



Osteoporoza starcza

Senile osteoporosis

Luiza Napiórkowska¹, Edward Franek^{1, 2}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA, Warszawa

²Zakład Badawczo-Leczniczy Endokrynologii Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Streszczenie

Niniejsza praca stanowi podsumowanie wiedzy na temat osteoporozy starczej. Zwrócono w niej uwagę na dużą chorobowość i koszty ponoszone przez systemy opieki zdrowotnej z powodu złamań. Omówiono również pokrótce złożoną etiopatogenezę choroby, związaną zarówno z niedoborami witaminy D, jak i niedoborami innych hormonów, niedożywieniem białkowo-energetycznym, upośledzeniem układu nerwowo-mięśniowego i innymi czynnikami. Przedstawiono także możliwości diagnostyki (RTG, densytometria, 10-letnie ryzyko złamania) i leczenia. (**Pol J Endocrinol 2009; 60 (2): 110–114**)

Słowa kluczowe: osteoporoza starcza, diagnostyka, leczenie, FRAX

Abstract

The presented paper aims to summarize knowledge regarding senile osteoporosis. The article highlights high prevalence of the disease and the burden caused by osteoporotic fractures on the healthcare system. It describes shortly a complex etiopathogenesis, in which vitamin D deficiency, other hormonal disturbances, protein-energy malnutrition, dysfunction of neuromuscular system and other factors may play a role. Possible diagnostics (x-rays, dual x-ray absorptiometry, 10-years fracture risk) and therapeutic methods are also presented. (**Pol J Endocrinol 2009; 60 (2): 110–114**)

Key words: senile osteoporosis, diagnostics, management, FRAX

Epidemiologia osteoporozy i złamań osteoporotycznych

Osteoporozę rozumie się obecnie jako chorobę układu kostnego, której konsekwencją kliniczną są złamania kości. Za złamanie związane z osteoporozą uważa się tak zwane złamanie niskoenergetyczne, definiowane jako złamanie powstałe na skutek upadku z pozycji stojącej, „z wysokości ciała”, dokonane w typowej lokalizacji: kręgosłup, szyjka kości udowej, nadgarstek, kość ramienna. Złamania stanowią olbrzymi problem epidemiologiczny. Oceniono, że w 2000 roku na świecie wystąpiło 9 milionów złamań osteoporotycznych, z czego 1,6 miliona dotyczyło szyjki kości udowej, 1,7 miliona — nadgarstka, a u 1,4 miliona osób zaobserwowano jawne klinicznie złamanie kręgosłupa. Największy odsetek złamań osteoporotycznych odnotowano w Europie (34,8%) [1]. Koszt leczenia tych złamań oszacowano na około 32 miliardy euro, a przewiduje się, że w 2050 roku wzrośnie on ponad 2-krotnie — do 76 miliardów euro [2].

Konsekwencją osteoporozy starczej są przede wszystkim złamania szyjki kości udowej oraz złamania przez- i podkrętarzowe. Ostatnio opublikowano dane epidemiologiczne dotyczące częstości tych złamań w Polsce [3]. Średnia zapadalność na ten typ złamań wynosi w Polsce w populacji powyżej 50. roku życia 165/100 000 mieszkańców/rok, jednak w populacji starszej niż 85 lat wynosi aż 666 (mężczyźni) lub nawet 1138 (kobiety) przypadków na 100 000/rok.

Etiopatogeneza osteoporozy starczej

Etiopatogeneza osteoporozy starczej jest znacznie bardziej złożona niż etiopatogeneza osteoporozy pomenopauzalnej, której główną przyczyną jest „wypadnięcie” ochronnego działania estrogenów. Tradycyjnie za najważniejszy element patogenetyczny osteoporozy starczej uważa się niedobór witaminy D. Dotyczy to przede wszystkim niedoboru 25-hydroksywitaminy D, bardzo częstego u starszych osób na całym świecie [4],



Prof. dr hab. med. Edward Franek, Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, tel.: (022) 508 14 05, faks: (022) 508 14 00, e-mail: Edward.Franek@cskmswia.pl

również w Polsce (średnie stężenie witaminy D w populacji starszych kobiet nieleczonych z powodu osteoporozy w Polsce wynosi tylko 13,5 ng/dl — dane własne niepublikowane). Po drugie, upośledzenie czynności nerek, częste w starszym wieku (choć niewystępujące w całej populacji osób starszych [5]), prowadzi do zmniejszenia stężenia 1,25-dihydroksywitaminy D, nawet przy prawidłowych jej zapasach w ustroju [6]. Niedobory witaminy D mogą z kolei prowadzić do zmniejszenia wchłaniania wapnia, zmniejszenia jego stężenia w surowicy i w konsekwencji do wtórnej nadczynności przytarczyc, której skutkiem jest między innymi zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*).

Obecnie wiadomo jednak, że jest to jedynie jeden z elementów patogenezy osteoporozy starczej. Oczywiście jest, że u jej podłoża leżą często wcześniejsze zmiany kostne związane z rozwojem osteoporozy pomenopauzalnej. Na zmiany te nakładają się czynniki, takie jak niedożywienie białkowe i energetyczne, niedobory innych niż estrogeny hormonów (hormonu wzrostu, insulinopodobnego czynnika wzrostu [IGF-1, *insulin-growth factor 1*], androgenów), zmniejszenie ruchomości chorych lub nawet ich unieruchomienie (które prowadzi do bardzo szybkiej utraty masy kostnej). Niezwykle ważnym czynnikiem ryzyka złamania są upadki, które w wieku starszym mają z kolei związek z osłabieniem mięśni, chorobami układu nerwowo-mięśniowego, zaburzeniami widzenia, działaniem leków, zaburzeniami poznawczymi, a także różnymi czynnikami środowiskowymi (np. złe oświetlenie, przeszkody na trasie codziennego poruszania się) [7]. W starszym wieku częściej również występują cukrzyca, hiperkortyzolizm (także jatrogenny) i inne choroby związane pośrednio lub bezpośrednio z ryzykiem utraty masy kostnej i złamań.

Diagnostyka osteoporozy starczej

Najstarszym badaniem używanym w diagnostyce osteoporozy jest badanie rentgenowskie. Obecnie nie służy ono jednak do oceny gęstości kości (ocena na jego podstawie była bardzo zawodna), ale do oceny obecności złamań. Badanie RTG wykonuje się rutynowo w diagnostyce złamań pozakręgowych. Coraz częściej jednak wykonuje się także zdjęcia kręgosłupa w celu oceny ewentualnych złamań kręgów. Inną metodą oceny deformacji kręgów jest badanie morfometryczne [8].

Badanie densytometryczne (polegające na pomiarze absorpcji promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych długościach fali przez ośrodki o różnych gęstościach) pozwala na ocenę BMD, mierzonej zarówno w wartościach bezwzględnych (g/cm^2), jak i odnoszonych do szczytowej masy kostnej lub wieku i przedstawianych jako tak zwane T-score i Z-score.

Niskie wartości BMD ($T\text{-score} < -2,5$ odchylenia standardowego [SD, *standard deviation*]) są dobrym predyktorem złamania, jednak niejedynym, na co w ostatnich latach zwraca się coraz większą uwagę. Uwzględnienie innych czynników ryzyka, a także uwzględnienie faktu, że najważniejszym powikłaniem osteoporozy są złamania, doprowadziło do stworzenia koncepcji 10-letniego bezwzględnego ryzyka złamań. Za ryzyko niskie uważa się wartości poniżej 10%, średnie — 10–20%, natomiast ryzyko wysokie determinują wartości powyżej 20% [7]. Chorzy z wartościami ryzyka przekraczającymi 20% powinni być leczeni lekami przeciwzłamaniowymi, u chorych z wartościami poniżej 10% można wdrożyć postępowanie profilaktyczne. Jeżeli chodzi o chorych z wartościami pośrednimi, decyzję należy podjąć po uwzględnieniu innych danych klinicznych (np. obecności nieuwzględnionych wcześniej czynników ryzyka). Wartości ryzyka stanowiące tak zwany próg diagnostyczny (skierowanie na badanie densytometryczne) i terapeutyczny (rozpoczęcie leczenia) mogą jednak być w poszczególnych krajach różne, co zależy przede wszystkim od danych epidemiologicznych oraz od decyzji płatnika w danym kraju. Europejskie zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia osteoporozy podsumowują to zagadnienie, stanowiąc jednocześnie punkt wyjścia do tworzenia zaleceń na poziomach poszczególnych krajów [9, 10].

Jak się wydaje, najlepszym obecnie narzędziem służącym do oceny ryzyka złamań u kobiet jest kalkulator ryzyka Światowej Organizacji Zdrowia (FRAX™), dostępny na stronie internetowej <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Kalkulator ten uwzględnia najważniejsze czynniki ryzyka złamań, służąc przede wszystkim do wstępnej oceny ryzyka na poziomie podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) oraz kwalifikacji chorych do wykonania badania densytometrycznego. Na poziomie POZ może zatem FRAX™ służyć do badań przesiewowych chorych. Jeżeli obliczona wartość 10-letniego ryzyka złamania przekracza próg diagnostyczny, lekarz POZ powinien skierować chorą do specjalisty, który wykona badanie densytometryczne, ponownie oceni ryzyko złamania i podejmie decyzję o leczeniu [9, 10].

Leczenie

Zapobieganie upadkom i unieruchomieniu

U osób w starszym wieku zapobieganie upadkom, które są głównym czynnikiem „wyzwalającym” złamanie, jest niezwykle ważne, ale i trudne. Należy ocenić ryzyko upadku, co możliwe jest przede wszystkim na podstawie wywiadu (uwzględniającego m.in. przyjmowanie leków zaburzających równowagę; zaburzenia widzenia — np. zaćma, wada wzroku, obecność chorób nerwowo-mięśniowych; ocenę warunków środowisko-

wych — śliska podłoga, przeszkody na trasie poruszania się, oświetlenie) oraz badania przedmiotowego. Po ocenie ryzyka należy wdrożyć odpowiednie, wielokierunkowe postępowanie profilaktyczne, do którego należą ćwiczenia równowagi i siły mięśniowej, nauka podnoszenia się po upadku, zmniejszenie ryzyka środowiskowego, poprawa funkcji wzroku, modyfikacja/odstawienie leków, leczenie chorób ostrych i przewlekłych, hipotonii ortostatycznej, edukacja, porady bezpiecznego zachowania się [7]. Postępowanie takie nie tylko zmniejsza ryzyko upadku, ale także zapobiega unieruchomieniu. Ćwiczenia równowagi i siły mięśniowej stanowią bardzo istotny element terapii [11].

W niektórych badaniach klinicznych wykazano, że noszenie odpowiednich ochraniaczy na biodro znacząco redukuje ryzyko złamania szyjki kości udowej u osób starszych [12], jednak nie wszystkie wyniki badań potwierdzają tę zależność [13, 14].

Prawidłowe odżywianie i suplementacja niedoborów

Wraz z wiekiem coraz częściej występują niedobory wapnia, witaminy D oraz białka. Wynika to z kilku powodów. Po pierwsze, może dochodzić do zaburzeń wchłaniania. Po drugie, osoby starsze mają często mniejszy apetyt, co wiąże się z fizjologicznie mniejszym zapotrzebowaniem energetycznym. Niedobór aktywnej postaci witaminy D ma związek z upośledzoną w starszym wieku czynnością nerek.

U chorych na osteoporozę starczą suplementacja wapnia z witaminą D dostarcza materiału budulcowego dla kości, zapobiega osteomalacji oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Przynajmniej w niektórych populacjach redukuje także ryzyko złamań. Przede wszystkim dotyczy to złamań szyjki kości udowej w populacji starszych kobiet z niedoborami witaminy D, przebywających w domach opieki [15]. Zaleca się w tym celu przyjmowanie przynajmniej 1000 mg wapnia z 800 j.m. witaminy D na dobę [16], taka bowiem dawka witaminy D konieczna jest do osiągnięcia prawidłowego stężenia 25-hydroksywitaminy D (> 75 nmol/l) w surowicy [17]. Wydaje się, że przeciwzłamaniowe działanie witaminy D po części zależy od zmniejszenia częstości upadków, choć zmniejszenie to, przynajmniej pod wpływem cholekalcyferolu, nie wydaje się duże [18]. Z drugiej strony, podawanie wapnia i cholekalcyferolu w podanych wcześniej dawkach stanowi bezpieczne leczenie. Jedynym powikłaniem są działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, przede wszystkim zaparcia.

Prawidłowa podaż białka jest niezbędna do prawidłowej pracy układu mięśniowo-szkieletowego, zaleca się przyjmowanie białka w ilości 1g/kg/dobę [19].

Leczenie farmakologiczne

Bisfosfoniary

Bisfosfoniary stanowią najstarszą grupę leków przeciwosteoporotycznych, o względnie wysokim poziomie bezpieczeństwa. Mają duże powinowactwo do hydroksyapatytu znajdującego się w kościach. Ich działanie polega na hamowaniu resorpcji kości przez osteoklasty, głównie na skutek indukcji ich apoptozy. Biodostępność bisfosfoniarów podawanych doustnie wynosi zaledwie 1–3% i jest znacznie zmniejszona przy równoczesnym spożywaniu posiłków, wapnia, żelaza, kawy, herbaty, a także soku pomarańczowego. Dlatego lek należy zażywać na czczo co najmniej 30 minut przed śniadaniem (w przypadku bisfosfoniaru przyjmowanego raz na tydzień), a nawet jedną godzinę przed śniadaniem (w przypadku bisfosfoniaru przyjmowanego raz w miesiącu). Ponadto pacjent musi zachować przez ten czas pozycję pionową. Niestety, u wielu pacjentów ten kłopotliwy sposób przyjmowania leku stanowi przyczynę przerwania terapii [20].

Najbardziej rozpowszechnionymi bisfosfoniarami używanymi w terapii osteoporozy są alendronian (w dawce 70 mg) i rizedronian (w dawce 35 mg), oba te leki stosuje się raz w tygodniu. Wynik badania *Fracture Intervention Trial* (FIT) wykazał, że stosowanie alendronianu u kobiet z przebyłym złamaniem kręgosłupa zmniejsza znamienne ryzyko wystąpienia złamania kręgow i złamań pozakręgowych [21, 22]. Podobne efekty wywiera leczenie rizedronianem [23–25]. Skuteczne są w tej mierze także inne bisfosfoniary, jak na przykład ibandronian lub zoledronian, które można stosować raz w miesiącu doustnie (ibandronian) lub co kilka, a nawet kilkanaście miesięcy dożylnie [26, 27]. Leki te znajdują zastosowanie na przykład u chorych, u których występują działania niepożądane w zakresie przewodu pokarmowego (wynikające przede wszystkim z podrażnienia błony śluzowej żołądka i przetyku). Podawanie dożylnie leku raz na trzy miesiące lub raz na rok jest wygodne, skuteczne, a także zapobiega możliwości przyjmowania leków niezgodnie z zaleceniami lekarza. Ceną za to jest możliwość wystąpienia takich działań niepożądanych, jak: uszkodzenie nerek, ostra reakcja na lek przebiegająca z gorączką i osteonekroza żuchwy (ONJ), *osteonecrosis of the jaw*) [28]. Występowanie tej ostatniej opisuje się przede wszystkim u pacjentów z chorobami nowotworowymi (np. chorujących na czerniaka, raka piersi i prostaty) leczonych pamidronianem lub zoledronianem, natomiast ryzyko rozwoju ONJ u chorych na osteoporozę wydaje się porównywalne do ryzyka populacyjnego [29]. Osteonekroza żuchwy może się łączyć z polimorfizmem rs1934951 genu

CYP2C8 [30], zatem w przyszłości badania farmakogenetyczne i odpowiedni dobór chorych do leczenia mogą zmniejszyć częstość występowania tego powikłania.

Należy wspomnieć także, że mimo iż w wymienionych wcześniej badaniach klinicznych uczestniczyły osoby starsze, to jednak dysponuje się tylko pojedynczymi badaniami klinicznymi dotyczącymi populacji chorych w podeszłym wieku. Działanie przeciwzłamaniowe bisfosfonianów u takich osób nie jest zatem dobrze udokumentowane, co nie oznacza, że leki te w starszym wieku nie działają.

Ranelinian strontu

Lek ten z jednej strony hamuje resorpcję kości, a z drugiej stymuluje jej tworzenie [31]. Redukuje ryzyko wystąpienia złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych nie tylko u chorych na osteoporozę, ale także u osób z osteopenią [32]. Działania niepożądane są z reguły łagodne i przemijające. Do najczęściej opisywanych objawów należą nudności i biegunka, objawy te są opisywane na początku terapii i ustępują zwykle w trzecim miesiącu stosowania leku. Przed rozpoczęciem terapii strontem należy zwrócić uwagę, czy pacjent nie jest w grupie zwiększonego ryzyka rozwoju zakrzepicy żyłnej. Lek nie jest przeciwwskazany u osób z takim wywiadem, niemniej jednak zakrzepica stanowi opisywane powikłanie leczenia strontem.

Parathormon (Teriparatide)

Lek ten zaleca się przede wszystkim u kobiet powyżej 65. roku życia ze złamaniami kręgow [33]. W Polsce ze względu na wysoką cenę stosuje się go rzadko. Przed podaniem leku u chorego na osteoporozę starczą należy sprawdzić stężenia parathormonu (PTH), a także wapnia, 25-hydroksywitamiны D, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Leku tego nie powinno się stosować u chorych z nadczynnością przytarczyc, niewydolnością nerek ani z niedoborem witamiны D. Tę ostatnią należy suplementować w trakcie leczenia, choć istnieją także prace w których nie stwierdza się różnic w odpowiedzi na PTH w zależności od stanu gospodarki witamiны D [34].

Zaletą parathormonu jest niewątpliwie jego duża skuteczność, ale także pozytywny wpływ na jakość życia, między innymi zmniejszenie odczuwanego przez chorych bólu, co może wpływać na znaczną redukcję (nawet o 80%) zażywania leków przeciwbólowych [35].

Kalcytonina

Jest lekiem aplikowanym coraz rzadziej, jednak w latach 2001–2005 w Polsce stosowano ją u 15% chorych [36]. Tę popularność kalcytonina zawdzięcza zapewne przede wszystkim swojemu działaniu przeciwbólowemu, bo chociaż wykazano także jej działanie przeciw-

złamaniowe [37, 38], to, jak się wydaje, jest ono słabsze niż działanie innych leków.

Zapewnienie prawidłowego czasu leczenia i stosowania się do zaleceń lekarskich

Bezobjawowy przebieg choroby może być przyczyną niskiej motywacji pacjenta do kontynuowania leczenia. Znaczny odsetek chorych przerywa lub często zmienia leczenie przeciwzłamaniowe [36]. Dlatego bardzo ważne jest dokładne poinformowanie chorego, jak istotne jest leczenie osteoporozy i jakie są konsekwencje jej nieleczenia. Ważna jest także wczesna identyfikacja potencjalnych przyczyn przerwania leczenia i ich usunięcie. Monitorowanie leczenia (densytometria i markery obrotu kostnego) może być ważnym elementem motywującym chorego.

Podsumowanie

Osteoporoza starcza oraz będące jej konsekwencją złamania są chorobą o złożonej etiopatogenezie (związanej z niedoborami witamiны D, niedoborami innych hormonów, niedożywieniem białkowo-energetycznym, upośledzeniem układu nerwowo-mięśniowego i innymi czynnikami). W diagnostyce ważna jest ocena 10-letniego ryzyka złamania (kalkulator FRAX™). W zapobieganiu i leczeniu niefarmakologicznym stosuje się leczenie behawioralne i suplementację wapnia i witamiны D, natomiast w leczeniu farmakologicznym stosuje się bisfosfoniany, ranelinian strontu, parathormon i kalcytoninę.

Piśmiennictwo

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726–1733.
2. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005; 16: 229–238.
3. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B i wsp. The incidence of hip fracture in Poland. *Osteoporosis International*, dostępny w wersji elektronicznej, 2008, DOI 10.1007/s00198-008-0787-8.
4. Lips P, Duong T, Oleksik A i wsp. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3008–3014.
5. Kokot F. *Choroby wewnętrzne*. Podręcznik akademicki. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004.
6. Fliser D, Franek E, Ritz E. Renal function in the elderly — is the dogma of an inexorable decline of renal function correct? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1553–1555.
7. Lorenc R, Glusko P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. *Terapia* 2007; 9: 5–33.
8. Guglielmi G, Diacint D, van Kujik C i wsp. Vertebral morphometry: current methods and recent advances. *Eur Radiol* 2008; 18: 1484–1496.
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H i wsp. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX — assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 1395–1408.
10. Kanis JA, Burlet N, Cooper C i wsp. European guidance for the diagnostic and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 399–428.

11. Boniati D, Shea B, Iovine R i wsp. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD000333.
12. Chan DK, Hillier G, Coore M i wsp. Effectiveness and acceptability of newly designed hip protector: a pilot study. *Arch Gerontol Geriatr* 2000; 30: 25–34.
13. Sawka AM, Boulos P, Beattie K i wsp. Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1461–1474.
14. Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S i wsp. Efficacy of hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 413–422.
15. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F i wsp. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–1642.
16. Tang BM, Eslick GD, Nowson C i wsp. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657–666.
17. Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 401–407.
18. Jackson C, Gaugris S, Sen SS i wsp. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100: 185–192.
19. Rizzoli R, Bonjour JP. Dietary protein and bone health. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 527–531.
20. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003; 14: 259–262.
21. 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: 1535–1541.
22. Cranney A, Guyatt G, Griffith L i wsp. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570–578.
23. Harris ST, Watts NB, Genant HK i wsp. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
24. Reginster J, 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: 83–91.
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: 333–340.
26. Delmas PD, Adami S, Strugala C i wsp. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838–1846.
27. Black DM, Delmas PD, Eastell R i wsp. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
28. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007; 5: 475–482.
29. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009; 44: 4–10.
30. Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L i wsp. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphism of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genom-wide association study. *Blood* 2008; 112: 2709–2712.
31. Meunier PJ, Roux C, Seeman E i wsp. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459–468.
32. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC i wsp. 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: 2816–2822.
33. Hodsman A, Papaioannou A, Cranney A. Clinical practice guidelines for the use of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2006; 175: 48–51.
34. Dawson-Hughes B, Chen P, Krege JH. Response to teriparatide in patients with baseline 25-hydroxyvitamin D insufficiency or sufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4630–4636.
35. Maugeri D, Russo E, Luca S i wsp. Changes of the quality of life under the treatment of severe senile osteoporosis with teriparatide. *Arch Gerontol Geriatr*; dostępny w wersji elektronicznej, 2008, doi:10.1016/j.archger.2008.04.008.
36. Franek E, Tałałaj M, Wichrowska H i wsp. Common drug switching during long-term antiresorptive treatment — experience of four osteoporosis centers in Poland (2001–2005). *Aging Clin Exp Res* 2008; 20: 528–532.
37. Chestnut 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: 267–276.
38. Cadarette SM, Katz JN, Brookhart A i wsp. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Int med* 2008; 148: 637–646.