

OSTEOPOROZA IN HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE

OSTEOPOROSIS AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY

Tomaž Kocjan,^{1,2} Damir Franič^{1,3}

¹ Slovensko menopavzno društvo, Šlajmerjeva 3, 1000 Ljubljana

² Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Zasebna ginekološko porodniška ordinacija, Celjska cesta 10, 3250 Rogaška Slatina

Izvleček

Izhodišča Osteoporoza prizadene skoraj vsako drugo žensko po menopavzi. Osteoporozni zlomi vretenc in kolka so pomemben vzrok invalidnosti in smrti, zato jih skušamo preprečiti z antiosteoporoznimi zdravili.

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je bilo dolgo časa ključno za preprečevanje in zdravljenje osteoporoze, čeprav je šele z objavo prelomne raziskave Women's Health Initiative leta 2002 dobilo trdne dokaze o ugodnih učinkih na kostno maso in preprečevanje zlomov. Paradokсно je ista raziskava zaradi podatkov o škodljivosti HNZ na srčno-žilni sistem uporabo teh zdravil močno omejila. Novi podatki kažejo, da je HNZ varno za mlajše ženske neposredno po menopavzi, zato ga takrat lahko predpišemo za blaženje vazomotornih simptomov. Hkrati HNZ koristi tudi kostem. Za starejše ženske in dolgotrajno zdravljenje HNZ večinoma ne pride v poštev.

Zaključki Ker večino osteoporoznih zlomov utrpijo starejše ženske, HNZ prepušča osrednjo vlogo v preprečevanju in zdravljenju osteoporoze drugim zdravilom, predvsem bisfosfonatom in stroncijevemu ranelatu.

Ključne besede bisfosfonati; estrogen; kalcij in vitamin D; menopavza; osteoporozni zlom

Abstract

Background Osteoporosis affects almost every other woman after menopause. Fractures due to osteoporosis are a significant cause of disability and death, therefore we try to prevent them with antiosteoporotic medications.

Hormone replacement therapy (HRT) had been a mainstay of osteoporosis prevention and treatment for a long time, although only with the publication of the breakthrough Women's Health Initiative study in 2002 we got consistent data about beneficial effects of HRT on bone mass and fracture prevention. Paradoxically, the same study provided also data on harmful cardiovascular effects of HRT and considerably limited its use in the field. However, more recent data showed that HRT is safe for younger women immediately after menopause, so it could be easily prescribed for vasomotor symptoms relief. At the same time, HRT is beneficial for bones, as well. On the other hand, HRT is mainly not suitable for older women and long-term treatment.

Conclusions As older women are those who sustain the majority of osteoporotic fractures, HRT is leaving its main role in osteoporosis prevention and treatment to other drugs, first of all to bisphosphonates and strontium ranelate.

Key words bisphosphonates; calcium in vitamin D; estrogen; menopause; osteoporotic fractures

Uvod

Osteoporoza je sistemska skeletna bolezen, za katero sta značilni nizka mineralna kostna gostota (MKG) in porušena mikroarhitektura kostnih trabekul, kar vo-

di v povečano lomljivost kosti. Pri bolnikih z osteoporoza zlomi zato nastajajo že zaradi delovanja sile, ki je enaka ali manjša padcu iz stojne višine.¹

Ker je pomanjkanje estrogenov po menopavzi povezano s povečano kostno razgradnjo in hitro izgubo MKG, je večina bolnikov z osteoporozo pomenopavznih žensk. Tveganje 50-letne ženske, da bo do konca življenja utrpela osteoporozni zlom, je skoraj 45 %, medtem ko ima 50-letni moški za tak dogodek le 20 % možnosti.² Osteoporozo je vzrok za kar 90 % zlomov vretenc in kolka pri starejših ženskah.³ Ti najpogostejši in najpomembnejši osteoporozni zlomi močno poslabšajo kakovost življenja bolnic, povečajo njihovo smrtnost in vodijo do ogromnih stroškov.¹

Zdravljenje osteoporoze zato ne pomeni nič drugega kot preprečevanje osteoporoznih zlomov. Glede na etiopatogenezo bolezni ni presenetljivo, da so že leta 1940 pomenopavzne ženske z osteoporozo poskusili zdraviti z nadomeščanjem estrogenov,⁴ kar danes imenujemo hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Zaradi ugodnih učinkov HNZ na kosti, predvsem pa zaradi domnevne koristi za srčno-žilni sistem,⁵ je imelo HNZ dolgo časa pomembno vlogo v primarni in sekundarni preventivi kroničnih bolezni, vključno z osteoporozo.⁶ Enakovredno z ostalimi zdravili je bilo vključeno tudi v Slovenske smernice za preprečevanje in zdravljenje pomenopavzne osteoporoze.⁷

Stališče do HNZ se je močno spremenilo leta 2002 po objavi prvih rezultatov predčasno prekinjene, velike, randomizirane, s placebom kontrolirane raziskave (RCT) Women's Health Initiative (WHI).⁸ Od takrat dalje velja, da HNZ lahko uporabljamo le za blaženje menopavznih simptomov v najnižjem še učinkovitem odmerku, kar najkrajši možni čas, ne pa za preventivo kroničnih bolezni.⁹ V skladu s tem smo zaostriili tudi naše smernice.^{10,11} Predpisovanje HNZ je znatno upadlo po vsej Evropi, povečala pa se je raba drugih zdravil za osteoporozo.¹²

Ker se je v zadnjih letih na podlagi dodatnih analiz podatkov iz WHI¹³ in drugih raziskav¹⁴ izkazalo, da ima HNZ pri ženskah, ki so manj kot deset let po menopavzi in so mlajše od 60 let, pravzaprav ugodne učinke na srčnožilno tveganje in umrljivost,¹⁵ je prav, da ponovno pretehtamo mesto HNZ v preprečevanju in zdravljenju pomenopavzne osteoporoze, na kratko pa bomo omenili tudi ostale terapevtske možnosti.

Učinki estrogenov na kost

Po nastopu menopavze lahko HNZ s standardnimi odmerki estrogenov uporabimo za vzdrževanje normalne MKG in tako preprečimo razvoj osteoporoze ali pa za zdravljenje že razvite bolezni, ko želimo vplivati na tveganje za zlom.

Preprečevanje osteoporoze

Glede na metaanalizo 57 manjših RCT, ki so pri pomenopavznih ženskah primerjale učinek HNZ in placeba na MKG, vsaj dvoletno HNZ nedvomno poveča vrednosti MKG za povprečno 7 % na ledveni hrbtenci in 4 % na kolku¹⁶ (stopnja soglasja 1a). S tem v skladu so tudi rezultati dveh večjih RCT, in sicer raziskave Postmenopausal Estrogen/progestin Interventional Trial (PEPI)¹⁷ ter že omenjene WHI.¹⁸

Tveganje za zlom

Do nedavnega so bili podatki o učinkih HNZ na zmanjšanje tveganja za osteoporozne zlome v primerjavi z ostalimi zdravili za osteoporozo precej omejeni. Temeljili so zlasti na izsledkih dveh metaanaliz več manjših RCT, ki sta poročali o ugodnih učinkih HNZ na zlome vretenc¹⁹ in nevretenčne zlome.²⁰

S tem v skladu so bili tudi rezultati dveh velikih observacijskih študij. Raziskavi The National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) na več kot 200.000 pomenopavznih ženskah²¹ in The Million Women Study na skoraj 140.000 pomenopavznih ženskah²² sta namreč potrdili, da je trenutno HNZ povezano z značilno manjšim tveganjem za nov osteoporozni zlom.

Šele WHI je dokončno potrdila, da jemanje kombiniranega HNZ (konjugirani konjski estrogen (CEE) 0,625 mg in medroksiprogesteron acetat (MPA) 2,5 mg) zmanjša tveganje za osteoporozni zlom kolka (za 34 %), kot tudi tveganje za druge nevretenčne zlome (za 23 %) in zlome vretenc (za 34 %)¹⁸ (stopnja soglasja 1b). Podobno zmanjšanje tveganja za zlom kolka in vretenc za 39 % so dokazali v primerjavi s placebom tudi pri histerektomiranih ženskah, ki so jemale le CEE.²³ Posebej velja opozoriti, da pomenopavzne ženske, ki so bile vključene v WHI, niso bile izbrane na podlagi nizke MKG ali drugega dejavnika tveganja za osteoporozne zlome, kot je bilo pri vseh drugih raziskavah, pri katerih so preučevali učinek zdravil na osteoporozne zlome.²⁴⁻³⁶

Čeprav je WHI preučevala le eno vrsto HNZ (CEE z ali brez MPA), lahko na podlagi rezultatov observacijske študije The Million Women Study domnevamo, da imajo različne oblike HNZ (npr. čisti CEE oz. čisti estradiol ali pa v kombinaciji z MPA oziroma z noretisteronom ali levo/norgestrelom), ki jih dajemo na različne načine (oralno ali v obliži in ciklično ali kontinuirano) na preprečevanje zlomov enako dobre učinkovitosti²² (stopnja soglasja 2b). S tem v skladu so tudi izsledki multicentrične študije Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST) na 664 ženskah s predhodno možgansko kapjo, zdravljenih z 1 mg estradiola ali placebom, ki so potrdili enako kot WHI ugoden učinek HNZ na zmanjšanje tveganja za zlom kolka za 40 %.³⁷

Prenehanje zdravljenja

Ko s HNZ prenehamo, prične MKG upadati. Po nekaterih podatkih se to zgodi s hitrostjo 2,5 % in več letno, enako kot v prvih letih po menopavzi,^{38,39} po drugih pa hitrost zniževanja MKG znaša do 1 % letno kot pri enako starih pomenopavznih ženskah, ki niso nikdar jemale HNZ.⁴⁰

Tudi zmanjšanje tveganja za zlome zaradi HNZ po prenehanju zdravljenja izgine. V študiji The Million Women Study se je to zgodilo že v dobrem letu po ukinitvi HNZ,⁴¹ pri bolnicah na kombiniranem HNZ, ki so bile vključene v WHI, pa po slabih dveh letih in pol.⁴² V veliki severnoameriški raziskavi NORA so imele ženske, ki so prenehale s HNZ v zadnjih petih letih, vsaj tako veliko tveganje za zlom kolka kot ženske, ki HNZ niso nikdar jemale⁴³ (stopnja soglasja 2b). Kljub redkim nasprotnim podatkom, da dvo- do triletno HNZ v zgodnji menopavzi pomeni višjo MKG in manjše

tveganje za vse osteoporozne zlome še vrsto let po prenehanju zdravljenja,⁴⁴ zaenkrat torej velja, da HNZ nima dolgoročnih učinkov na kost.

Učinek estrogenov na kosti bi bil največji, če bi s HNZ pričeli kmalu po nastopu menopavze in bi s terapijo trajno nadaljevali.⁴⁵ Ker je trajanje HNZ omejeno na nekaj let,⁹ tveganje za osteoporozne zlome pa se s starostjo povečuje, tako da je npr. povprečna starost bolnic pri zlomu kolka 79 let,¹ bi morali torej za dober terapevtski učinek pričeti s HNZ v višji starosti,⁴⁶ kar pa verjetno prinaša več škode kot koristi.⁸

Nizki odmerki estrogenov

Dolgo je veljalo, da le standardni odmerek 0,625 mg konjugiranega estrogena ali 1 mg estradiola lahko prepreči izgubo kostne mase. Ker imajo pomenopavzne ženske sicer nizkimi, a merljivimi serumskimi koncentracijami estradiola višjo MKG kot tiste z nemerljivimi koncentracijami,⁴⁷ so v več raziskavah preizkusili tudi učinke nižjih odmerkov estrogenov na kosti.

Primerjava 0,3 mg in 0,45 mg konjugiranega estrogena s standardnim odmerkom 0,625 mg z ali brez dodatka progestagena in placebom v skupini več kot 800 zdravih pomenopavznih žensk je dokazala porast MKG v vseh aktivno zdravljenih skupinah, in sicer sorazmerno z višino odmerka⁴⁸ (stopnja soglasja 1b). V drugi raziskavi na 128 pomenopavznih ženskah z nizko MKG je zdravljenje z 0,3 mg konjugiranega estrogena povzročilo podoben prirast MKG,⁴⁹ kot standardni odmerek.¹⁷ Tudi nizki odmerki estradiola v obliži verjetno učinkovito preprečujejo izgubo MKG, vključno z ultranizkim pripravkom, ki vsebuje le 0,014 mg estradiola.⁵⁰

Večina izsledkov raziskav torej govori v prid ugodnim učinkom nizkodoznega HNZ na MKG, vendar se moramo zavedati, da podatkov o preprečevanju zlomov s takšnimi pripravki še nimamo.⁵¹

Zgodnja menopavza in prezgodnja odpoved jajčnikov

Gre za povsem drugačno skupino žensk od večine, ki doživi menopavzo pri tipični starosti 51 let. Imajo namreč nižje tveganje za raka dojke, toda zgodnejši pojav osteoporozne in srčnožilnih bolezni. Čeprav podatkov raziskav pri tej populaciji nimamo dovolj, lahko domnevamo, da je vloga HNZ zaščitna, saj so načelno tveganja manjša in koristi večje kot pri starejših ženskah, ki pričnejo s HNZ po 50. letu⁵² (stopnja soglasja 4).

Učinki progestagenov na kost

Progesteron pri ženskah s pomanjkanjem estrogenov sicer zavre kostno razgradnjo in ugodno vpliva na MKG,⁵³ vendar so njegovi učinki v primerjavi z estrogeni skromni. Kombinirano HNZ, ki je vsebovalo tudi medroksiprogesteron ali mikronizirani progesteron, ni imelo dodatnih ugodnih učinkov na MKG, v primerjavi s čistimi estrogeni.¹⁷ Nasprotno velja za kombinacijo z noretisteronom⁵⁴ in levonorgestre-

lom,⁵⁵ kar je verjetno povezano z rahlo androgenim delovanjem teh progestagenov.

Drugi farmakološki ukrepi

Poleg HNZ imamo na voljo več drugih zdravil, ki prav tako zavirajo kostno razgradnjo, pa tudi zdravila, s katerimi lahko spodbudimo gradnjo kosti. Potrebno je vedeti, da vsako bolnico z osteoporozo zdravimo stopenjsko. Najprej skušamo vplivati na njen življenjski slog in ji zagotoviti dovolj kalcija in vitamina D. Šele nato pridejo na vrsto zdravila za zdravljenje osteoporoz v ožjem smislu.

Kalcij in vitamin D

Pomen vitamina D in kalcija za normalno kostno presnovo je že dolgo znan,⁵⁶ zato so vse bolnice v okviru velikih RCT s področja pomenopavzne osteoporozne, prejemale tudi dodatek vitamina D in kalcija.⁵⁷ Slovenske smernice vključujejo dodatek vitamina D in kalcija kot obvezno komponento pri zdravljenju osteoporozne.^{7,11} V prvih treh tednih zapolnimo zalogo s holekalciferolom (vitamin D3) 2000 E (50 µg) dnevno ali 14.000 E tedensko (Plivit D3 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic 1 x tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1000 E dnevno ali 5600–7000 E tedensko. Bolnicam z osteoporozo priporočamo tudi 1000–1200 mg kalcija dnevno v hrani ali obliki nadomestkov.¹

Bisfosfonati

So zdravila prve izbire za zdravljenje pomenopavzne osteoporozne.¹¹ Delujejo izključno na kosti kot močni zaviralci kostne razgradnje.⁵⁸ Največ uporabljamo alendronat in risedronat v obliki enkrat tedenske tablete, ki jo je potrebno vzeti na tešče v pokončnem položaju s kozarcem vode, da se izognemo stranskim učinkom v zgornji prebavni cevi. Alendronat pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca ali brez njega zmanjša tveganje za nov zlom vretenca in nevretenčni zlom, vključno z zlomom kolka, približno za polovico^{24,25} (stopnja soglasja 1b). Zelo podobne učinke ima risedronat^{26–28} (stopnja soglasja 1b). Ibandronat v obliki enkrat mesečne tablete ali injekcije na vsake tri mesece zmanjša pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca tveganje za nov zlom vretenca za 50 do 60 %. Učinek ibandronata na nevretenčne zlome so dokazali le pri bolj ogroženih bolnicah (T-vrednost na vratu kolka ≤ 3 SD) s post-hoc analizo.²⁹ Zoledronska kislina v obliki kratke infuzije enkrat letno je pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjšala tveganje za zlome vretenc, kolka in druge nevretenčne zlome,³⁰ po zlomu kolka pa tudi smrtnost³¹ (stopnja soglasja 1b).

Raloksifen

Spada med selektivne modulatorje estrogenskih receptorjev, ki glede na tarčno tkivo delujejo kot njihovi agonisti ali antagonisti. Pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo razpolovi tveganje za zlome vretenc, nima pa učinka na druge zlome³² (stopnja so-

glasja 1b), zato je za starejše bolnice nad 65 let, ki so ogrožene za zlom kolka, manj primeren.¹¹ Raloksifen zmanjša incidenco invazivnega raka dojke za 60 do 70 %.^{59, 60} Poveča tveganje za tromboembolične dogodke,⁶¹ medtem ko na incidenco koronarne srčne bolezni in možganske kapi ne vpliva.⁶²

Kalcitonin

Deluje kot zelo šibek zaviralec kostne razgradnje, ki pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo le za tretjino zmanjša tveganje za zlome vretenc, ne vpliva pa na druge zlome,³³ zato ga danes predpišemo le še izjemoma.¹¹

Stroncijev ranelat

Stroncijev ranelat je novo, inovativno zdravilo za zdravljenje osteoporozo, ki stimulira tvorbo nove kosti, hkrati pa zavira kostno razgradnjo.⁶³ Za razliko od bisfosfonatov ne povzroča težav v zgornjih prebavilih. Pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjša tveganje za nov zlom vretenca³⁴ in kolka³⁵ (stopnja soglasja 1b), zato velja za zdravilo prve izbire. Zaradi nekoliko višje cene lahko predpišemo stroncijev ranelat le bolnicam, pri katerih so bisfosfonati neučinkoviti ali povzročajo stranske učinke.¹¹

Teriparatid

Gre za humani rekombinantni parathormon, ki v obliki podkožnih injekcij spodbuja tvorbo nove, kakovostne kosti.⁶⁴ Na ta način pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo za dobro polovico zniža tveganje za vretenčne in nevretenčne zlome³⁶ (stopnja soglasja 1b). Zaradi visoke cene ga po individualni obravnavi na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni UKC Ljubljana predpišemo le bolnicam, ki utrpijo nov zlom vretenca ali kolka kljub ustreznemu zdravljenju z ostalimi zdravili za osteoporozo.¹¹

Zaključki

HNZ pri pomenopavznih ženskah ohranja MKG in preprečuje razvoj osteoporozo (stopnja soglasja 1a). Enako učinkoviti so nizki in ultranizki odmerki HNZ (stopnja soglasja 1b). Standardni odmerki HNZ pomembno zmanjšujejo tudi tveganje za vse vrste najpomembnejših osteoporoznih zlomov, ne glede na MKG ali druge dejavnike tveganja (stopnja soglasja 1b). Po prenehanju zdravljenja vsi ti ugodni učinki v nekaj letih popolnoma izzvenijo (stopnja soglasja 2b). Pri odločitvi za HNZ je ključna individualna presoja o koristih in tveganju za vsako bolnico posebej. Mlajšim ženskam neposredno po menopavzi, ki imajo vazomotorne simptome, lahko predpišemo kratkotrajno, nekajletno HNZ, ki v tem času dobro služi tudi za preprečevanje ali zdravljenje morebitne osteoporozo z zlomi ali brez. Verjetno se je smiselno odločiti za HNZ tudi pri mlajših bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in visokim tveganjem za zlom, ki so brez simptomov (stopnja soglasja 4). Pri bolnicah z osteoporozo, ki so starejše od 60 let in utrpijo večino po-

membnih osteoporoznih zlomov vretenc in kolka, HNZ prinaša več tveganja, kot koristi (stopnja soglasja 1b), zato večinoma ne pride več v poštev, saj je na voljo dovolj varnejših alternativ (stopnja soglasja 4). Dolgotrajno HNZ je metoda druge izbire le za redke pomenopavzne ženske z osteoporozo, ne glede na vazomotorne simptome, za katere druga zdravila niso primerna ali pa povzročajo stranske učinke (stopnja soglasja 4). To ne velja za ženske z zgodnjo menopavzo, za katere ostaja dolgotrajno HNZ zdravljenje prve izbire za preprečevanje osteoporozo (stopnja soglasja 4).

Po ukinitvi HNZ je potrebno za nadaljevanje preprečevanja ali zdravljenja osteoporozo uporabiti druga razpoložljiva zdravila po slovenskih smernicah.

Komentar

Glede na hierarhijo dokazov ugotavljamo, da imajo sorazmerno visoko stopnjo soglasja (1b) raziskave, ki pričajo o učinkovitosti HNZ za zdravljenje osteoporozo. Ker večino osteoporoznih zlomov utrpijo starejše bolnice, za katere obstaja enako visoka stopnja soglasja (1b) o tem, da zanje uvedba HNZ glede na razmerje koristi in tveganja ni primerna, lahko zaključimo, da za zdravljenje glavnine bolnic z osteoporozo pridejo v poštev druga zdravila in ne HNZ. V mislih imamo predvsem bisfosfonate in stroncijev ranelat s prav tako dobrimi dokazi o učinkovitem preprečevanju zlomov (1b).

Literatura

1. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399–428.
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos Int* 2000; 11 (8): 669–74.
3. Melton LJ 3rd, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH 3d, Einhorn TA, et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 16–23.
4. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Post-menopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940; 55: 298–305.
5. Herrington DM, Klein KP. Randomized clinical trials of hormone replacement therapy for treatment or prevention of cardiovascular disease: A review of the findings. *Atherosclerosis* 2003; 166: 203–12.
6. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016–37.
7. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporozo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 571–3.
8. 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.
9. Grady D, Barrett-Connor E. Postmenopausal hormone therapy. *BMJ* 2007; 28: 334: 860–1.
10. Kocjan T, Kocijančič A. Vloga nadomestnega hormonskega zdravljenja pri preprečevanju in zdravljenju osteoporozo. *Zdrav Vestn* 2003; 72: 387–8.
11. Preželj J, Kocjan T, Gantar-Rott U, Pfeifer M. Dopolnilo k smernicam za odkrivanje in zdravljenje osteoporozo. Dostopno na: <http://www.endodiab.org/vpogled>: 14. 7. 2008

12. Huot L, Couris CM, Tainturier V, Jaglal S, Colin C, Schott AM. Trends in HRT and anti-osteoporosis medication prescribing in a European population after the WHI study. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1047-54.
13. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 4; 297: 1465-77.
14. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health*. 2006; 15: 35-44.
15. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 791-804.
16. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. In: Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-39.
17. 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.
18. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
19. 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.
20. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
21. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001; 286: 2815-22.
22. Banks E, Beral V, Reeves G, Balkwill A, Barnes I, Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 291: 2212-20.
23. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
24. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
25. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
26. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
27. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
28. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
29. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
30. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
31. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al; for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-809.
32. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
33. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
34. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. Strontium ranelate and the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
35. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
36. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, 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.
37. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345: 1243-9.
38. Lindsay R, Hart DM, MacLean A, Clark AC, Kraszewski A, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978; 1: 1325-7.
39. Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. *Bone* 2003; 33: 159-66.
40. Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E; PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 665-72.
41. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
42. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beresford SA, Brzycki R, et al; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299: 1036-45.
43. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES. Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 440-6.
44. Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728-35.
45. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: 543-7.
46. Grady D, Cummings S. Postmenopausal hormone replacement therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2909-10.

47. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2239-43.
48. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.
49. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. 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.
50. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 443-51.
51. Sivanandy MS, Masimasi N, Thacker HL. Newer hormonal therapies: lower doses; oral, transdermal, and vaginal formulations. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: 369-75.
52. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement. *Menopause* 2008; 15: 584-603.
53. Horowitz M, Wishart J, Need AG, Morris H, Philcox J, Nordin BE. Treatment of postmenopausal hyperparathyroidism with norethindrone. Effects on biochemistry and forearm mineral density. *Arch Intern Med* 1987; 147: 681-5.
54. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. *Menopause* 2005; 12: 741-8.
55. Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C; International Menopause Society Expert Workshop. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005; 8: 99-109.
56. Bassett CF, Harris LE, Wilke CF. Effect of various levels of calcium, phosphorus and vitamin D intake on bone growth. *J Nutr* 1951; 44: 433-42.
57. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
58. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 209-57.
59. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-97.
60. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, et al; CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-61.
61. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, et al; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 837-44.
62. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
63. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calc Tissue Int* 2001; 69: 121-9.
64. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-41.

Prispelo 2008-09-09, sprejeto 2008-10-14