

*Ewa Marcinowska-Suchowierska¹, Edward Czerwiński^{2,3}, Janusz Badurski⁴,
Magdalena Walicka¹, Marek Tałała¹

Osteoporoza – diagnostyka i terapia u osób starszych

Osteoporosis – diagnostic and treatment in elderly patients

¹Klinika Medycyny Rodzinnej, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska-Suchowierska

²Zakład Chorób Kości i Stawów, WOZ, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Edward Czerwiński

³Krakowskie Centrum Medyczne

Kierownik Centrum: prof. dr hab. med. Edward Czerwiński

⁴Centrum Osteoporozy i Chorób Kostno-Stawowych w Białymstoku

Kierownik Centrum: prof. dr hab. med. Janusz Badurski

Streszczenie

Problemem klinicznym osteoporozy są złamania – zatem celem diagnostyki jest identyfikacja chorych zagrożonych złamaniami. W dzisiejszej praktyce medycznej największe znaczenie przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych ma ocena ryzyka złamania u indywidualnego pacjenta. Do obliczenia 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania służy FRAX (WHO *fracture risk assesment*), czyli narzędzie w postaci kwestionariusza oceny ryzyka złamania zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia. Ryzyko to dla danego chorego można obliczyć w oparciu o znane ryzyko populacyjne, BMD i obecność niezależnych klinicznych czynników ryzyka, jak: niskie BMI < 20 kg/m², obecność złamania bliższego końca kości udowej (bkku) u rodziców, przebyte złamania niskoenergetyczne po 50. r.ż., palenie papierosów, stosowanie glikokortykosteroidów, reumatoidalne zapalenie stawów, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu. Starszy wiek pacjenta, choć zwiększa prawdopodobieństwo stwierdzenia niskich wartości BMD spełniających kryteria densytometryczne osteoporozy pierwotnej, nie wyklucza występowania osteoporozy wtórnej, dlatego przed rozpoczęciem leczenia osteoporozy istnieje konieczność przeprowadzenia diagnostyki różnicowej niskiej masy kostnej z wykorzystaniem odpowiednio dobranych badań laboratoryjnych. Szybki wzrost populacji ludzi starych oznacza, że postępowanie, którego celem jest zmniejszenie zagrożenia złamaniem osteoporotycznym powinno być priorytetem. Obejmuje ono ograniczenie wpływu czynników ryzyka złamań, w tym zapobieganie upadkom oraz poprawę wytrzymałości kości z wykorzystaniem terapii farmakologicznej. U osób starszych oprócz doboru leku z uwzględnieniem działania pozakostnego, przeciwwskazań, drogi podania, należy dołożyć wszelkich starań, aby zmotywować pacjenta do przestrzegania zasad terapii obowiązujących w chorobach przewlekłych.

Słowa kluczowe: osteoporoza, czynniki ryzyka złamania, próg interwencji, leczenie farmakologiczne, upadki

S u m m a r y

Fractures are a clinical issue in osteoporosis, thus the aim of the diagnostic process is to identify properly patients who are at risk of fractures. In current medical practice the most important issue in making therapeutic decisions is to conduct fracture risk assessment for an individual patient. In order to calculate a 10-year absolute fracture risk one can use FRAX (WHO fracture risk assessment) which is a questionnaire proposed by WHO. The fracture risk for an individual person can be calculated based on population risk, BMD, and independent risk factors such as: low BMI < 20 kg/m², parental history of proximal femur fracture, prior low energy fractures after the age of 50, smoking, glucocorticosteroids treatment, rheumatoid arthritis, overuse of alcohol.

Although the old age of a patient increases the probability of a BMD value meeting the densitometric criteria for primary osteoporosis, it does not exclude presence of secondary osteoporosis. That is why one should conduct a differential diagnosis using appropriate laboratory tests before the beginning of osteoporosis treatment. Fast increases in the population of the elderly create the need for actions whose priority is to lower the risk for osteoporotic fractures. Such actions should include lowering influences of risk factors, preventing falls, improving bone resistance with the use of pharmacology especially antiresorptive and anabolic drugs. In the elderly, the treatment should include, apart from prescribing appropriate medications, taking into consideration contraindications and way of supplying, also attempting to motivate the patient to follow the guidelines for treatment of chronic diseases.

Key words: osteoporosis, fracture risk factors, intervention threshold, intervention threshold, pharmacological therapy, falls

WPROWADZENIE

Osteoporoza jest chorobą, której częstość występowania wzrasta z wiekiem. U jej podstaw leży obniżenie wytrzymałości, która zwiększa łamliwość kości. Problemy z nią związane rosą równolegle do przedłużającego się życia, szczególnie kobiet. Zaliczana jest ona do grupy schorzeń o znaczeniu społecznym – ze względu na zasięg i następstwa. Złamania spowodowane osteoporozą powodują znaczną chorobowość i umieralność.

Dwie grupy osób są najbardziej narażone na osteoporozę: kobiety w okresie menopauzy i osoby starsze po 70. r.ż. Wiek i płeć, jako czynniki ryzyka osteoporozy o szczególnym znaczeniu, są podstawą jej klinicznego podziału na dwa podstawowe typy: 1) osteoporozę postmenopauzalną i 2) osteoporozę starczą.

Osteoporoza częściej występuje u kobiet, w okresie starości wczesnej stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 5:1. W późniejszym okresie częstość występowania choroby u mężczyzn wyraźnie wzrasta, powyżej 75. r.ż. stosunek ten wynosi już tylko 2:1. W związku z wydłużaniem się okresu życia i zwiększaniem się odsetka ludzi starych w populacji, problem osteoporozy będzie ciągle narastał z coraz częstszymi złamaniami osteoporotycznymi, głównie kręgow, nadgarstka oraz kości udowej. Należy podkreślić, że przyczyną wzrostu wskaźnika liczby złamań osteoporotycznych jest nie tylko wydłużenie się okresu życia, ale i zmiana trybu życia oraz sposób odżywiania.

Osteoporoza jest wyniszczającą i postępującą chorobą. Wśród przyczyn zgonów zajmuje ona trzecie miejsce po chorobach układu krążenia i nowotworach.

Ustalono, że z powodu powikłań aż 20% chorych ze złamaniami kości udowej umiera w ciągu sześciu miesięcy po złamaniu, a ponad 50% w ciągu następnego roku. Osoby, które przeżywają przeważnie cierpią fizycznie – z powodu bólu i psychicznie – ze względu na upośledzenie ruchowe. Ponad połowa chorych, którzy przeżyli złamania szyjki kości udowej, doświadcza pogorszenia jakości życia, a jedna trzecia nigdy nie powraca do pełnej samodzielności i wymaga długotrwałej opieki osób trzecich.

Niestety, według wszelkich przewidywań i przy założeniu, że nadal będzie zwiększać się liczebność populacji ludzi starszych i utrzymywać się niezdrowy tryb życia i odżywiania, liczba złamań osteoporotycznych będzie również wzrastać. Obliczono, że w świecie liczba złamań tylko kości udowej, wynosząca obecnie 1,6 mln, w roku 2025 osiągnie wielkość prawie 4 mln, a w roku 2050 ponad 6 mln (1-3). W Polsce brak jest dokładnych opracowań o liczbie osób ze złamaniami osteoporotycznymi. Można ją oszacować na podstawie dostępnych danych opublikowanych przez prof. J. Badurskiego i prof. E. Czerwińskiego (4, 5). Według danych tych autorów, liczba osób ze złamaniami osteoporotycznymi wynosi odpowiednio 30,5% i 29%. Biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa (na podstawie danych prognostycznych GUS), oszacowano procentowy wzrost liczby złamań w 2035 roku

na 32,8% w stosunku do roku 2008. Zatem jeśli już dziś nie podejmie się środków zapobiegawczych, to złamania osteoporotyczne wraz z ich skutkami i powikłaniami będą coraz częstsze.

Przybliżenie zagadnienia osteoporozy szerokiemu kręgowi lekarzy zainteresowanych problemem osteoporozy, zwłaszcza u starszych osób, szczególnie narażonych na rozwój jawnie klinicznie tej choroby i podjęcie przez nich środków zapobiegających zarówno rozwojowi osteoporozy, jak i złamaniom osteoporotycznym na pewno zmniejszy częstość występowania złamań. Najbardziej opłacalnym postępowaniem jest zapobieganie. Ustalono, że leczenie opóźniające postęp osteoporozy u osób szczególnie narażonych na jej rozwój, trwające tylko 5 lat, powoduje zmniejszenie częstości złamań kości udowej o połowę (6, 7).

Celem tego opracowania jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego diagnostyki i leczenia osteoporozy z uwzględnieniem odrębności wieku starszego.

DIAGNOSTYKA OSTEOPOROZY

Procedury diagnostyczne zmierzają do rozpoznania choroby, w tym przypadku osteoporozy, a w konsekwencji do ustalenia wskazań do leczenia.

Wiemy, że osteoporoza przez dziesiątki lat rozwija się skrycie i chory nie odczuwa żadnych dolegliwości. Często pierwszym objawem, z którym chory zgłasza się do lekarza jest ostry ból kości wskutek złamania. Złamanie kręgu i/lub złamanie pozakręgowe odniesione po niewielkim urazie bez względu na gęstość kości świadczy o obniżonej wytrzymałości kości i sugeruje, że jej przyczyną jest osteoporoza, ale już zawansowana tzw. jawna klinicznie. Zasadniczym więc wysiłkiem diagnostycznym jest ocena zagrożenia złamaniem u indywidualnego pacjenta (przed wystąpieniem złamania) i oszacowanie prognozy tego zagrożenia, po którego przekroczeniu interwencja lecznicza jest konieczna. Wobec braku bezpośrednich metod oceny cech jakościowych kości, aktualne standardy diagnostyczne nakazują przeprowadzenie u pacjenta z podejrzeniem osteoporozy kompleksowej oceny czynników ryzyka złamań, a źródłami informacji o nich są: wywiad i badanie przedmiotowe oraz badania densytometryczne, laboratoryjne i radiologiczne. Dane pochodzące z tych źródeł z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi (FRAX) pozwalają obliczyć bezwzględne ryzyko złamania w ciągu najbliższych 10 lat (RB-10) u indywidualnego pacjenta po 55. r.ż. i ułatwić decyzje terapeutyczne (6-8).

Wywiad i badanie przedmiotowe

Wywiad i badanie przedmiotowe same w sobie nie są wystarczające do rozpoznania osteoporozy do chwili, kiedy kości stają się tak słabe, że występuje złamanie przy niewielkim urazie (złamanie niskoenergetyczne).

Wywiad jest pomocny w uzyskaniu od pacjenta informacji o czynnikach pozytywnie i negatywnie wpływających na metabolizm kości, zdążając do identyfikacji

kacji czynników ryzyka osteoporozy i złamań. Dane podstawowe o wieku, wadze (BMI), złamaniach kości w rodzinie, używkach i nałogach, aktywności fizycznej i/lub niepełnosprawności ruchowej i skłonnościach do upadków, diecie, spożyciu wapnia i białka, współistniejących lub przebytych chorobach przewlekłych i przyjmowanych lekach o których wiemy, że mogą mieć wpływ na metabolizm kości, o pierwszej i ostatniej miesiączce, standardzie życia – mają zasadnicze znaczenie. Ta część wywiadu pozwala już na ocenę i wyłonienie czynników ryzyka osteoporozy ze szczególnym zwróceniem uwagi na czynniki zależne i niezależne od gęstości mineralnej kości (BMD – *Bone Mineral Density*). Ułatwia także przeprowadzenie oceny ryzyka złamania u indywidualnego pacjenta.

Wywiad bólowy – ustalenie okoliczności, w jakich ból się pojawia, umiejscowienie, promieniowanie, w jakich pozycjach i sytuacjach nasila się – ukierunkowuje zawsze naszą uwagę na przyczynę dolegliwości bólowych. W przypadku osteoporozy najczęstsze dane z wywiadu dotyczące narządu ruchu to wielomiejscowe bóle pleców nasilające się w pozycji siedzącej, stojącej, przy chodzeniu, ustające w pozycji leżącej. Trzeba podkreślić, że wśród przyczyn bólu ze strony narządu ruchu osteoporoza zajmuje daleko niższe miejsce niż bóle powięziowe, stawowe czy spowodowane zmianami zwyrodnieniowymi lub zaburzeniami krzywizn kręgosłupa lędźwiowego i piersiowego. Bezobjawowy, podstępny przebieg osteoporozy, do chwili złamania, jest tego przyczyną. Dokonane złamanie (najczęściej u osób starszych), wywołuje ból w miejscu złamania i wtedy nie sprawia większego kłopotu diagnostycznego.

Badanie przedmiotowe – osteoporoza do chwili złamania czy nadłamania trzonów kręgowych nie daje objawów. Stwierdzane objawy: zgarbiona sylwetka, bolesne plecy i łuki żebrów ocierające o kolce talerzy biodrowych, osłabienie mięśni pośladkowych i brzucha z wypukleniem brzucha, jodełkowate ułożenie fałdów skórnych piersiowych i lędźwiowych, ograniczenie czynnych i biernych ruchów przeprostu i zgięcia do boków w odcinku piersiowym i lędźwiowym oraz ruchów skrętnych w odcinku szyjnym, ograniczenie ruchów klatki piersiowej z ograniczeniem przestrzeni życiowej występują w zaawansowanej osteoporozie jawnej klinicznie. Powyższe zmiany są następstwem złamań lub nadłamania trzonów kręgowych, które można udokumentować badaniem radiologicznym. Trzeba podkreślić, że obraz radiologiczny służy nie do diagnostyki osteoporozy, ale jest niezastąpionym narzędziem w diagnostyce złamań. Najczęściej nie są one wykonywane wcześniej u starszych osób, ponieważ w ponad 30% złamania kręgow przebiegają bezobjawowo, a niejednokrotnie (drugie tyle) zgłaszane dolegliwości lekceważy się, przypisując ból powszechnie występującym u ludzi w starszym wieku lumbalgii, dorsalgii czy „korzonkom” (6, 8).

Jak przewidzieć to ryzyko, zanim jeszcze dojdzie do złamania? Najprostszym, możliwym do zmierzenia parametrem jest gęstość mineralna kości (BMD).

Badanie densytometryczne

Pomiar BMD stał się podstawą pierwszej, powszechnie zaakceptowanej definicji osteoporozy stworzonej przez ekspertów WHO w 1994 r. Określała ona osteoporozę jako: „chorobę układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kostną, zaburzeniem mikroarchitektury i zwiększoną łamliwością” (1, 2). Na podstawie tej definicji określono kryteria diagnostyczne osteoporozy i osteopenii, które utrzymano jako nadal obowiązujące (w raporcie WHO-2008) (1, 6, 7), pomimo że w roku 2001 grupa ekspertów National Osteoporosis Foundation (NOF) i National Institutes of Health USA (NIH) na podstawie analizy 2449 pozycji literatury z okresu 1995-1999 opracowała nową definicję, stwierdzającą, że osteoporoza jest „chorobą szkieletu charakteryzującą się upośledzoną wytrzymałością kości, co powoduje zwiększone ryzyko złamania”. Wytrzymałość kości przede wszystkim odzwierciedla gęstość mineralną w połączeniu z jakością kości (3).

Kryteria densytometryczne osteoporozy (WHO 1994) opierają się na pomiarze BMD w szyjce kości udowej metodą podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA – *Dual Energy X-ray Absorptiometry*) i porównaniu jej do wartości referencyjnej, jaką jest szczytowa masa kostna zdrowych młodych kobiet w wieku 20-29 lat. Wynik wyrażony jest w wielokrotności odchylenia standardowego (SD)–T-score. Ujemna wartość wskaźnika T jest tym większa, im jesteśmy starsi. Wskaźnik Z-score wyraża porównanie uzyskanej u badanego wartości gęstości masy kostnej do średniej wartości BMD osób w tym samym wieku (6, 9). Z-score $\leq -1,0$ w każdym wieku oznacza niższą od normy wieku masę kostną i świadczy albo o wadzie genetycznej (bardzo rzadko), albo (najczęściej) o skutkach oddziaływania jakiegoś czynnika (czynnik ryzyka złamania), który doprowadził do utraty masy kostnej i zwiększył ryzyko złamania.

Kryteria densytometryczne rozpoznania osteoporozy:

Rozpoznanie:	wartość wskaźnika T lub Z
norma	-0,9 ÷ 1,0
osteopenia	-2,4 ÷ -1,0
osteoporoza	$\leq -2,5$
ciężka OP	$\leq -2,5$ i jedno lub więcej złamań

Należy podkreślić, że osoby z „osteoporozą” wg tych kryteriów mają podwyższone ryzyko złamania, ale stwierdzenie przeciwne tj. wykluczenie „osteoporozy” nie oznacza mniejszego ryzyka złamania, gdyż na ryzyko to składają się też inne oprócz obniżonej gęstości mineralnej kości (BMD) czynniki. Podkreślenia wymaga, że wg stanowiska WHO (6) podstawowym miejscem pomiaru BMD jest bkk udowej, ale można też stosować pomiar w odcinku lędźwiowym kręgosłupa ale u osób młodszych tj. do 60. r.ż. Wadą pomiarów w kręgosłupie są pojawiające się z wiekiem zmiany zwyrodnieniowe, które poprzez generowanie osteofitów podnoszą wartość pomiaru BMD (10). Przyjęto również, że u mężczyzn należy stosować takie same kryteria diagnostyczne.

W świetle obecnej wiedzy panuje powszechna zgodność, że pomiar BMD w bliższym końcu kości udowej – bkk udowej (szyjce kości udowej) w regionie szyjki (neck) oraz total (obejmujący szyjkę, krętarz i trójkąt Warda) to najbardziej wartościowe miejsce pomiaru oraz, że pomiar w trójkącie Warda nie ma wartości diagnostycznej. Dla rozpoznania przyjmuje się najniższą wartość BMD w jednym z miejsc pomiaru. Pomiar w bkk udowej pozwala najdokładniej określić ryzyko złamania i pomiar ten jest konieczny, jeżeli planujemy obliczać bezwzględne ryzyko złamania (8, 10).

„Osteoporoza” a ryzyko złamania

Wyniki wielu badań epidemiologicznych w ostatnich latach jednoznacznie wykazały, że 50-70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami wskaźnika T tj. wyższymi niż „legendarne -2,5”, które przyjęto za kryterium rozpoznania osteoporozy. Zaobserwowano na ich podstawie, że częstotliwość złamań wzrasta z obniżeniem się wskaźnika T (oznacza to również wzrost z wiekiem), ale bezwzględna liczba złamań jest największa w przedziale T-score -0,5 do -1,5 (11).

Zatem rozpoznanie oparte na podstawie wskaźnika T-score nie tylko nie identyfikuje chorych narażonych na złamanie, ale fałszywie informuje o nieistniejącym ryzyku u osób z prawidłową wartością BMD.

Świadomość, że problemem osteoporozy są złamania, a badanie densytometryczne nie pozwala na odróżnienie osób obciążonych ryzykiem i bez ryzyka, wskazało jednoznacznie, że niezbędne jest wprowadzenie innej metody określenia ryzyka złamania i odwrót od powszechnego stosowania kryteriów diagnostycznych WHO z 1994 roku (T-score -2,5) jako celu diagnostycznego i wskazania do leczenia (12, 13).

W bezobjawowej osteoporozie (OP) „nic się nie dzieje, aż do wystąpienia złamania”, dlatego tak trudna jest ocena ryzyka złamania. Podobnie jak w przypadku innych chorób przewlekłych (bardzo długo bezobjawowych), w osteoporozie, po zidentyfikowaniu czynników ryzyka przyspieszających wystąpienie złamania, wykorzystując odpowiednie narzędzia do obliczenia ryzyka wystąpienia objawu klinicznego choroby tj. złamania (zaproponowane przez WHO) można obliczyć ryzyko złamania u indywidualnego pacjenta i podjąć stosowne działania profilaktyczne i lecznicze. Umiejętne wykorzystanie tej wiedzy precyzuje rozmiary zagrożenia i daje lepsze szanse w leczeniu/zapobieganiu.

Czynniki ryzyka złamania

Niezależne, kliniczne czynniki ryzyka. Meta-analiza badań epidemiologii złamań pozwoliła na identyfikację szeregu czynników klinicznych, niezależnych od BMD i samodzielnie wystarczających do zwiększenia ryzyka złamań (k.n.cz.r.z.) (6). Są nimi: **zawansowany wiek, niska masa ciała (BMI – Bone Mass Index), przebyte złamanie po 50. r.ż., przebyte złamanie biodra u rodziców, niska masa kostna, reumatoidalne zapalenie stawów, przewlekłe zażywanie glikokortykosteroidów, aktualne palenie papierosów, nadmierne**

spożywanie alkoholu (więcej niż 3 jednostki dziennie). Obecność każdego z tych czynników, niezależnie od BMD zwiększa ryzyko złamania o określony współczynnik zwany ryzykiem względnym (RW; *relative risk* – RR) złamania.

Wartość ryzyka względnego (RW) wskazuje, o ile rośnie zagrożenie złamaniem u osoby obciążonej danym czynnikiem ryzyka w porównaniu do ryzyka w populacji nieobciążonej danym czynnikiem. Zrozumiałe, że tym większe jest ryzyko złamania, im więcej takich czynników jednocześnie oddziałuje u danej osoby. Zestawienie tych czynników wraz z odpowiadającymi im wartościami RW przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Niezależne, kliniczne czynniki ryzyka złamania i odpowiadające im wartości ryzyka względnego złamania bkku (RW) wg WHO (6).

Czynnik ryzyka	RW
Uprzednio przebyte złamanie po 50. r.ż. po niewielkim urazie	1,85
Złamania biodra u rodziców	2,27
Przewlekłe leczenie glikokortykosteroidami	2,31
Niski wskaźnik masy ciała (BMI)	Przy BMI = 20 RW = 1,95
Reumatoidalne zapalenie stawów	1,95
Aktualne palenie tytoniu	1,84
Nadużywanie alkoholu (> 2 jednostki/dobę)	1,68

Czynniki ryzyka zależne od BMD. Za schorzenia będące wtórną przyczyną osteoporozy i w istotny sposób zwiększające ryzyko złamania, ale w sposób zależny od BMD, uznano nieleczony hypogonadyzm u mężczyzn i kobiet, nieswoiste choroby zapalne jelit, przedłużone unieruchomienie (po urazach rdzenia kręgowego, choroba Parkinsona, dystrofia mięśni), cukrzyca t. 1, choroby tarczycy (głównie nieleczona nadczynność tarczycy) (6, 7).

Inne czynniki ryzyka złamania. Chociaż nie wykazano w stopniu statystycznie znamiennej niezależnego wpływu na zwiększenie ryzyka złamań, czynnikami niekorzystnie oddziałującymi na metabolizm kości są: mała aktywność fizyczna, szczególnie z zaburzeniem koordynacji mięśniowo-nerwowej i ze skłonnością do upadków; zły ogólny stan zdrowia ze współdziałaniem chorób przewodu pokarmowego (zespół złego wchłaniania, resekcja żołądka), pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc, przewlekłej niewydolności nerek; niedożywienie, szczególnie z niedoborami białka, wapnia i witaminy D (w tym długotrwały brak ekspozycji skóry na światło słoneczne) (6, 7).

Wskaźniki używane do oceny ryzyka złamania

Po wielu dyskusjach przyjęto, że najlepiej ryzyko złamania określa bezwzględne ryzyko złamania (RB; *Absolute Risk* – AR), na które składają się wartości ryzyka populacyjnego (RP) i wartości ryzyka względnego poszczególnych czynników ryzyka złamania (RW). Uznano, że najbardziej wiarygodną jest ocena

ryzyka złamania w perspektywie 10-letniej (RB-10). Za standardowe miejsce złamania, dla którego oblicza się RB-10 przyjęto złamanie bkk udowej, ponieważ złamanie w tym miejscu jest najcięższym powikłaniem osteoporozy w aspekcie klinicznym i ekonomicznym, a zarazem jest najdokładniej ewidencjonowane w lecznictwie (4-6). Niemniej jednak nie można ignorować ryzyka złamania kręgosłupa ani innych poważniejszych złamań pozakręgowych jak: dalszego końca przedramienia, bliższego końca ramienia, miednicy, żeber, bliższego końca piszczeli.

„Narzędzie” do obliczania 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania (RB-10)

Do oceny ryzyka złamania służy narzędzie FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool* – FRAX™) (<http://shef.ac.uk/FRAX>), opracowane przez ekspertów WHO. Implementuje ono niezależne kliniczne czynniki ryzyka złamania w jeden wskaźnik 10-letnie bezwzględne ryzyko złamania. Do obliczenia ryzyka złamania można skorzystać z algorytmu w formie elektronicznego kalkulatora (także w języku polskim), gdzie po wpisaniu podstawowych danych pacjenta (wiek, płeć, masa ciała, wzrost) oraz zaznaczeniu istniejących czynników ryzyka złamania u danej osoby uzyskuje się wynik RB-10 zarówno złamania bkku oraz jakiegokolwiek złamania osteoporotycznego. Uproszczonej wersji obliczania RB-10 stanowią tabele (FRAX-BMD, FRAX-BMI) uwzględniające liczbę czynników ryzyka, wiek i płeć oraz BMD (T-score), a przy jego braku BMI (Body Mass Index). Są one dostępne na wspomnianej stronie FRAX (6, 8).

Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej

W świetle aktualnej wiedzy wartość BMD (T-score poniżej -2,5) uznano za jeden z czynników ryzyka złamania kości w osteoporozie (ale niepatognomiczny dla osteoporozy), a zlecenie i wykonywanie podstawowych badań analitycznych krwi oraz tradycyjnych badań biochemicznych metabolizmu wapniowo-fosforanowego u każdej osoby ze zwiększonym ryzykiem złamania za niecelowe.

Badania analityczne mają natomiast istotne znaczenie w diagnostyce różnicowej przyczyn niskiej masy kostnej (BMD), zwłaszcza u osób bez wywiadu i cech klinicznych (asymptomatyczni), wskazujących na jej przyczynę. Jest to ważne, ponieważ u jednej na pięć kobiet po menopauzie, u 20-30% osób starych, a u 40% przed menopauzą przyczyną obniżenia masy kostnej nie jest osteoporoza pierwotna, ale inna choroba ogólnoustrojowa o przebiegu asymptomatycznym skutkująca obniżeniem BMD (osteoporoza wtórna). Najczęściej jest to następstwem ogólnoustrojowego niedoboru witaminy D, pierwotnej i wtórnej nadczynności przytarczyc, szpiczaka mnogiego (6, 8).

Dotychczas nie ustalono jednoznacznie, jaki zestaw badań laboratoryjnych powinien być wykonany, aby jak najtrafniej ustalić przyczynę niskiej masy kostnej

u osób asymptomatycznych. Zebranie wywiadu i badanie fizykalne zazwyczaj pozwala na identyfikację pacjentów zagrożonych złamaniem (screening selektywny) wskutek osteoporozy pierwotnej (niedobór estrogenów, starzenie się ustroju) lub osteoporozy wtórnej (inne znane przyczyny) już przez lekarza opieki podstawowej. Podejrzenie osteoporozy wtórnej jest podstawą do bezpośredniego kierowania tych osób do dalszej diagnostyki i leczenia specjalistycznego - w zależności od choroby podstawowej.

Przy braku konsensusu co do rodzaju i zakresu diagnostyki laboratoryjnej niskiej masy kostnej u osób bez wywiadu i cech klinicznych, wskazujących na jej przyczynę (asymptomatyczni), pozostają do wykorzystania doświadczenia klinicystów w ustalaniu przyczyn niskiej masy kostnej (różnicowanie najczęstszych uogólnionych osteopatii, tj. osteoporozy pierwotnej z osteomalacją, pierwotną i wtórną nadczynnością przytarczyc, szpiczakiem mnogim).

W świetle danych z literatury i doświadczeń własnych (14, 15), u każdego chorego ze zmniejszoną gęstością mineralną kości należy wykonać badania laboratoryjne, uwzględniając dostępność i koszt badań dodatkowych. Rozpocząć należy od badań podstawowych krwi oraz tradycyjnych badań biochemicznych oceniających gospodarkę wapniową (pierwszego rzutu), a w uzasadnionych przypadkach prowadzić dalszą diagnostykę wykorzystując badania laboratoryjne specjalistyczne (drugiego rzutu).

- Badania podstawowe (1-go rzutu): OB, morfologia, fosfataza zasadowa, kreatynina, kalcemia, fosfatemia, dobowe wydalanie wapnia z moczem.
- Badania specjalistyczne (2-go rzutu): PTH, 25(OH) D, białko monoklonalne.

Wysokie wartości odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) nakazują prowadzenie badań w kierunku szpiczaka mnogiego (tab. 2). Hiperkalcemia sugeruje przede wszystkim pierwotną nadczynność przytarczyc lub chorobę nowotworową, często o przebiegu skąpo- lub bezobjawowym. Hipokalcemia u osoby z obniżoną masą kostną przemawia za osteomalacją. Hipofosfatemię stwierdza się najczęściej w osteomalacji i pierwotnej nadczynności przytarczyc. Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy krwi u chorego z prawidłową czynnością wątroby może występować w osteomalacji, przy zaawansowanych zmianach kostnych – w pierwotnej nadczynności przytarczyc i szpiczaku mnogim. Zwiększone wydalanie wapnia z moczem (UCa/24 h) towarzyszy chorobom przebiegającym z hiperkalcemią, tj. pierwotnej nadczynności przytarczyc i szpiczakowi mnogiemu. Hiperkalciuria przy prawidłowym stężeniu Ca w surowicy krwi wskazuje na hiperkalciurię samoistną. Hipokalciuria może występować u osób z osteomalacją wskutek niedoboru wit. D. Oznaczenie aminotransferaz i kreatyniny jest pomocne w ujawnieniu przewlekłej patologii wątroby i nerek, skutkujących rozwojem wtórnej nadczynności przytarczyc i zmianami kostnymi; ułatwiają one też dobór właściwego leczenia i dawkowanie leków (8, 15).

Jeśli u osób z obniżonym BMD badania podstawowe są nieprawidłowe, to należy wykonać dodatkowe badanie specjalistyczne (drugiego rzutu) ukierunkowane na rozpoznanie konkretnej choroby (PTH – nadczynność przytarczyc, białko monoklonalne – szpiczak mnogi, 25(OH)D – osteomalacja z niedoboru wit. D) (16-19).

Ocena ryzyka złamania u indywidualnego pacjenta wraz z jego kategoryzacją (strategia diagnostyki ryzyka złamania)

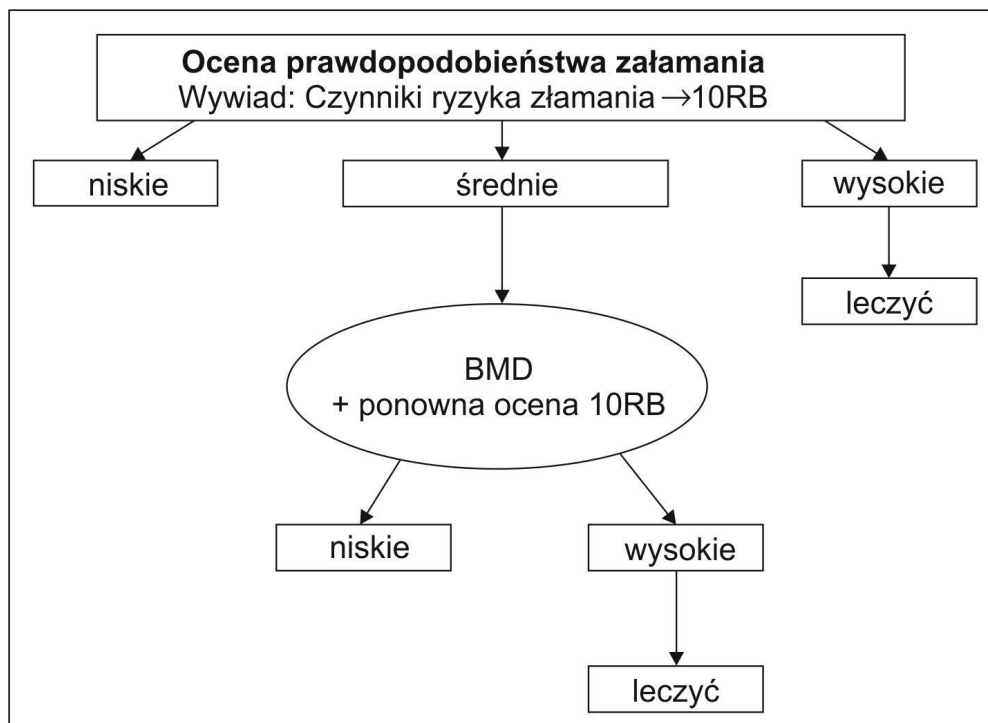
U indywidualnego pacjenta do oceny prawdopodobieństwa złamania niezbędne jest przeprowadzenie wywiadu, celem identyfikacji czynników ryzyka złamania, szczególnie tych najbardziej istotnych podanymi

przez WHO (6), wymienionymi w tabeli 1, a następnie przypisanie badanej osobie odpowiedniego poziomu ryzyka tj. obliczenie RB-10 wystąpienia złamania z wykorzystaniem kalkulatora FRAX. Pozwala to na zakwalifikowanie pacjenta do jednego z trzech poziomów zagrożenia złamaniem (ryc. 1) i podjęcie decyzji co do konieczności leczenia.

- **Ryzyko wysokie** – wymaga leczenia, niezależnie od poziomu masy kostnej (ale BMD może być mierzona, w przypadku jej monitorowania w trakcie leczenia lub w zamiarze zastosowania leku, który wykazuje swoją skuteczność tylko przy niskim BMD),
- **Ryzyko średnie** – powinno być zweryfikowane badaniem BMD. Niskie wartości BMD powodują zwiększenie zagrożenia co nakazuje leczenie,

Tabela. 2. Różnicowanie przyczyn niskiej masy kostnej.

Rozpoznanie	Osteoporoza	Osteomalacja	Pierwotna nadczynność przytarczyc	Wtórna nadczynność przytarczyc	Szpiczak mnogi
OB	N	N	N	N	↑↑
Kalcemia	N	↓N	↑	↓N	↑N
Fosfatemia	N	↓↓	↓	↑N	↑N
Fosfataza zasadowa	N	↑	↑	↑N	↑N
UCa/24 h	N	↓N	↑	↓N	↑N
PTH	N	↑	↑	↑	↓N
25(OH)D	N	↓N	↓N	↓N	N
Białko monoklonalne	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)



Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostycznego i kwalifikacji do leczenia.

natomiast wartość prawidłowa BMD zmniejsza poziom zagrożenia i wskazuje na celowość stosowania profilaktyki,

- **Ryzyko niskie** – nie wymaga interwencji leczniczej ani dodatkowych badań.

Próg interwencji leczniczej w każdym kraju powinien być ustalony jednoznacznie z uwzględnieniem RB-10 złamania bliższego końca kości udowej (20). W Polsce za ryzyko niskie przyjęto wartości poniżej 10%, średnie 10-20%, natomiast ryzyko wysokie determinują wartości powyżej 20% (8, 20).

Badanie radiologiczne w osteoporozie

Wprowadzenie. Badanie radiologiczne stanowi podstawę rozpoznania złamania szkieletu obwodowego oraz kompresyjnego złamania kręgu, które jest niepodważalnym, a niekiedy jedynym, dowodem na istnienie osteoporozy. Badanie rtg jest zwykle jednym z pierwszych badań wykonywanych u osoby z dolegliwościami bólowymi ze strony układu kostnego. Diagnozowane radiologicznie złamania osteoporotyczne występują najczęściej w odcinku piersiowym i lędźwiowym kręgosłupa. Rzadziej konieczne jest wykonanie radiogramów miednicy, stawów biodrowych, dalszych nasad kości promieniowych i bliższych odcinków kości ramieniowych.

Rozpoznawane złamania kręgosłupa w rtg i wskazania do jego wykonania. Rozpoznawanie złamania kręgosłupa ma ogromne znaczenie rokownicze i jest niedoceniane. Udokumentowano bowiem, że po jego wystąpieniu ryzyko następnego złamania kręgosłupa wzrasta 11-krotnie, a bkk udowej 2-3-krotnie (21). Występują one u 25% kobiet po 50. r.ż. przy czym aż 60% złamań kręgosłupa jest bezobjawowych (22). Zatem informacja, jaką uzyskujemy z wywiadu pytając o przebyte złamania nie jest do końca prawdziwa, bowiem chora najczęściej nie wie czy miała złamanie kręgosłupa. O złamaniu kręgosłupa może świadczyć zmniejszenie wzrostu. Obniżenie wzrostu o 2 cm w ciągu 1-3 lat wskazuje na złamanie kręgosłupa z 35-procentowym prawdopodobieństwem, a brak obniżenia wyklucza złamanie w 93,6%. Orientacyjnie przyjmuje się, że zmniejszenie wzrostu o 4,0 cm wskazuje na obecność złamania (23).

Do badania radiologicznego kręgosłupa w osteoporozie ustalono następujące wskazania: dolegliwości bólowe wskazujące na świeże złamanie kręgosłupa, utrata wzrostu ok. 4 cm, weryfikacja skuteczności leków w badaniach klinicznych, podejrzenie innych schorzeń stanowiących wskazanie do wykonania rtg.

Ocena radiogramów kręgosłupa – zasady. Niezbędne jest wykonanie osobno radiogramu odcinka piersiowego i lędźwiowego. W celu diagnostyki oceny złamań kręgów wykonujemy radiogramy w projekcji bocznej, natomiast przy innych wskazaniach również w projekcji AP. Ocenie podlegają odcinki Th4-Th12 oraz L1-L4. Wszystkie złamania kręgosłupa są kompresyjne. Z racji deformacji odróżniamy złamania (24): klinowe (obniżona wysokość przednia – najczęstsze),

dwuwklęsłe (obniżona wysokość środkowa), zmiążdżeniowe (obniżona wysokość tylna).

Najczęściej stosowaną w praktyce lekarskiej metodą do oceny złamań kręgosłupa jest półilościowa metoda wg Genanta (25). Jest ona prosta i pozwala na określenie stopnia deformacji w skali od 0 do 3 (stopień 0 – oznacza trzon prawidłowy; stopień 1 – niewielką deformację i obniżenie wysokości trzonu około 20-25%; stopień 2 – umiarkowaną deformację i obniżenie wysokości około 25-40%; stopień 3 – ciężką deformację i obniżenie wysokości i powierzchni około 40%).

Częste wątpliwości czy widoczna na radiogramie deformacja już jest złamaniem rozwiązuje morfometria radiologiczna (MRX – *Morphometric radiography*). Jest to metoda bezwzględnie wymagana w badaniach klinicznych weryfikujących skuteczność antyzłamaniową leków. Wprawdzie jej realizacja nie wymaga szczególnych umiejętności, ale jest ona, niestety, czasochłonna. Pomiar można przeprowadzić za pomocą zwykłej linijki lub metodą komputerową po digitalizacji radiogramu.

Na radiogramie mierzymy kolejno wysokość kręgu: tylną, środkową i przednią. Następnie obliczamy procentową różnicę wysokości w stosunku do wysokości tylnej. Jeżeli złamanie obejmuje również wysokość tylną to odnosimy ją do kręgu leżącego powyżej lub poniżej.

Za próg złamania przyjmuje się najczęściej obniżenie 20% (26).

Diagnostyka różnicowa zmian kostnych z wykorzystaniem rtg. Badanie radiologiczne kręgosłupa lub szkieletu obwodowego stosujemy w diagnostyce różnicowej wielu schorzeń: chorób metabolicznych kości (osteomalacja, choroba Pageta, dysplazja włóknista kości, odruchowa dystrofia współczulna – choroba Sudecka); zespołów endokrynogennych (nadczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, choroba Cushinga); chorób nowotworowych (szpiczak mnogi, ogniska przerzutów i pierwotne nowotwory kości); zespołów bólowych kręgosłupa i innych (26).

Wnioski

Celem diagnostyki osteoporozy jest określenie ryzyka złamania. Badanie densytometryczne może wskazać osoby z podwyższonym ryzykiem złamania, niestety prawidłowy wynik badania DXA nie wyklucza wysokiego ryzyka złamania. Ryzyko złamania można oszacować na podstawie algorytmu FRAX™, który pozwala na obliczenie 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamania także przy braku dostępności do badania densytometrycznego, jedynie przy wykorzystaniu znajomości istnienia klinicznych czynników ryzyka i BMI pacjenta. Badanie rtg kręgosłupa zleca się w celu stwierdzenia złamań trzonów kręgowych, które oznaczają wielokrotny wzrost ryzyka złamania

LECZENIE OSTEOPOROZY

Wprowadzenie

Celem leczenia w osteoporozie jest zapobieganie złamaniom kości: pierwszemu u osób, które nie dozna-

ły złamania, a następnemu, u których już wystąpiło złamanie. Leczenie osteoporozy obejmuje: ograniczenie wpływu czynników ryzyka złamań, w tym zapobieganie upadkom itp. oraz poprawę wytrzymałości kości.

Leczenie powinno być skierowane do osób, które są obciążone ryzykiem bezwzględnym złamania (RB-10) powyżej ryzyka populacyjnego. Wysokość progu interwencji leczniczej jest wynikiem ugody i opracowań różnych grup eksperckich, działających w oparciu o dane populacyjne i uwarunkowania ekonomiczne w swoim kraju. Decyzja o konieczności wdrożenia leczenia farmakologicznego jest tym łatwiejsza, im indywidualne ryzyko złamania (RB-10) jest większe i im bardziej dotyczy boku (7, 8).

W świetle danych literaturowych i ustaleń polskich autorytetów w dziedzinie osteoporozy (brak danych populacyjnych i pełnych opracowań polskich) wydaje się, że pacjentom przy RB-10 niższym niż 10% powinno zalecać się zdrowy styl życia, zapobieganie upadkom oraz poprawę ogólnej sprawności fizycznej. Wysokie RB-10, tj. powyżej 20%, wymaga włączenia leczenia farmakologicznego, niezależnie od wielkości masy kostnej (BMD). Przy średnim zagrożeniu złamaniem (RB-10 pomiędzy 10%-20%), o potrzebie leczenia może przesądzić wynik pomiaru BMD. Obniżona wartość BMD może przesunąć ocenę poziomu zagrożenia złamaniem powyżej 20% i zdecydować o konieczności terapii, a prawidłowa wartość wskaże na celowość działań tylko profilaktycznych (ryc. 1) (7, 27).

Z dotychczasowych badań wynika, że zaistniałe złamanie jest niezależnym od BMD czynnikiem ryzyka złamania (tzn. ryzyko wystąpienia złamania rośnie – nawet przy prawidłowej BMD). Oznacza to, że leczenie farmakologiczne osteoporozy należy zastosować u wszystkich osób ze złamaniami po niewielkim urazie, zwłaszcza trzonów kręgowych, kości przedramienia, bliższego odcinka kości udowej (bez względu na wartość BMD) (5).

Leczenie farmakologiczne – podstawowe dane

Terapia farmakologiczna osteoporozy wpływa na podstawowe procesy zachodzące podczas przebudowy tkanki kostnej, tj. resorpcję (leki antyresorpcyjne) i/lub tworzenie kości (leki anaboliczne), poprawia zatem gęstość mineralną kości, zwiększając jej wytrzymałość mechaniczną i dlatego jest skuteczna (zwłaszcza leczenie antyresorpcyjne) tylko u osób z niską masą kostną.

Skuteczność przeciwlamaniowa leków antyresorpcyjnych jest konsekwencją zmian w cyklu remodelingu kości, w wyniku którego resorpcja jest wolniejsza od jej tworzenia, co powoduje niewielkie działanie anaboliczne związane z wytwarzaniem i mineralizacją kości przez osteoblasty, których aktywność nie jest hamowana przez leki antyresorpcyjne. Oznacza to, że leki antyresorpcyjne zapobiegają dalszej degradacji kości, nie powodują wzrostu grubości beleczek kostnych i liczby połączeń między nimi, nie pogrubiają części korowej przez przyrosty okostnowe i śródkorowe. Natomiast

leki o działaniu anabolicznym stymulują głównie tworzenie nowej kości (wskutek pobudzającego działania na osteoblasty), a w mniejszym stopniu jej resorpcję, wpływają one korzystnie na makro- i mikroarchitekturę tkanki kostnej, co w ostatecznym efekcie przejawia się zmniejszeniem skłonności do złamań.

Lekami zmniejszającymi ryzyko złamania niezależnie od masy kostnej obecnie nie dysponujemy. Dlatego posługujemy się lekami, które spełniły dotychczasowe warunki rejestracji i rekomendacji leku do leczenia osteoporozy, to znaczy wykazały skuteczność w hamowaniu nowych złamań w próbie wielośrodkowej, podwójnie ślepej, z losowo dobranymi pacjentami, pod kontrolą placebo, a wyniki zostały opublikowane w indeksowanym czasopiśmie.

Niestety, do zaledwie kilku badań nad skutecznością leków zmniejszających ryzyko złamania włączono pacjentów w wieku powyżej 80 lat, a ułatwiłoby to sformułowanie zaleceń dla osób starszych, mieszkających w domu lub w zakładach opieki. W leczeniu tej grupy pacjentów stosuje się te same ogólne zasady postępowania i terapii farmakologicznej, co w przypadku młodszych dorosłych. Tak zatem, w osteoporozie starczej do leczenia farmakologicznego wykorzystujemy te same leki antyresorpcyjne i anaboliczne. Wprawdzie jednym z elementów patogenyzy osteoporozy starczej jest zwolniony metabolizm kostny, co wskazuje, że pierwszeństwo winny mieć leki anaboliczne, jednak taki tok rozumowania nie jest w pełni uzasadniony, ponieważ u podłoża osteoporozy starczej leżą często wcześniejsze zmiany kostne związane z rozwojem osteoporozy pomenopauzalnej.

Należy podkreślić, że stosując leczenie farmakologiczne osteoporozy z wykorzystaniem leków przeciwresorpcyjnych czy anabolicznych należy dostarczać do organizmu wapń w ilości 1200 mg/d oraz witaminę D w ilości 800-1000 IU/d (6, 28).

Leki antyresorpcyjne

Aktywność leków antyresorpcyjnych w hamowaniu nowych złamań jest zróżnicowana i wynosi 30-50% po 3. latach stosowania, a niektóre już w 1. roku wykazują ponad 60% skuteczność, utrzymując ją w 4. i 5. roku badania. Nie może to jednak służyć bezkrytycznemu stopniowaniu skuteczności leków antyresorpcyjnych, ponieważ były one stosowane w populacjach o różnym stopniu zaawansowania osteoporozy, czyli z innym poziomem zagrożenia złamaniami, co miało wpływ na końcowe wyniki (29).

Należy podkreślić i to, że każdy z leków antyresorpcyjnych przejawia również określoną aktywność w innych tkankach, będąc przydatnym w leczeniu innych zagrożeń zdrowotnych; np. działa na gruczoł piersiowy (przeciwnowotworowo), na naczynia krwionośne (zapobiega skutkom miażdżycy), przeciwbólowo itp. Mają one również działania uboczne, a ponadto niektóre z nich wymagają specjalnej dyscypliny w przyjmowaniu leku. Znając te fakty lekarz wybiera leczenie farmakologiczne, dla indywidualnego pacjenta kierując się

bezpieczeństwem, skutecznością w hamowaniu złamań, korzyściami w oddziaływaniu leczniczym na inne tkanki i narządy, tolerancją leku i akceptacją jego ceny przez pacjenta, przewidywaną dyscypliną i możliwościami przyjmowania, a także kontynuowania leczenia przez pacjenta.

Zalecając leczenie antyresorpcyjne trzeba mieć świadomość, że jest ono skuteczne wyłącznie przy niskiej masie kostnej, T-score poniżej -2,0. Przed jego rozpoczęciem istnieje **wymóg sprawdzenia BMD metodą DEXA w szyjce kości udowej. Powinno być stosowane łącznie z wapniem i witaminą D, niezależnie od stosowanego leku antyresorpcyjnego** (6, 28).

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ). Estrogeny zwalniają przyspieszony obrót kostny związany z menopauzą i zapobiegają utracie masy kostnej we wszystkich miejscach szkieletu, niezależnie od wieku i czasu trwania leczenia. Długoterminowe stosowanie HTZ jest niestety niekorzystne dla organizmu (wzrost ryzyka: choroby wieńcowej, raka sutka, endometrium, choroby zakrzepowo-zatorowej, udaru mózgu) – pomimo ochronnego wpływu na kość (30, 31). Dlatego aktualnie nie zaleca się już stosowania HTZ jako postępowania pierwszego wyboru w prewencji i leczeniu osteoporozy. W większości krajów zaleca się stosowanie HTZ wyłącznie w celu zwalczania objawów menopauzy, w możliwie najmniejszych dawkach i jak najkrócej.

W świetle aktualnych danych u osób starych nie ma miejsca na wykorzystanie HTZ w leczeniu osteoporozy.

Wybiórcze modulatory receptora estrogenowego. Wybiórcze modulatory receptora estrogenowego (*selective estrogen receptor modulators* – SERM) to leki niesteroidowe łączące się z receptorem estrogenowym, działające agonistycznie lub antagonistycznie, zależnie od tkanki. Raloksyfen zapobiega utracie tkanki kostnej i zmniejsza o 30-50% ryzyko złamań kręgow u kobiet po menopauzie, o małej masie kostnej i z osteoporozą, z wcześniejszymi złamaniami lub bez złamań kręgow (32). Nie zaobserwowano znamiennej redukcji częstości złamań kości innych niż kręgi. Skutkiem niepożądanym jest zwiększenie częstości żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, a korzystnym pozaszkieletowym działaniem zmniejszenie wystąpienia inwazyjnego raka sutka (o ok. 60%), (33).

Podsumowując: bilans korzyści i ryzyka związanego ze stosowaniem raloksyfenu jest korzystny, a lek ten jest powszechnie dopuszczony do zapobiegania i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. Zaletą jest jego przyjmowanie 1 raz dziennie, niezależnie od pory dnia ani posiłku. Po uwzględnieniu przeciwwskazań Raloksyfen może być wykorzystany do profilaktyki i leczenia osteoporozy u kobiet (nie mężczyzn) w starszym wieku.

Bisfosfoniany – podstawowe dane. Bisfosfoniany (BS) są najstarszą grupą leków. Wspólną cechą BS jest duże powinowactwo wbudowywania się do nowopowstającego minerału tkanki w miejscach żywej przebudowy kości, odporność na hydrolizę i bardzo długa

aktywność (w tkance kostnej) – wiele lat. Ich działanie polega na hamowaniu resorpcji kości przez osteoklasty, głównie na skutek indukcji apoptozy.

Wszystkie BS są substancjami źle wchłaniającymi się z przewodu pokarmowego (zaledwie 1-3% podanej dawki), nie ulegają metabolizacji i wydalane są w stanie niezmienionym z moczem i kałem. Wchłanianie bisfosfonianów dodatkowo obniża przyjmowanie ich razem z pokarmem, zwłaszcza bogatym w wapń lub inne dwuwartościowe kationy prowadzące do chelatacji w przewodzie pokarmowym. Z tego powodu tak ogromnie istotne jest przyjmowanie ich na pusty żołądek i popijanie czystą, odwapnioną gotowaną wodą. Bisfosfoniany wykazują ponadto miejscowe działanie drażniące na górny odcinek przewodu pokarmowego, zwłaszcza przełyku. Dlatego nie należy ich ani rozgryzać, ani ssać, lecz połykać w całości, utrzymując pozycję wyprostną (siedząc lub stojąc) przez 30 minut po połknięciu tabletki. Niemożliwość utrzymania pozycji pionowej, przepuklina rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku oraz czynna choroba wrzodowa stanowią przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami (8, 20, 28).

W Polsce do zapobiegania osteoporozie i leczenia jej zarejestrowano aminobisfosfoniany: alendronian, risedronian, ibandronian, zoledronian.

– **Alendronian.** Aktualnie jest zarejestrowany do profilaktyki i leczenia osteoporozy pierwotnej i posterydowej u kobiet i mężczyzn w dawce 10 mg/d. i 70 mg jeden raz w tygodniu.

– **Risedronian.** Risedronian zarejestrowano do profilaktyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej i posterydowej u kobiet i mężczyzn w dawce 5 mg/d. i jednodobowej dawce 35 mg.

– **Ibandronian.** Ibandronian (IB) zarejestrowano do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej w dawce 150 mg raz w miesiącu lub dożylnie (3 mg) co 3 miesiące.

– **Zoledronian.** Kwas zoledronowy podawany dożylnie 5 mg raz w roku zyskał rejestrację do leczenia osteoporozy pierwotnej i posterydowej u kobiet i mężczyzn.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania bisfosfonianów jest korzystny. Bisfosfoniany podawane doustnie powodują łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe, rzadko wywołują zapalenie przełyku, natomiast bisfosfoniany stosowane dożylnie mogą wywołać krótkotrwałą reakcję ostrej fazy z gorączką, bólem mięśni i kości, które zmniejszają się lub ustępują po podaniu kolejnych dawek. U chorych na nowotwory złośliwe, otrzymujących duże dawki pamidronianu lub kwasu zoledronowego dożylnie, opisywano przypadki martwicy żuchwy i szczęki. Częstość występowania tego powikłania u osób z osteoporozą leczonych bisfosfonianami podawanymi doustnie i dożylnie jest bardzo mała (rzędu 1 na 100 000 przypadków), przy czym jego związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem bisfosfonianów nie został potwierdzony. Nie należy ich stosować u chorych z niewydolnością nerek.

Należy podkreślić, że stosowanie bisfosfonianów nie codziennie, ale raz w tygodniu (34), czy nawet raz w miesiącu doustnie poprawia długoterminową akceptację leczenia i stanowi znaczne ułatwienie w leczeniu osteoporozy, zwłaszcza u osób starych. Stosowanie dożylnie BS umożliwia leczenie nie tylko u osób z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego, ale także u tych osób, u których przestrzeganie zasad terapii z powodu małej współpracy (głównie zaburzeń mentalnych u osób starych) jest utrudnione, a czasami nawet niemożliwe (35).

Kalcytonina. Kalcytonina (CT), peptyd produkowany przez komórki C tarczycy, obniża resorpcję kostną poprzez bezpośrednie hamowanie aktywności osteoklastów. Kalcytonina wykazuje dodatkowo działanie przeciwbólowe, co jest wykorzystywane w leczeniu osób z nowym złamaniem osteoporotycznym. W leczeniu osteoporozy znalazła miejsce CT łososiowa, (która jest znacznie aktywniejsza od ludzkiej w hamowaniu resorpcji kości) w formie donosowej (ponieważ tylko podawanie donosowe 200 IU/d CT zmniejszyło częstość złamań trzonów kręgow o 33% w porównaniu z placebo. Nie wykazano wpływu leczenia CT na ryzyko złamań obwodowych) (36). Tolerancja leku jest bardzo dobra. Objawy uboczne po aerozolu donosowym to podrażnienie śluzówki nosa (po podaniu parenteralnym częściej występują inne objawy uboczne: zaczerwienienie skóry w miejscu wstrzyknięcia, nudności, bóle brzucha).

Kalcytonina jest zarejestrowana do leczenia osteoporozy. Postać donosowa – 200 IU/d.

Denosumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ligandowi receptora aktywatora czynnika jądrowego KB (*receptor activator of nuclear factor- κ B ligand*, RANK). Hamuje on powstanie i aktywność osteoklastów, tym samym zmniejszając resorpcję kości. Udokumentowano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, złamań pozakręgowych i złamań w odcinku bliższym kości udowej u kobiet z osteoporozą. Denosumab został zarejestrowany do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej (2010 r.). Objawy uboczne to zapalenie tkanki podskórnej w miejscu wstrzyknięcia, niezmiernie rzadko martwica kości szczęki (37, 38).

Lek podawać należy podskórnie co 6 miesięcy w dawce 60 mg. Dwukrotne wstrzyknięcie leku w ciągu roku poprawia stosowanie się chorych do zaleceń. Nie wymaga on uwzględnienia wydolności nerek, co jest atutem w jego stosowaniu u ludzi starych, niejednokrotnie z obniżoną filtracją nerkową, wynikającą z wieku.

Leki anaboliczne

Znaczna różnorodność leków antyresorpcyjnych kontrastuje ze skromną liczbą preparatów stymulujących tworzenie nowej tkanki kostnej. Tymczasem tylko leki o silnym działaniu anabolicznym stwarzają szansę na odtworzenie struktury szkieletu i efektywne zmniejszenie częstości złamań kości u osób z osteoporozą zaawansowaną. Najbardziej obiecujący w tym względzie jest parathormon i stront.

Parathormon (PTH). PTH jako hormon wydzielany przez przytarczycę w sposób ciągły i w nadmiarze nasila resorpcję kości, podobnie jak w pierwotnej nadczynności przytarczyc. Podany cyklicznie pulsacyjnie we wstrzyknięciach przejawia duże działanie anaboliczne na kość. Pulsacyjna podaż PTH odtwarza odporność tkanki kostnej poprzez stymulację kościotworzenia na powierzchni kości, pogrubienie warstwy korowej (obu jej powierzchni) i zachowanych beleczek kostnych oraz, prawdopodobnie, przez zwiększenie liczby beleczek kostnych i ich połączeń (39).

Stosowanie PTH w czasie badań klinicznych nie wiązało się z wystąpieniem poważnych objawów niepożądanych (ból głowy, nudności, tachykardia). Przeciwwskazaniem do ich stosowania jest hiperkalcemia oraz stany przebiegające z nieprawidłowym wzmożonym obrotem kostnym, a także niewydolność nerek.

W leczeniu osteoporozy stosuje się całą cząsteczkę (aminokwasy 1-84), jak również fragment N-końcowy 1-34 (teryparatyd). W związku z ich inną masą cząsteczkową równoważna dawka teryparatydu wynosi 40% dawki PTH 1-84 (tzn. dawki 20 i 40 μ g teryparatydu odpowiadają odpowiednio 50 i 100 μ g PTH 1-84).

W Polsce PTH zyskało rejestrację do leczenia ciężkiej osteoporozy u osób z osteoporozą pierwotną i posterydową u obu płci. Zalecane dawki to odpowiednio 20 μ g teryparatydu i 100 μ g PTH (1-84) dziennie w postaci wstrzyknięć podskórnych (39, 40). Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 2 lata.

Stront. Ranelinian strontu (RS) wykazuje działanie przeciwresorpcyjne i anaboliczne przez indukowanie wzrostu aktywności preosteoblastów oraz zmniejszenie zróżnicowania, dojrzewania i aktywności resorpcyjnej osteoklastów. Podawany doustnie w dawce 2,0 g/dobę kobietom z osteoporozą i po menopauzie, ujawnił swoje działanie przeciwzłamaniowe (41- 43).

Zalecana dawka dzienna to saszетка zawierająca 2 g ranelinianu strontu przyjmowana doustnie. Wchłanianie leku hamuje pokarm, mleko i jego przetwory, dlatego lek należy przyjmować pomiędzy posiłkami, najlepiej wieczorem, przynajmniej 2 godziny po posiłku. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki w zależności od wieku, ani u chorych z lekką i umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-70 ml/min). Nie zaleca się stosowania ranelinianu strontu u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny \leq 30 ml/min).

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem ranelinianu strontu są zazwyczaj łagodne i przemijające. Najczęstsze objawy niepożądane to nudności i biegunka, które zazwyczaj występują na początku leczenia i ustępują po 3 miesiącach stosowania leku (41).

Stront – został zarejestrowany do profilaktyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej kobiet w dawce 2 g/d doustnie.

Zasady wyboru terapii i zalecenia w osteoporozie

Wybór leczenia farmakologicznego związany jest z wiekiem i współistniejącymi zagrożeniami. W dokon-

niu wyboru pomaga nie tylko znajomość wyników prób klinicznych, w których wykazano skuteczność przeciwzłamaniową leków, ale i w jakim wieku oraz po jakim czasie leczenia ujawnia się ich korzystne działanie. Dopiero na ich podstawie można zalecać poszczególne leki osobom wymagającym farmakoterapii. Wybór leku ułatwia metaanaliza wystandaryzowanych prób klinicznych (uznanych za dowód o najwyższej wiarygodności) oceniających wpływ badanej interwencji na ryzyko złamań, którą przeprowadził Belgian Bone Club. Wyniki tej metaanalizy stanowią podstawę poniższych uwag i rekomendacji (44):

- Pokrycie dziennego zapotrzebowania na wapń i witaminę D odgrywa pierwszoplanową rolę w zapobieganiu i strategii leczenia osteoporozy. W Polsce przy średnim spożyciu wapnia w ilości 400 mg i powszechnym niedoborze witaminy D, suplementacja 600-800 mg wapnia elementarnego, jak również 800 IU witaminy D jest uzasadniona w 6-8 dekadzie życia; w starszym wieku powyższe wymogi zwiększają się i witaminę D należy podawać w dawce 1000 IU/d przez cały rok.

- Hormonalna terapia zastępcza nie stanowi obecnie leczenia pierwszego rzutu. Ze względu na skuteczność przeciwzłamaniową kręgow i przedramienia, ale i możliwe zagrożenia nowotworowe sutka i jajników oraz prawdopodobieństwo nasilenia powikłań sercowo-naczyniowych uzasadnione jest oferowanie jej tylko kobietom z nasilonymi objawami wypadowymi, z ograniczonym czasem stosowania do 60. r.ż. i możliwie w najmniejszej dawce.

- Raloxifen stanowi alternatywę w zapobieganiu osteoporozie u kobiet kilka lub kilkanaście lat po menopauzie, bez objawów wypadowych. Ponieważ nie ma górnej granicy wieku do jego stosowania jest on naturalnym następcą terapii hormonalnej u kobiet po 60. r.ż. Raloxifen zmniejsza nie tylko ryzyko złamań trzonów kręgowych, ale zagrożenie rakiem gruczołu piersiowego, a także ogranicza powikłania miażdżycy. Raloksyfen stanowi propozycję dla kobiet z niską masą kostną, z/bez złamań kręgow. Hamuje złamania kręgow już w zakresie BMD osteopenii.

- Kalcytonina ma swoje korzystne działanie przeciwzłamaniowe w obrębie trzonów kręgowych u osób z osteoporozą i ujawnionymi już złamaniami, a także działanie przeciwbólowe. Powinno być zatem rozważone stosowanie jej u ludzi starszych ze złamaniem kręgow we wczesnym okresie. Wysoka cena postaci donosowej, ogranicza jej stosowanie.

- Aminobisfosfoniary wykazują dużą skuteczność w zmniejszaniu nowych złamań w obrębie zarówno szkieletu osiowego, jak i obwodowego. Stąd zalecane są do leczenia osteoporozy u chorych z zaistniałymi złamaniami, osób starszych, u których ryzyko złamania szyjki kości udowej wzrasta z wiekiem. Bisfosfoniary – alendronian (10 mg/dobę, 70 mg raz w tygodniu) i risedronian (5 mg/dobę, 35 mg raz w tygodniu) – hamują ryzyko złamań b.k.k.u.

u pacjentek z zaawansowaną osteoporozą, stanowiąc pierwszą propozycję dla kobiet w zaawansowanym wieku. Ibandronian wykazuje znamienne skutecznosc w osteoporozie ze złamaniami, ograniczając zagrożenie nowymi złamaniami kręgow i pozakręgowymi. Ibandronian jest dostępny w dawce 150 mg (od 2005 r.) do stosowania raz w miesiącu, a także w formie dożylniej (od 2006 r.) w dawce 3 mg – do stosowania raz na 3 miesiące. Zoledronian uzyskał rejestrację do leczenia zaawansowanej osteoporozy pierwotnej (w roku 2008) u kobiet i mężczyzn oraz w osteoporozie posterydowej u obu płci, przez dożylnie podanie tego leku raz w roku w dawce 5 mg.

- PTH (Teriparatide) hamuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych u kobiet i mężczyzn zaawansowanej osteoporozie pierwotnej a także w osteoporozie posterydowej u obu płci. Analiza kosztów do korzyści adresuje ten lek dla osób o najwyższym stopniu zagrożenia złamaniami i z niską masą kostną.

- Ranelinian strontu, pobudzając tworzenie i hamując resorpcję, zmniejsza ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią, osteoporozą i zaawansowaną osteoporozą. Zmniejsza również ryzyko złamań pozakręgowych u kobiet w 8. i 9. dekadzie życia z niską masą kostną.

- Denosumab (nie był brany pod uwagę w przytoczonej analizie, ponieważ został zarejestrowany do leczenia osteoporozy po opublikowaniu pracy). Zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, złamań pozakręgowych i złamań w odcinku bliższym kości udowej u kobiet z osteoporozą, podawanie raz na 6 miesięcy podskórnym, bez konieczności modyfikowania dawki leku u osób z niewydolnością nerek adresuje denosumab także do ludzi starych, często nieprzestrzegających wymogów terapii innymi lekami ze względu na skomplikowanie dawkowanie lub objawy uboczne z przewodu pokarmowego.

Metaanaliza przeprowadzana przez Belgian Bone Club pozwala także wnioskować, że:

- Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać czasu przeprowadzonego badania klinicznego wykazującego jego skuteczność i bezpieczeństwo. To stanowisko wynika z nowych badań na modelach zwierzęcych, wskazujących na osłabienie wytrzymałości kości przez nadmierne zahamowanie jej resorpcji, prowadzące do nadmiernej mineralizacji i niezdolności do samonaprawy mikrozłamań.

- Nie należy porównywać skuteczności przeciwzłamaniowej różnych leków przez pryzmat BMD i/lub krzywych wydalania markerów biochemicznych przemian kostnych, ponieważ nie wykazano liniowej zależności pomiędzy wzrostem BMD a stopniem hamowania przebudowy kości i ryzyka złamań.

- Brak jest wystarczających dowodów na zwiększenie istotnej skuteczności poprzez łączenie ww. leków, mogą się natomiast sumować objawy niepożądane oraz niekorzystnie zahamować fizjologiczną, potrzebną przebudowę kości (45).

PREWENCJA UPADKÓW/ZAPOBIEGANIE ZŁAMANIAM

Wprowadzenie

U osób w starszym wieku, zapobieganie upadkom które są bezpośrednią przyczyną (100% złamań przedramienia, 90% złamań bliższego końca kości udowej i około 25% złamań kręgosłupa), jest niezwykle ważne i trudne. Częstość upadków wzrasta wraz z wiekiem. Po 65. r.ż. około 35-40% ogólnie zdrowych, samodzielnych osób upada co najmniej raz w roku, a po 80. r.ż. prawie 50%. Wykazano, że pacjenci hospitalizowani upadają 3 razy częściej niż osoby mieszkające samodzielnie. Kobiety upadają 3-krotnie częściej niż mężczyźni (8, 9). 60% upadków ma miejsce w domu, pozostałe na zewnątrz. Około 5% upadków kończy się złamaniem, z czego połowa to złamania b.k.k. udowej. Pomimo tak częstych upadków zwłaszcza u osób starszych nie są one uwzględniane w obliczaniu RB-10. Niemniej jednak zapobieganie upadkom ma kluczowe znaczenie w prewencji złamań, zwłaszcza w tej grupie osób. **Dlatego każdy pacjent w wieku podeszłym, niezależnie od podejrzenia o osteoporozę powinien być poinformowany o ryzyku upadku i możliwości jego unikania** (8, 46, 47).

Przyczyny upadków

Na upadek składa się najczęściej kilka przyczyn, które można podzielić na: zewnętrzne (środowiskowe) i medyczne (wewnętrzne) (48).

Czynniki zewnętrzne (środowiskowe): w domu – słabe oświetlenie, przeszkody na podłodze, śliskie dywaniki, nieprawidłowe obuwie, brak uchwytów w łazience, progi, schody, a poza domem – śliskie powierzchnie, nierówne chodniki, lód, śnieg, transport publiczny.

Czynniki wewnętrzne (medyczne) to opisanych dotąd około 400 różnych czynników ryzyka upadków; z tego tylko kilkanaście ma udokumentowane badania spełniające kryteria EBM (medycyna oparta na faktach).

Do innych najczęściej podawanych czynników należą: omdlenia, choroby serca, zaburzenia neurologiczne, leki (sedatywne, psychotropowe, kardiologiczne), terapia wielolekowa (4). Po ocenie ryzyka upadku należy wdrożyć leczenie (48).

Wieloczynnikowy program prewencji upadków

Ogólnymi programami zapobiegania upadkom powinna być objęta cała populacja, a indywidualnie dobranymi osoby, które są zagrożone upadkami. Takimi osobami są pacjenci starsi (60-65 lat) oraz osoby obciążone czynnikami ryzyka upadku. Na strategię zapobiegania upadkom składają się: identyfikacja osób zagrożonych upadkiem, wieloczynnikowa analiza upadków i wieloczynnikowa prewencja upadków.

Ponieważ na upadek składa się wiele różnych przyczyn, to do skutecznego zapobiegania należy zastosować wieloczynnikowy program prewencji, dopasowany indywidualnie do stwierdzonych zaburzeń. Programy te powinny uwzględniać rozpoznane u danego chorego problemy zdrowotne (np. osteoporoza,

niewydolność serca, omdlenia) oraz zdiagnozowane czynniki ryzyka. Programy prewencji upadków obejmują 4 zasadnicze obszary interwencji: trening siły i równowagi, eliminacja domowych czynników ryzyka, poprawa funkcjonowania narządu wzroku, układu krążenia, funkcji umysłowych, weryfikacja stosowanych leków, włącznie z odstawieniem niektórych środków.

Praktyczne zalecenia lekarskie w zakresie zapobiegania upadkom w Polsce

Mając świadomość, że w obecnej sytuacji służby zdrowia w Polsce zarówno wdrożenie bardzo dokładnej analizy przyczyn upadków, jak i wieloczynnikowych programów prewencji (są opracowane i realizowane w innych krajach europejskich) jest nierealne, zaproponowano tymczasowy uproszczony schemat postępowania (49).

Zalecenia praktyczne:

- każdego pacjenta po 60. r.ż. pytamy o upadki w ostatnim roku i przebyte złamania,
- każdego pacjenta, a zwłaszcza z ryzykiem złamania, informujemy, że przyczyną złamań są upadki i co jest ich przyczyną. Przyczyny zewnętrzne – w domu: słabe oświetlenie, przeszkody na podłodze, śliskie dywaniki, obuwie, brak uchwytów w łazience, progi. Przyczyny zewnętrzne – poza domem: śliskie powierzchnie, nierówne chodniki, lód, śnieg, transport uliczny,
- sprawdzamy czy chory nie jest obciążony typowymi czynnikami ryzyka upadku:
 - wzrok (czy dobrze widzi, czy nosi okulary),
 - siła mięśniowa (orientacyjne informacje – uścisk dłoni),
 - chód (czy nie ma zawrotów głowy, zaburzeń chodu, zmian zwyrodnieniowych stawów,
 - czy zażywa leki (uspokajające, sedatywne, nasenne, przeciwdepresyjne).
- jeżeli pacjent doznał upadku – ustalamy jego przyczyny i wdrażamy odpowiednie leczenie: weryfikujemy wymienione wyżej czynniki ryzyka upadku, oceniamy stan układu neurologicznego, sercowo-naczyniowego, oceniamy chód i równowagę ciała,
- wdrożenie schematu aktywnego zapobiegania upadkom: trening siły i równowagi, eliminacja domowych czynników ryzyka, poprawa funkcjonowania narządu wzroku, układu krążenia, funkcji umysłowych, weryfikacja stosowanych leków, włącznie z odstawieniem niektórych,
- informujemy o osobistym zabezpieczeniu: „wolne ręce” celem możliwości amortyzacji upadku (torba na ramię lub plecak na zakupy), obuwie z podszwą przeciwpoślizgową,
- pomoce ortopedyczne dla osób w złej kondycji fizycznej (laski, balkoniki, podpórki).

WNIOSKI

Zapobieganie upadkom ma kluczowe znaczenie w prewencji złamań. Każdy pacjent w wieku podeszłym, niezależnie od podejrzenia o osteoporozę powinien być poinformowany o ryzyku upadkiem i możliwości jego unikania.

PIŚMIENNICTWO

1. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
2. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Geneva 1994.
3. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285, 6: 785-94.
4. Badurski J, Dobreńko A, Nowak N et al.: Epidemiologia złamań osteoporotycznych i ocena 10-letniego ryzyka złamania w populacji kobiet regionu Białystok (BOS-2) algorytmem FRAX™ – WHO. *Reumatologia* 2008; 46: 72-79.
5. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B et al.: The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1363-67.
6. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group: Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK 2008.
7. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al.: European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 9: 399-428.
8. Badurski J, Czerwiński E, Marcinowska-Suchowierska E: Osteoporoza – ocena ryzyka złamania. Status Quo Arte Anno 2007/2008: Przegląd stanowiąc: Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Europejskiej Agencji Medycznej (EMA), Europejskiego Towarzystwa Klinicznych i Ekonomicznych Aspektów Osteoporozy (ESEAO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), Polskiej Fundacji Osteoporozy (PFO) i Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii (PTOA). *Post Nauk Med* 2008; 21(6): 335-59.
9. Czerwiński E, Lorenc R, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Medycyna po Dyplomie* 2006; 4 (06): 1-10.
10. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC: International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2004; 7 (1): 1-6.
11. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al.: Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fracture. *Arch Intern Med* 2004; 164/10: 1108-1112.
12. Black DM: Revision of T-score BMD diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2000; 11 (Supl. 12): S58.
13. Kanis JA: Diagnostic criteria for osteoporosis – where do we stand? *Osteoporosis Int* 2001; 12: S1.
14. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K et al.: Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431-71.
15. Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E: Przydatność badań laboratoryjnych w diagnostyce różnicowej niskiej masy kostnej. *Post Nauk Med* 2010.
16. Freitag A, Barzel US: Differential diagnosis of osteoporosis. *Gerontology* 2002; 48: 98-102.
17. Wagman RB, Maracus R (ed): Beyond bone mineral density: navigating the laboratory assessment of patients with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4429-30.
18. Giannini S, Nobile M, Carbonare LD et al.: Hypercalciuria is a common and important finding in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 209-213.
19. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:18-28.
20. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E et al.: Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 3.
21. Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C et al.: Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteop Int* 1999; 10 (3): 214-221.
22. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al.: Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 989-995.
23. Siminoski K, Jiang, GJ, Adachi D et al.: Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 403-410.
24. Cummings SR, Cosman F, Jamal SA: Osteoporosis. An evidence-based guide to prevention and management. Philadelphia: Am Coll of Physicians 2002.
25. Genant HK, Powell MR, Cann CE, Stebler B, Rutt BK, Richardson ML, Kolb FO: Comparison of methods for in vivo spinal mineral measurement in Proceedings of the 4th International Workshop on Bone and Soft Tissue Densitometry. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1985; 9: 630-631.
26. Czerwiński E, Osieleń J, Borowy P: Złamania w osteoporozie. *Twój Magazyn Medyczny. Osteoporoza II.* 14/2003; 131: 4-10.
27. Johnell O: When is intervention worthwhile in osteoporosis. Fifth Baltic Bone & Cartilage Conference in Naantali, Finland, 2005.
28. Marcinowska-Suchowierska E, Tałałaj M: Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Post Nauk Med* 2009; 5: 376-86.
29. Marcus R, Wong M, Heath H 3rd, Stock JL: Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23 (1): 16-37.
30. Roussow JE, Anderson GL, Prentice RL et al.: 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.
31. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al.: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
32. Ettinger B, Blac 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. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
33. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL et al.: Effects of tamoxifene vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727-41.
34. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G: Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano)* 2000; 12: 1-12.
35. Lorenc R, Kryśkiewicz E: Efektywność długoterminowego działania bisfosfonianów. *Pol Arch Med Wew* 2010; 120 (Supl. 1): 48-54.
36. Chesnut CH, Silverman S, Adriano K 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: 267-276.
37. Franek E: Przeciwwłamaniowe działanie Denosumabu. *Arch Med Wew* 2010; 120 (Supl. 1): 45-48.
38. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 756-65.
39. Neer RM, Arnoud 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.
40. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ et al.: Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3069-76.
41. Badurski J: Ranelat strontu stymuluje tworzenie i hamuje resorpcję kości, redukuje nowe złamania kręgowo, pozakręgowo i kości udowej u kobiet z osteoporozą: prezentacja badań podstawowych i prób klinicznych. *Postępy Osteoartrologii* 2003; 14 (Supl. 1).
42. Meunier J, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector T et al.: The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.

43. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
44. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y et al.: Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005; 16: 239-54.
45. Rabenda V, Hanssens L, De Ceulaer F, Reginster JY: Is there any interest in combining treatments in osteoporosis? *Curr Rheumatol Rev* 2005; 1: 49-55.
46. Cummings SR, Melton LJ: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1761-67.
47. Rubenstein LZ, Josephson KR: The epidemiology of falls and syncope. *Clinics in Geriatrics Medicine*. Philadelphia: W.B Saunders Co; 2002.
48. Czerwiński E, Borowy P, Jasiak-Tyrkalska B: Współczesne zasady zapobiegania upadkom z wykorzystaniem rehabilitacji. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 2006; 8 (4): 380-87.
49. Czerwiński E, Lorenc R, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A: Stanowisko Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w sprawie standardów diagnostyki i leczenia osteoporozy w Polsce. *Medycyna po Dyplomie* 2006; 4 (06): 1-10.

otrzymano/received: 31.03.2011
zaakceptowano/accepted: 20.04.2011

Adres/address:
*Ewa Marcinowska-Suchowierska
Klinika Medycyny Rodzinnej,
Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
SPSK im. Prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: (22) 628-69-50, fax: (22) 622-79-81
e-mail: e.marcinowska@cmkp.edu.pl