

Marek Kaleta, Tadeusz Szymon Gaździk, Sławomir Wroński*Katedra i Oddział Kliniczny Ortopedii Śląskiej Akademii Medycznej, Katowice*

Aktualne sposoby monitorowania leczenia osteoporozy – przyrost masy kostnej czy redukcja ryzyka złamania?

Current methods for monitoring the treatment of osteoporosis: increased bone mineral density or reduced fracture risk?

Słowa kluczowe: badanie DEXA, złamanie kręgu, złamanie bliższej nasady kości udowej, starzenie się, farmakologiczne leczenie osteoporozy

Key words: DEXA, vertebral fractures, hip fractures, aging, pharmacological treatment of osteoporosis

SUMMARY

Bone fractures are the most serious complication of osteoporosis. Fractures occurring in vertebrae or the proximal epiphysis of the femur directly increase the risk of mortality. As a result of the aging of our society and the prolonged average life expectancy, it is becoming increasingly important to develop diagnostic methods that will enable the early and accurate diagnosis of osteoporosis, and testing methods to measure the factors that are decisive for the mechanical endurance of bones. The most important diagnostic test, despite certain defects and the danger of a false result, is still the densitometric measurement of bone tissue using the DEXA method. By contrast, the monitoring of treatment based on the testing of bone tissue density remains a dubious method. The new definition of osteoporosis introduced in 2001 has concentrated our attention on reducing the risk of fracture. Thanks to large, randomized epidemiological studies, we can identify those drugs which reduce the risk of first and subsequent osteoporotic bone fractures. Alendronian, rizedronian, and parathormon have been demonstrated to have effects that reduce the risk of fractures, both in vertebrae and in the proximal epiphysis of the femur. The overarching goal of our treatment is still avoiding osteoporotic fractures, and not merely trying to improve the results of densitometric tests.

STRESZCZENIE

Złamania kości są najpoważniejszym powikłaniem osteoporozy. Złamania kręgów oraz bliższej nasady kości udowej wpływają bezpośrednio na wzrost ryzyka śmiertelności. W związku ze starzeniem się społeczeństw oraz wydłużającą się średnią długością życia, coraz większego znaczenia nabierają badania diagnostyczne umożliwiające rozpoznanie osteoporozy oraz badania pozwalające ocenić czynniki decydujące o wytrzymałości mechanicznej kości. Najważniejszym badaniem diagnostycznym, pomimo pewnych wad i niebezpieczeństw zafalszowania wyniku, pozostaje pomiar densytometryczny tkanki kostnej metodą DEXA. Natomiast monitorowanie leczenia w oparciu o badania gęstości tkanki kostnej pozostaje metodą dosyć wątpliwą. Wprowadzona w 2001 roku nowa definicja osteoporozy koncentruje naszą uwagę na zmniejszeniu ryzyka złamania. Dzięki dużym randomizowanym badaniom epidemiologicznym możemy zidentyfikować leki, które zmniejszają ryzyko pierwszego i każdego kolejnego złamania osteoporotycznego. Udowodnione działanie redukujące ryzyko złamania zarówno kręgów, jak i bliższej nasady kości udowej posiadają obecnie: alendronian, rizedronian oraz parathormon. Nadrzędnym celem naszego leczenia pozostaje uniknięcie złamania osteoporotycznego, a nie wyłącznie dążenie do poprawy wyników badań densytometrycznych.

WSTĘP

Definicja osteoporozy przyjęta przez Światową Organizację Zdrowia w 1994 roku, przywiązywała uwagę do niskiej masy kości, upośledzonej mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji – zwiększonej jej łamliwości i podatności na złamania [1]. Badania naukowe oraz obserwacje kliniczne ostatnich lat podważyły stanowczość tak definiowanej osteoporozy, w której cały ciężar diagnostyczny i terapeutyczny ukierunkowany był na masę kostną. Nie udało się niestety, udowodnić prostego związku pomiędzy ilościowymi wartościami gęstości mineralnej kości, jej przyrostami lub spadkami a występowaniem złamań.

Zmusiło to organizacje międzynarodowe, na czele ze Światową Organizacją Zdrowia i Międzynarodową Fundacją Osteoporozy oraz liczne rzesze badaczy i klinicystów do zmiany tak pojmowanej definicji osteoporozy. Według obowiązujących aktualnie ustaleń – osteoporoza jest chorobą tkanki kostnej, charakteryzującą się zaburzeniem wytrzymałości mechanicznej kości, co pociąga za sobą zwiększone ryzyko złamania [2].

OMÓWIENIE ORAZ PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

Typowe lokalizacje złamań osteoporotycznych to najczęściej: bliższa nasada kości udowej (bnku), trzony kręgowe oraz dalsza nasada kości promieniowej. Rzadziej występują złamania: bliższej nasady kości ramiennej, kości miednicy, bliższej nasady kości piszczelowej i kości stóp.

Szacuje się, że w najbliższych latach liczba złamań bnku na świecie będzie narastać do poziomu 2,6 – 16 milionów złamań rocznie i taki poziom osiągnie przed rokiem 2025 [3]. Zwraca się przy tym uwagę na fakt, że częstość złamań bnku narasta szybciej, niż wynikałoby to wyłącznie ze starzenia się społeczeństw, co wskazuje na obecność dodatkowych czynników modyfikujących, zwanych często czynnikami ryzyka [4]. Następstwa złamań bnku są bardzo poważne – około 20% chorych umiera w ciągu roku od złamania, tylko 15% może chodzić bez pomocy, a 10% może samodzielnie pokonywać schody [5]. Wykazano zarazem, aż 7-9 krotny wzrost ryzyka śmiertelności, zarówno po złamaniu szyjki kości udowej, jak i po złamaniu trzonów kręgowych. Można, w związku z tym zaliczyć osteoporozę do chorób śmiertelnych [6,7].

Czynniki decydujące o wytrzymałości mechanicznej kości, a więc mające wpływ na wystąpienie

złamania, możemy podzielić na ilościowe i jakościowe. Do pierwszych zaliczamy: masę kości, gęstość mineralną kości oraz wielkość makroskopową. Natomiast składniki jakościowe to: mikroarchitektura kości, obrót kostny (resorpcja i kościotworzenie) oraz inne własności tkanki kostnej, takie jak jej mineralizacja, mikrouszkodzenia beleczek kostnych oraz ilość i jakość połączeń włókien kolagenowych.

Do niedawna uwaga lekarzy, zajmujących się diagnostyką i leczeniem osteoporozy, koncentrowała się głównie na ilościowej, densytometrycznej ocenie tkanki kostnej. Wydawało się, że dzięki tym badaniom będziemy mogli zarówno rozpoznawać osteoporozę, jak również monitorować jej leczenie. Okazało się, że powtarzalność badań densytometrycznych, mimo ogromnego postępu technicznego ostatnich lat, jest jednak zbyt niska, aby dzięki nim można było wiarygodnie oceniać dynamiczne zmiany mineralizacyjne tkanki kostnej. Ponadto wyniki badań densytometrycznych mogą być zafałszowane licznymi błędami [8,9]. Można je podzielić na następujące grupy:

- błędy ze strony badanego obiektu (zmiany zwyrodnieniowe, zwapnienia pozaszkieletowe, blizny pozłamaniowe, obecność metalu lub innych ciał obcych, błędy wynikające z pozycjonowania danego odcinka szkieletu itp.),
- błędy powstające w czasie wykonywania analizy,
- błędy kalibracji aparaturowej,
- błędy programu komputerowego.

Zsumowanie się błędów badania, analizy oraz zmian w obiekcie badanym może zmniejszyć dokładność oraz powtarzalność badań nawet o kilkadziesiąt procent! Największym błędem obciążone jest badanie kręgosłupa, w związku z czym ocena densytometryczna tego odcinka szkieletu powinna zawsze zostać uzupełniona badaniem RTG w projekcjach a-p i bocznej.

Badania własne nad powtarzalnością krótkoterminową pomiarów DEXA wskazują, że odbiega ona od wartości podawanych przez producenta aparatury. Uzyskane przez nas wyniki powtarzalności krótkoterminowej to: 1,75% CV dla obszaru szyjkowego (ang. Neck) oraz 3,82% CV dla pola pomiarowego trójkąta Warda (ang. Ward). Aby zmiany gęstości kości były istotne statystycznie, wartości uzyskane w dwóch kolejnych pomiarach musiałyby wzrosnąć lub obniżyć się o co najmniej 4,85% dla obszaru szyjkowego i 10,6% dla trójkąta Warda. Niestety, w praktyce bardzo rzadko spotykamy się z tak dużymi zmianami procentowymi. Opierając się na powyższych obserwacjach, uważamy, że pomiary DEXA należy powtarzać nie częściej niż co 2 lata.

Mimo takich niedoskonałości metoda DEXA jest

obecnie najszerzej stosowanym sposobem pomiaru gęstości tkanki kostnej i identyfikacji osób z obniżoną masą kostną. Dużą siłą diagnostyczną, poza wynikiem badania densytometrycznego, ma stwierdzenie wcześniej przebytego złamania w wywiadzie i/lub rozpoznanie złamania na zdjęciach rentgenowskich. Należy pamiętać, że złamania kręgow mogą czasem przebiegać niemal bezobjawowo, stąd ujemny wywiad uzyskany od chorego, który nie jest świadomy faktu zaistnienia złamania. Najłatwiej je rozpoznać na zdjęciach bocznych odcinka piersiowego i lędźwiowego kręgosłupa i w związku z tym takich badań nie powinniśmy nigdy zaniedbywać. Złamania w pozostałych lokalizacjach przebiegają z typowymi objawami klinicznymi i wiążą się z wizytą chorego w Oddziale Pomocy Doraźnej (złamanie kości promieniowej, ramiennej i inne) lub z hospitalizacją (złamania boku). W takich sytuacjach rozpoznanie jest jednoznaczne.

Uwzględniając obecnie i poprzednio obowiązującą definicję, rozpoznanie osteoporozy (po uwzględnieniu diagnostyki różnicowej) możemy postawić, gdy:

- na podstawie wywiadu lub badań dodatkowych (RTG, TK) stwierdzamy złamanie kręgowe lub pozakręgowe, które spowodowane zostały urazami o małej sile, najczęściej na skutek upadku z „własnej wysokości”,
- wartość T-score boku w badaniu DEXA jest mniejsza niż -2,5.

Badania w pozostałych lokalizacjach i badania wykonywane innymi metodami (np. USG) pozwalają nam jedynie określać względne ryzyko złamania [10,11]. Aby jak najobiektywniej postawić rozpoznanie osteoporozy bądź ocenić ryzyko złamania, należy dążyć do przebadania co najmniej dwóch odcinków szkieletu, w tym boku. Dane opracowane przez Marshall'a i wsp. przedstawiono w Tabeli 1 [10].

W ostatnich latach zauważono również, że ściśle trzymanie się norm densytometrycznych, ustalonych

przez WHO, nie znalazło potwierdzenia klinicznego. Zaobserwowano mianowicie, że typowe złamania osteoporotyczne (boku, kręgosłupa oraz kości promieniowej) występują zarówno w stadium osteopenii (T-score od -1 do -2,5), jak i osteoporozy (T-score < -2,5). Burger i wsp. stwierdzili w badaniu Rotterdam Osteoporosis Study, że złamania szyjki kości udowej występują w 19,5% w przedziale osteoporozy, w 66,6% w przedziale osteopenii i, co jest szczególnie zadziwiające, w 14% w przedziale normy [12]! Podobnie w badaniu Wainwright'a i wsp. wykazano, że aż 54% złamań boku i 74% wszystkich złamań pozakręgowych wystąpiło przy T-score > -2,5 [13]. Na podstawie własnej analizy 102 chorych, ze świeżymi złamaniami boku stwierdziliśmy, że 31,4% złamań wystąpiło w stanie osteopenii, a 68,6% w stanie osteoporozy [14]. Wartość T-score nie może być zatem jedynym kryterium diagnostycznym osteoporozy, a tym bardziej podstawą decyzji o rozpoczęciu leczenia. Celem naszego działania powinno być, poza pomiarem DEXA, uwzględnienie czynników ryzyka i ustalenie indywidualnego, bezwzględnego ryzyka złamania, które w sposób bardziej obiektywny wyznacza próg interwencji leczniczej [15].

Dodatkowo, na podstawie licznych prac naukowych spełniających kryteria medycyny opartej na faktach (ang. EBM – evidence base medicine), stwierdzono, że wzrost BMD nie odzwierciedla proporcjonalnie zmniejszenia względnego ryzyka złamań. Szczegółowe dane dotyczące przyrostu gęstości mineralnej kręgow i spadku ryzyka ich złamania po stosowaniu różnych leków, przedstawiono w Tabeli 2.

Należy wyraźnie podkreślić, że powyższe wyniki nie są ze sobą porównywalne. Autorzy poszczególnych prac stosowali różne kryteria włączenia i wyłączenia chorych do grup badanych i kontrolnych. Różnice dotyczyły również czasu leczenia chorych w poszczególnych grupach, a także sposobu rozpoznania złamania kręgu (objawowe złamanie kliniczne bądź ocena morfometryczna kręgu na kliszy rentgenowskiej).

Tab. 1. Wzrost ryzyka względnego złamania o danej lokalizacji w zależności od miejsca pomiaru DEXA. Ryzyko względne rośnie o wartość podaną w tabeli przy spadku masy kostnej o 1 odchylenie standardowe względem kontrolnej grupy równoletek lub równoletek (Z-score) [10]

Tab. 1. Increased fracture risk in particular localizations in relation to the site of DEXA measurements. When bone mass is decreased by 1 standard deviation in comparison to an age-matched control group (Z-score), the relative fracture risk increases by the amount presented in the table [10]

Miejsce złamania → Miejsce pomiaru ↓	Przedramię	Boku	Kręg
Przedramię	1,7	1,8	1,7
Boku	1,4	2,6	1,8
Kręg	1,5	1,6	2,3

Delmas oraz Bolognese w 2002 roku przedstawili wyniki odrębnych metaanaliz, oceniających skuteczność przeciwzłamaniową poszczególnych leków stosowanych w osteoporozie. Szczegółowe dane, częściowo zmodyfikowane, przedstawiono w Tabeli 3 [23,24].

Z analizy powyższych danych wynika, że skutecznością przeciwzłamaniową zarówno w stosunku do trzonów kręgowych kręgosłupa, jak i boku charakteryzują się jedynie: alendronian, rizedronian oraz PTH. Z tej grupy leków tylko działanie rizedronianu zostało zweryfikowane w badaniu, gdzie częstość złamań boku stanowiła główny analizowany skutek interwencji [24,25]. Dodatkowo taką skuteczność rizedronianu wykazano w największych, pod względem liczby uczestników i długości okresu obserwacji, randomizowanych badaniach kliniczno-kontrolnych [20,21,25].

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach podejmuje się również próby oceny wpływu różnych

leków na czynniki decydujące o wytrzymałości mechanicznej kości, w tym na mikroarchitekturę tkanki kostnej. Borah i wsp. wykazali, za pomocą trójwymiarowej mikrotomografii komputerowej, utrzymanie pod wpływem rizedronianu, struktury i liczby połączeń beleczek kostnych trzonów kręgowych świadek doświadczalnych poddanych owarektomii [26].

Szczególną uwagę powinniśmy zatem koncentrować na tych lekach, które mają udowodnione działanie redukujące liczbę nowych złamań poprzez wpływ na czynniki jakościowe tkanki kostnej. Uniknięcie pierwszego i każdego kolejnego złamania osteoporetycznego, szczególnie boku i trzonu kręgowego, jest aktualnie celem naszego leczenia. Zdecydowanie mniejszą wagę powinniśmy przywiązywać do zmian – przyrostu lub spadku – wartości BMD, uzyskiwanych w pomiarach DEXA powtarzanych, w dotychczas zalecanych, jednorocznych odstępach czasowych.

Tab. 2. Przyrosty masy kostnej kręgow i odpowiadający im spadek ryzyka złamania [16,17,18,19,20,21,22]

Tab. 2. Increases in vertebral bone mass and the corresponding decreases in fracture risk [16,17,18,19,20,21,22]

Badania	Δ BMD [%]	Zmniejszenie ryzyka złamania [%]
PROOF – 2000 /16/ Kalcitonina	0,5	36
MORE - 1999 /17/ Raloksyfen	2,6	30
FIT1 – 1996 /18/ Alendronian	6,2	47
FIT2 - 1998 /19/ Alendronian	6,8	44
VERT-NA -1999 /20/ Rizedronian	5,2	41
VERT-MN -2000 /21/ Rizedronian	6,3	49
PTH – 2001 /22/ Parathormon	9-13	65-69

Tab.3. Skuteczność poszczególnych leków w redukcji ryzyka złamań trzonów kręgowych oraz bliższej nasady kości udowej („+” oznacza skuteczne działanie leku, „0” – brak skuteczności) udowodniona w pracach naukowych opartych na faktach [23,24]

Tab. 3. The effectiveness of particular drugs in reducing fracture risks in vertebral bodies and the proximal epiphysis of the femur („+” means the drug is effective, „0” means it is not effective), as demonstrated according to the principles of evidence-based medicine [23,24]

Lek	Złamania trzonów kręgowych	Złamania boku
Alendronian	+	+
Kalcitonina	+	0
Etidronian	+	0
HTZ	+	0
PTH	+	+
Raloksyfen	+	0
Rizedronian	+	+

PODSUMOWANIE

Istnieje potrzeba wypracowania dokładnych metod diagnostycznych, pozwalających ustalić indywidualne ryzyko złamania. Wynik badania densytometrycznego należy traktować jako jeden z czynników ryzyka złamania, a nie jako ostateczne narzędzie diagnostyczne. Monitorowanie leczenia osteoporozy na podstawie badania densytometrycznego pozostaje metodą dosyć wątpliwą.

Z drugiej jednak strony, cechy jakościowe kości, związane z jej wytrzymałością mechaniczną, nie poddają się rutynowo stosowanej diagnostyce aparaturowej i laboratoryjnej. Trwają aktualnie prace nad wykorzystaniem badania mikrotomografii komputerowej 3D w obrazowaniu struktury i połączeń beleczek tkanki kostnej u ludzi i zwierząt. W świetle powyższych rozważań rodzi się następujące pytanie – kogo należy leczyć? W naszej opinii leczenie powinno być wdrożone u chorych:

1. z rozpoznaną osteoporozą w oparciu o badanie DEXA bliższej nasady kości udowej, gdy wartość T-score obszaru pomiarowego szyjki (ang. Neck) lub sumy obszarów pomiarowych (ang. Total) ma wartość $< -2,5$.
2. z dokonanym złamaniem osteoporotycznym, najczęściej – boku, kręgow, dalszej nasady kości promieniowej, szyjki chirurgicznej kości ramiennej. Należy oczywiście wykluczyć inne schorzenia, które mogą powodować wystąpienie złamania, np. zmiany nowotworowe.
3. z osteopenią, które nie doznały złamania na podstawie oceny 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania. Ocena taka obejmuje ryzyko populacyjne oraz uwzględnia dające się określić wartościowo czynniki ryzyka. Gdy wartość ryzyka bezwzględnego przekracza 10%, powinniśmy wdrożyć leczenie. Szczegółowe obliczanie ryzyka bezwzględnego jest uciążliwe, szczególnie w warunkach ambulatoryjnych. Szczegółowa analiza 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania upoważnia nas do wysunięcia zalecenia, że należy wdrażać leczenie w stadium osteopenii, przy co najmniej 2 udokumentowanych czynnikach ryzyka.

Brak możliwości aparaturowych powoduje, że monitorowanie skuteczności leczenia osteoporozy powinno się aktualnie opierać na działaniu redukującym ryzyko złamania. Należy zapobiegać pierwszemu i każdemu następnemu złamaniu kręgowemu i pozakręgowemu. Opieramy się przy tym wyłącznie na dużych randomizowanych pracach epidemiologicznych, które określają skuteczność stosowanych leków w zapobieganiu nowym złamaniom. Lekami o udowodnionej skuteczności przeciwwłamaniowej

w lokalizacji kręgowej i pozakręgowej (w tym boku) pozostają aktualnie: alendronian, rizedronian i PTH.

Pojawienie się złamania w trakcie leczenia może być dowodem nieskuteczności stosowanej terapii. W takiej sytuacji należy rozważyć konieczność jej zmiany. Pamiętać jednak należy, że żaden z leków stosowanych obecnie w leczeniu osteoporozy nie zapewni 100% zmniejszenia ryzyka złamania.

Uwzględniając powyższe uwagi należy stwierdzić, że zarówno diagnostyka, jak i sposoby monitorowania leczenia wymagają dalszych badań. Konieczny jest stały postęp techniki aparaturowej, umożliwiającej bardziej precyzyjną, a równocześnie bardziej dostępną możliwość oceny czynników decydujących o wytrzymałości mechanicznej tkanki kostnej. Z drugiej strony istnieje potrzeba dalszych badań epidemiologicznych i klinicznych, poszukujących nowych i potwierdzających skuteczność obecnie stosowanych leków w redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Lane JM, Riley EH, Wirganowicz PZ. Osteoporosis: Diagnosis and Treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78-A (4): 618-32.
2. NIH Consensus Development Conference: Osteoporosis, prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285 (6): 785-95.
3. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997; 7 (5): 407-13.
4. Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 1998; 8 (6): 599-603.
5. Koot VC, Peeters PH, de Jong JR, Clevers GJ, van der Werken C. Functional results after treatment of hip fractures: multicentre, prospective study in 215 patients. *Eur J Surg* 2000; 166 (6): 480-5.
6. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000; 11 (7): 556-61.
7. Chrischilles EA, Butle CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991; 151 (10): 2026-32.
8. Kaleta M, Wroński S. Najczęściej spotykane błędy w diagnostyce densytometrycznej osteoporozy. *Ortop Traumatol Rehab* 2001; 3 (3): 338-44.
9. Kaleta M, Gaździk TS, Wójcik K, Wroński S. Errors most often observed in densitometric diagnosis of osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2001; 12 (Suppl. 1): 11.
10. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312 (7041): 1254-9.
11. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002; 288 (15): 1889-97.
12. Burger H, deLaet CE, van Daele PL i wsp. Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (9): 871-9.

13. Wainwright SA, Phipps KR, Stone JV i wsp. A large proportion of fractures in postmenopausal women occur with baseline bone mineral density T-score $> -2,5$. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (1077): S155.
14. Kaleta M, Gaździk TS, Wroński S, Jaworski J. Densytometryczna ocena gęstości tkanki kostnej w świeżych złamaniach bliższej nasady kości udowej. Materiały z 34 Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego; 2002.09.18-21; Bydgoszcz.
15. Badurski JE. Osteoporoza a złamania. III wyd. Warszawa: Blackhorse Scientific Publishers; 2003.
16. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K i wsp. 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 (4): 267-76.
17. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH i wsp. 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 (7): 637-45.
18. Black DM, Cummings SR, Karpf DB i wsp. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348 (9041): 1535-41.
19. Cummings SR, Black DM, Thompson DE i wsp. Effect on alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280 (240): 2077-82.
20. Harris ST, Watts NB, Genant HK. 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 (14): 1344-52.
21. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH i wsp. 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 (1): 83-91.
22. Neer RM, Arnoud CD, Zanchetta JR i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344 (19): 1434-41.
23. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359 (9322): 2018-26.
24. Bolognese M. Effective pharmacotherapeutic interventions for the prevention of hip fractures. *Endocrinol* 2002; 12 (1): 29-37.
25. McClung MR, Geusens P, Miller PD i wsp. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344 (5): 333-40.
26. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, Gross GJ, Prenger MC, Phipps RJ. Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (7): 1139-47.

Adres do korespondencji / Address for correspondence
Dr n. med. Marek Kaleta
41-902 Bytom, ul. Prusa 40/23
e-mail mkaleta@slam.katowice.pl

Otrzymano / Received 11.12.2003 r.
Zaakceptowano / Accepted 27.02.2004 r.