 40 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; **11**: 83–91.
- 41 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1434–41.
- 42 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; **280**: 2077–82.
- 43 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**: 333–40.
- 44 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**: 2189–97.
- 45 Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; **65**: 125–34.
- 46 Barrett-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**: 847–57.
- 47 Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1207–13.
- 48 Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2419–22.
- 49 Berning B, Kuijk CV, Kuiper JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; **19**: 395–99.
- 50 Johannes EJ. Tibolone: vaginal bleeding and the specific endometrial response in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 1997; **11** (suppl 2): 25–30.
- 51 Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient, 4th edn. San Diego: Academic Press, 2000.
- 52 de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1016–21.
- 53 Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. 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.
- 54 Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; **323**: 73–79.
- 55 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.
- 56 Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 140–51.
- 57 Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss

- with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998; **338**: 485–92.
- 58 McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis: a doubleblind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 253–61.
- 59 Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4118–24.
- 60 Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebocontrolled, 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**: 461–68.
- 61 Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 3109–15.
- 62 Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; **12**: 1–12.
- 63 Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 396–402.
- 64 McCloskey E, Selby P, de Takats D, et al. Effects of clodronate on vertebral fracture risk in osteoporosis: a 1-year interim analysis. *Bone* 2001; **28**: 310–15.
- 65 Lufkin EG, Argueta R, Whitaker MD, et al. Pamidronate: an unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. *Osteoporos Int* 1994; **4**: 320–22.
- 66 Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 1595–99.
- 67 Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, et al. A double-blind, placebocontrolled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995; **98**: 452–58.
- 68 Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salcatonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *BMJ* 1989; **299**: 477–79.
- 69 Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; **305**: 556–61.
- 70 Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2001; **12**: 281–83.
- 71 Orimo H, Shiraki M, Hayashi T, Nakamura T. Reduced occurrence of vertebral crush fractures in senile osteoporosis treated with 1 alpha (OH)-vitamin D3. *Bone Miner* 1987; **3**: 47–52.
- 72 Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, et al. Effects of 1 alphahydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994; **54**: 370–76.
- 73 Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol: a randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 649–55.
- 74 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.
- 75 Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; **326**: 357–62.
- 76 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 FAVOS study. *Osteoporos Int* 1998; **8**: 4–12.
- 77 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**: 802–09.
- 78 Mamelle N, Meunier PJ, Dusan R, et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988; **2**: 361–65.
- 79 Feskonich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth S, Colditz G. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; **69**: 74–79.
- 80 Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; **91**: 1769–74.
- 81 Orimo H, Shiraki M. Clinical evaluation of menatetrenone in the treatment of involutional osteoporosis. IVth International Symposium on Osteoporosis 1993, Hong Kong: 148–49.
- 82 Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; **15**: 515–21.
- 83 Marie PJ, Hott M, Modrowski D, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993; **8**: 607–15.
- 84 Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomised placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 2060–66.
- 85 Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; **285**: 1482–88.
- 86 Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; **286**: 1946–49.
- 87 Anon. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994; **272**: 1942–48.
- 88 Anon. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; **285**: 785–95.
- 89 Marcus R. The mechanism of exercise effects on bone. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of bone biology. San Diego: Academic Press, 1996: 1435–45.
- 90 Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, OSTEOPOROSIS IV
THE LANCET • Vol 359 • June 8, 2002 • www.thelancet.com 2025
- Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle. *JAMA* 1990; **263**: 3029–34.
- 91 Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994; **33**: 821–27.
- 92 Taaffe DR, Duret C, Wheeler S, Marcus R. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**: 1208–14.
- 93 Lane JM, Girardi F, Parvataneni H, et al. Preliminary outcomes of the first 226 consecutive kyphoplasties for the fixation of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Osteoporos Int* 2000; **11**(suppl 2): S206.
- 94 Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993; **341**: 11–13.
- 95 Kannus P, Parkkari J, Niemi S, et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1506–13.
- 96 Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral

fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; **285**: 320–23.

97 Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *JAMA* 2000; **283**: 1318–21.

98 Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**: 1693–700.

99 Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biochemical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998; **22**: 559–64.

100 Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; **26**: 553–60.

101 Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; **11**(suppl 6): S2–17.

102 Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, Mitlak B, Delmas PD, Christiansen C. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; **12**: 922–30.

103 Eastell R, Barton I, Hannon R, et al. Antifracture efficacy of risedronate: prediction by change in bone resorption markers. *J Bone Miner Res* 2000; **16**: S163.

104 Riggs BL, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996; **18** (suppl 3): 197S–201S.

105 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.

106 Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; **27**: 687–94.

107 Delmas PD. How does antiresorptive therapy decrease the risk of fracture in women with osteoporosis? *Bone* 2000; **27**: 1–3.

108 Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; **350**: 550–55.

109 Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 720–26.

110 Johnell O, Scheek WH, Lu Y, Reginster J-Y, Need AG, Seeman E. 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.

111 Harris S, Eriksen EF, Davidson M, et al. Effects of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **86**: 1890–97.