

EP

ENDOKRYNOLOGIA POLSKA



March/Marzec

Supplement/ Suplement A Volume/ Tom 74 Year/ Rok 2023



PTE

The Journal of The Polish Society of Endocrinology
Czasopismo Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego



Founded in/Ukazuje się od 1949

ISSN 0423-104X, e-ISSN 2299-8306



Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022

Artykuł jest poszerzoną wersją pracy: Piotr Głuszko et al. *Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022*. Endokrynol. Pol. 2023; 74 (1). DOI: 10.5603/E.Pa.2023.0012.

Piotr Głuszko¹, **Ewa Sewerynek**², **Waldemar Misiorowski**³, **Jerzy Konstantynowicz**⁴,
Ewa Marcinowska-Suchowierska⁵, **Tomasz Blicharski**⁶, **Mirosław Jabłoński**⁷,
Edward Franek⁸, **Tomasz Kostka**⁹, **Maciej Jaworski**¹⁰, **Elżbieta Karczmarewicz**¹¹, **Ewa Kalinka**¹²,
Krystyna Księżopolska-Orłowska¹³, **Andrzej Więcek**¹⁴, **Roman S. Lorenc**¹¹

¹Klinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa

²Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, Uniwersytet Medyczny, Łódź

³Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa

⁴Klinika Pediatrii, Reumatologii, Immunologii i Chorób Metabolicznych Kości, Uniwersytet Medyczny, Białystok

⁵Zakład Geriatrii i Gerontologii, Szkoła Zdrowia Publicznego, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

⁶Klinika Ortopedii i Rehabilitacji. Katedra Rehabilitacji i Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁷Pracownia Badań Narządu Ruchu, Katedra Rehabilitacji i Fizjoterapii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁸Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im Mossakowskiego w Warszawie

⁹Klinika Geriatrii, Centrum Badań nad Zdrowym Starzeniem (CBZS), Uniwersytet Medyczny, Łódź

¹⁰Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

¹¹Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne, Warszawa

¹²Klinika Onkologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

¹³Komitet Rehabilitacji, Kultury Fizycznej i Integracji Społecznej Polskiej Akademii Nauk, Krupia Wł.

¹⁴Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

Prezentowane zalecenia stanowią aktualizację opublikowanych wcześniej polskich wytycznych (2017) dotyczących postępowania w przypadkach osteoporozy u kobiet i mężczyzn. Opracowano je zgodnie z postępowaniem wiedzy medycznej, na podstawie dowodów naukowych z uwzględnieniem nowych strategii diagnostycznych i terapeutycznych. Grupa Robocza ekspertów z Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporozy oraz Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie dokonała kompleksowego przeglądu aktualnego piśmiennictwa z tej dziedziny (z ujęciem wszystkich grup wiekowych i zasad leczenia osteoporozy wtórnej), uwzględniła dostępne dane epidemiologiczne dotyczące osteoporozy w Polsce, oceniła koszty oraz obowiązujące standardy opieki.

Wszyscy współautorzy opracowania weryfikowali jakość dowodów naukowych w celu sformułowania 29 konkretnych zaleceń i w niezależnym głosowaniu określili „siłę” każdego zalecenia. W uaktualnionych rekomendacjach zwrócono uwagę na nowy algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u osób z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, przedstawiono zasady ogólnego postępowania terapeutycznego oraz stosowania leków, w tym leków o działaniu anabolicznym. Omówiono strategię pierwotnej i wtórnej profilaktyki złamań, wykrywania złamań niskoenergetycznych w populacji oraz wskazano na istotne elementy dotyczące poprawy leczenia osteoporozy w Polsce.

Słowa kluczowe: osteoporoza; diagnostyka; ryzyko złamań; leczenie

Wstęp

Celem przedstawionego opracowania jest weryfikacja i aktualizacja dotychczasowych zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących kobiet i mężczyzn z podejrzeniem osteoporozy, ze złamaniami i bez złamań [1, 2]. Pilna potrzeba aktualizacji dotychczasowych zaleceń jest konsekwencją pojawienia się w ostatnich latach nowych koncepcji w zakresie strategii diagnostyki i terapii osteoporozy. Nowelizacja dotyczy więc

wytycznych różnicujących próg diagnostyczny i interwencyjny, których zdefiniowanie uzależnia obecnie terapię nie od samego rozpoznania osteoporozy, ale od ryzyka złamań. W diagnostyce i leczeniu uwzględniono zatem zróżnicowanie ryzyka złamań (niskie, średnie, wysokie i bardzo wysokie), zwracając uwagę zwłaszcza na wymagające natychmiastowego leczenia wysokie i bardzo wysokie ryzyko złamań. Pojawiły się nowe wskazania do stosowania w I linii leczenia leków anabolicznych [w Unii Europejskiej (UE) zare-



Piotr Głuszko, Klinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa; e-mail: zruj@mp.pl

jestrowane są aktualnie teryparatydy i romosozumab], dających możliwość efektywnej odbudowy tkanki kostnej u osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań, a następnie w ramach terapii sekwencyjnej podania inhibitorów resorpcji [3–5]. Przedstawiono również uaktualniony algorytm farmakoterapii, uwzględniający próbę zdefiniowania celów terapeutycznych (T2T, *treat to target*) [6], sposobu prowadzenia monitoringu z uwzględnieniem kryteriów braku skutecznego leczenia, ryzyka złamań, zasad czasowego przerywania leczenia, zmiany leków i leczenia sekwencyjnego [3–5, 7–9]. Po raz pierwszy uwzględniono problem osteoporozy u dzieci i osób młodych [10, 11].

Kolejnym ważnym argumentem są niepokojące dane epidemiologiczne dotyczące osteoporozy w Polsce, zwłaszcza te wskazujące na bardzo ograniczone działania terapeutyczne w tej grupie chorych (*treatment gap*). Istnieje więc pilna konieczność wdrożenia skutecznych metod poprawy koordynacji dotychczasowych form opieki z uwzględnieniem warunków ubezpieczenia i organizacji służby zdrowia w Polsce.

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez grupę ekspertów Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF, *International Osteoporosis Foundation*) [12] w 2019 r. na osteoporozę chorowało w Polsce 1 985 000 osób, w tym 80% stanowiły kobiety. Szacunki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [13] mówią o 2 120 000 osób, z czego 80% to kobiety. Oba raporty wskazują jednocześnie, że odsetek osób otrzymujących adekwatne leczenie farmakologiczne jest bardzo mały — wynosi on około 6% wszystkich chorych według raportu NFZ [13] i 17% kwalifikujących się do leczenia kobiet według danych IOF [12]. W zależności od autorów w Polsce odnotowuje się rocznie (2017–2019) od 126 000 [13] do 206 000 [12] złamań niskoenergetycznych, natomiast śmiertelność w pierwszym roku po złamaniu bliższego końca kości udowej (BKKU) jest bardzo duża i sięga 30% [13], co stanowi informację alarmującą.

Metody

Grupa ekspertów (specjaliści z zakresu ortopedii i traumatologii, reumatologii, geriatrii, endokrynologii, biochemii i analityki, rehabilitacji, diabetologii, onkologii, pediatrii, nefrologii i technik obrazowych oraz przedstawiciele pacjentów) reprezentujących Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne oraz Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji w Warszawie przeprowadziła w bazach MEDLINE, COCHRANE i SCOPUS analizę głównie anglojęzycznych publikacji z zakresu profilaktyki, diagnostyki i leczenia osteoporozy opublikowanych w okresie od 2017 r. do sierpnia 2022 r. Opracowanie zaleceń poprzedzono obszerną korespondencją elektroniczną, telefoniczną

i pisemnymi komentarzami. Zadaniem zespołu była aktualizacja „Zaleceń” opublikowanych przez polskich ekspertów w 2017 r. [1]. Ustalenie progów bardzo wysokiego ryzyka według kalkulatora FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*) dla populacji polskiej (FRAX PL) (> 15% dla złamań głównych i > 4,5% dla BKKU) oszacowano na podstawie obliczeń ekspertów przeprowadzonych na podstawie własnych, niepublikowanych baz danych. Poszczególne zalecenia poddano weryfikacji w głosowaniu ekspertów, którzy na podstawie wiarygodnych danych z piśmiennictwa i własnych opinii oceniali „siłę” poszczególnych rekomendacji w warunkach polskich w skali 0–10 (10 = najsilniejsze), co wyrażono w nawiasach jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*).

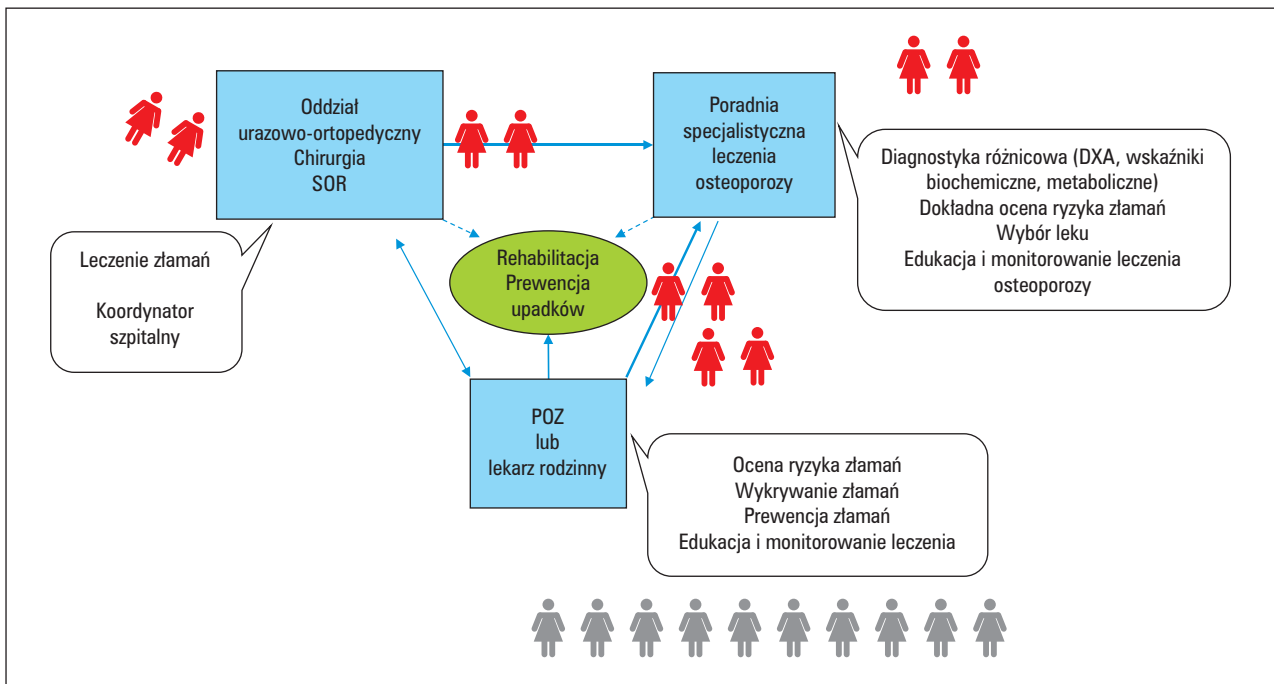
Przedstawione rekomendacje uzyskały akceptację konsultantów krajowych z zakresu ortopedii i traumatologii, geriatrii, endokrynologii, medycyny wewnętrznej, rehabilitacji medycznej, medycyny rodzinnej, reumatologii, pediatrii i zdrowia publicznego.

Strategia postępowania

Ogólna strategia polega na skutecznej koordynacji kompleksowych działań w zakresie profilaktyki, diagnostyki i leczenia, z uwzględnieniem poszerzenia zadań dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), w tym lekarzy rodzinnych, zadań dla oddziałów szpitalnych i ambulatoriów leczących złamania oraz zadań dla ośrodków specjalistycznych, w tym poradni zajmujących się leczeniem osteoporozy (ryc. 1). Założono dwa podstawowe etapy postępowania.

Etap I

Wszystkie osoby z podejrzeniem zwiększonego ryzyka złamań powinny być poddane badaniu przesiewowemu w celu indywidualnej oceny i określenia ryzyka jako: (a) bardzo wysokiego, (b) wysokiego, (c) średniego lub (d) niskiego, co będzie decydowało o dalszym sposobie postępowania. Ustalenie występujących u danego pacjenta czynników ryzyka złamań i wstępne określenie skali tego ryzyka pozostaje zadaniem lekarzy i pielęgniarek POZ, ale w zależności od potrzeb również innych lekarzy, na przykład ortopedów-traumatologów, geriatrów, specjalistów rehabilitacji, koordynatorów szpitalnych i fizjoterapeutów. Określenie ryzyka złamań i wysunięcie podejrzenia osteoporozy wymaga przeprowadzenia badania podmiotowego i przedmiotowego, ze szczególnym uwzględnieniem pomiaru długości ciała, siły mięśniowej, określenia ryzyka upadków i wykonania wybranych testów czynnościowych oraz oceny ryzyka złamań z zastosowaniem narzędzia FRAX dla populacji polskiej (FRAX PL) w odpowiedniej dla kalkulatora grupie wiekowej



Rycina 1. Diagnostyka i leczenie osteoporozy — koordynacja opieki. DXA (dual energy x-ray absorptiometry) — dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska; SOR — szpitalny oddział ratunkowy; POZ — podstawowa opieka zdrowotna

BARDZO WYSOKIE RYZYKO	WYSOKIE RYZYKO	ŚREDNIE / NISKIE RYZYKO
<p>Co najmniej jedno z:</p> <p>Świeże złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie < 1 roku u osoby z T-score $\leq -1,0$</p> <p>lub</p> <p>Liczne złamania główne (≥ 2)</p> <p>lub</p> <p>Złamanie podczas przewlekłego podawania niektórych leków, np. glikokortykosteroidów, inhibitorów aromatazy i innych</p> <p>i/lub</p> <p>Niski T-score < $-3,0$</p> <p>i/lub</p> <p>FRAX > 15% dla złamań głównych lub dla BKKU > 4,5%</p>	<p>Co najmniej jedno z:</p> <p>Przebyte złamanie niskoenergetyczne w lokalizacji głównej w okresie ostatnich 2 lat</p> <p>i/lub</p> <p>T-score $\leq -2,5$</p> <p>i/lub</p> <p>FRAX 10–15% dla złamań głównych lub dla BKKU 3–4,5%</p>	<p>Jeśli obecne:</p> <p>Wiek: pomenopauzalny Bez złamań</p> <p>i</p> <p>T-score > $-2,5$</p> <p>i/lub</p> <p>FRAX 5– < 10% średnie ryzyko FRAX < 5% niskie ryzyko</p>

Rycina 2. Zmodyfikowane kryteria oceny ryzyka złamań w Polsce dla kobiet i mężczyzn > 50. roku życia (rż.). FRAX — Fracture Risk Assessment Tool; BKKU — bliższy koniec kości udowej

(w miarę możliwości będzie to rozszerzony FRAX) [9]. W etapie I nie ma konieczności ujęcia pomiaru gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=40>). Szczegółowa diagnostyka i wybór terapii pozostaje w kompetencji lekarza specjalisty zajmującego się

leczeniem osteoporozy (etap II). Na rycinie 2 przedstawiono kryteria określające stopień ryzyka złamań przyjęte dla populacji polskiej, biorąc jednocześnie pod uwagę rozwiązania proponowane przez IOF [3] i publikacje ekspertów reprezentujących *American Association of Clinical Endocrinologists* [4] dotyczące oceny

ryzyka złamań u kobiet po menopauzie. Pomimo braku wystarczających danych, zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi, autorzy wytycznych zdecydowali o przyjęciu podobnych kryteriów dla mężczyzn.

Niezwykle istotnym zadaniem zarówno w zakresie POZ, jak i opieki specjalistycznej, jest identyfikacja osób z dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi w lokalizacji głównej, jakimi są złamania BKKU, kręgow, bliższego końca kości ramiennej, dalszego końca kości promieniowej i kości miednicy [7, 14]. Każde takie złamanie zarówno w przypadku osteoporozy pierwotnych, jak i wtórnych wielokrotnie zwiększa ryzyko kolejnych złamań i stanowi bezwzględne wskazanie do poszerzenia diagnostyki i szybkiego wdrożenia kompleksowego leczenia — ortopedycznego, farmakologicznego, przeciwbólowego, rehabilitacyjnego i dietetycznego, oraz działań w kierunku eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka złamań [1, 5, 7].

Szczególnym obowiązkiem lekarzy ortopedów–traumatologów, udzielających pomocy w przypadkach złamań kwalifikowanych jako niskoenergetyczne, jest niezwłoczne po zaopatrzeniu chirurgicznym wdrożenie leczenia farmakologicznego i/lub skierowanie chorego do specjalistycznego ośrodka zajmującego się diagnostyką i leczeniem osteoporozy, co powinno się odbywać z udziałem koordynatora szpitalnego według zasad systemu wtórnej profilaktyki złamań *Fracture Liaison Service (FLS)* [15].

Złamanie niskoenergetyczne to złamanie w lokalizacjach głównych: BKKU, kręgi, bliższy koniec kości ramiennej, kości miednicy, dalszy koniec kości promieniowej (złamanie niskoenergetyczne może wystąpić również w innych miejscach szkieletu), które wystąpiło pomimo niewspółmiernie małej siły wywołującej, na przykład przy upadku z wysokości własnego ciała lub złamanie samoistne (należy tu wykluczyć złamania patologiczne i atypowe złamanie kości udowej) [1, 2, 7].

Etap II

Etap II, polegający na rozpoczęciu procesu diagnostycznego i zainicjowaniu leczenia, zwłaszcza w przypadku dokonanych złamań niskoenergetycznych, powinien być wdrażany przez lekarzy POZ lub w przypadku świeżych urazów zaraz po zaopatrzeniu chirurgicznym złamań na oddziałach urazowych, ortopedycznych lub w ambulatoriach.

Jak podano w naszych poprzednich rekomendacjach [1, 2], zasadniczo jest to etap specjalistyczny, realizowany w poradniach zajmujących się leczeniem osteoporozy, obejmujący diagnostykę różnicową (osteoporozy wtórne, inne choroby kości, choroby towarzyszące), szczegółowe ustalenie wszystkich czynników ryzyka złamań i precyzyjne określenie ryzyka złamań w perspektywie kolejnych 10 lat

(FRAX BMD), z uwzględnieniem w miarę możliwości aktualnie modernizowanych i poszerzanych wersji FRAX [9], zaprogramowanie efektywnego leczenia farmakologicznego w stosunku do ryzyka złamań [3, 4], wykonanie badania densytometrycznego — dwuwiązkowej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*), określenie stężenia witaminy D [25(OH)D] w surowicy wraz z oceną bilansu wapniowego oraz — w miarę możliwości — aktywności markerów obrotu kostnego [1, 7]. Istotną rolę w wyborze leku odgrywają: ustalone ryzyko złamań, wskazania rejestracyjne, ewentualne przeciwwskazania, choroby współistniejące, możliwości refundacji oraz preferencje pacjentów [1, 2, 7]. Istotne jest także ustalenie leczenia uzupełniającego, zapobieganie upadkom, wybór metod rehabilitacji, ograniczenie lub eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka złamań, suplementacja wapnia i witaminy D, korekta diety oraz zaplanowanie monitorowania leczenia [1, 7] (tab. 1, ryc. 3).

U osób obu płci w wieku ≥ 50 . rż. i bez złamań niskoenergetycznych kompleksowe leczenie, w tym leczenie farmakologiczne, podejmuje się w przypadku stwierdzenia $\geq 10\%$ ryzyka złamań w lokalizacjach głównych w perspektywie 10-letniej lub $\geq 3\%$ dla BKKU i/lub stwierdzenia pomiarem DXA wskaźnika T (*T-score*) $\leq -2,5$ SD w zakresie BKKU lub alternatywnie w zakresie kręgow lędźwiowych. Ryzyko średnie (od 5% do $< 10\%$) jest wskazaniem do dalszej weryfikacji lekarskiej i ewentualnego leczenia. U pacjentów z niskim ryzykiem złamań (ryzyko złamań głównych wg FRAX PL $\leq 5\%$) zaleca się wdrożenie działań profilaktycznych [1].

Postępowanie w przypadkach osteoporozy wtórnych oraz u dzieci i osób młodszych przedstawiono w rekomendacjach szczegółowych.

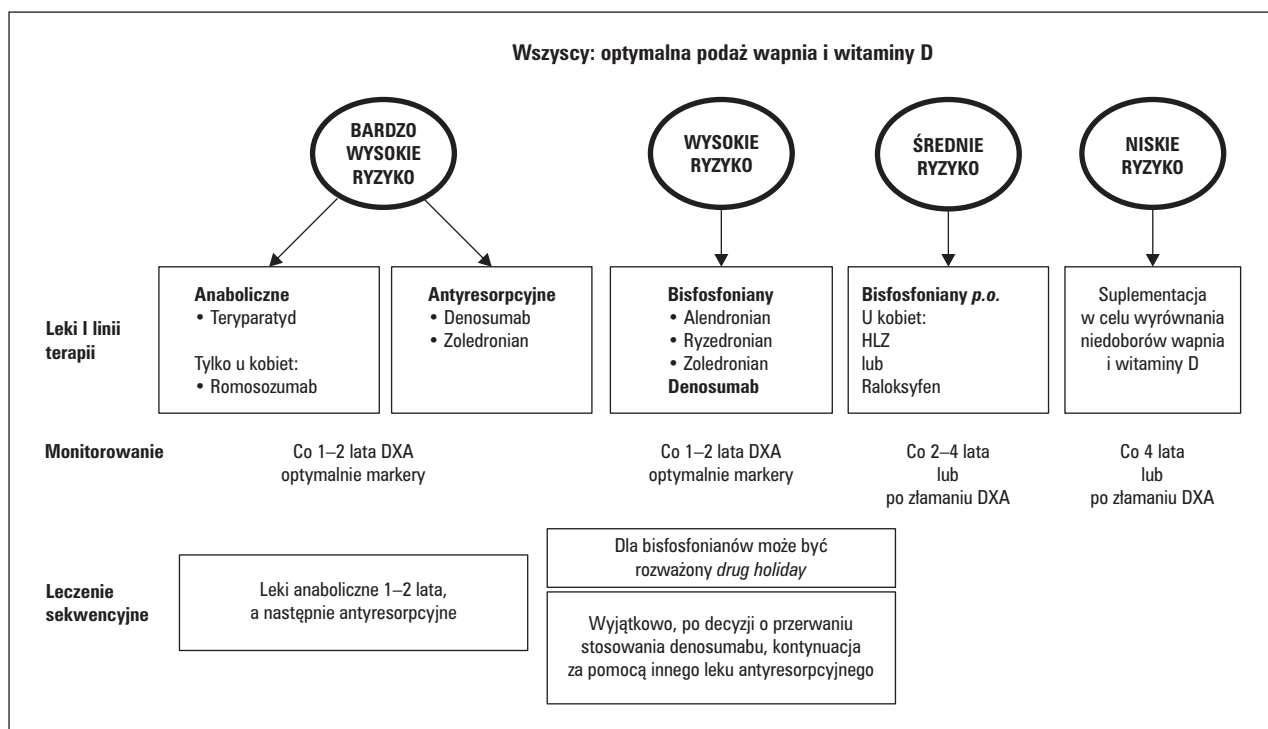
Pacjenci z dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi powinni być kwalifikowani do grup o bardzo wysokim lub wysokim ryzyku złamań (ryc. 2) [3–5]. W takich przypadkach niezbędne jest leczenie farmakologiczne prowadzone równolegle z leczeniem ortopedycznym, a następnie wdrożenie rehabilitacji. Zarówno eksperci europejscy, jak i amerykańscy [3, 4] wskazują obecnie na szczególną potrzebę wyróżnienia grupy pacjentów o bardzo wysokim ryzyku złamań, widząc w takich przypadkach uzasadnione wskazanie do zastosowania w pierwszej kolejności leku o działaniu anabolicznym (teryparytyd, romosozumab), po którym następuje sekwencyjne podanie leków hamujących resorpcję (ryc. 3, tab. 1). Wskazane jest wykonanie badania DXA i pogłębienie diagnostyki w celu wykluczenia osteoporozy wtórnych bądź ich potwierdzenia.

W trakcie leczenia konieczna jest systematyczna kontrola efektywności i bezpieczeństwa leczenia oraz okresowa weryfikacja obecnych i ewentualnie poja-

Tabela 1. Leki stosowane w leczeniu osteoporozy

Lek	Postać/dawka	Dawkowanie	Osteoporoza pomenopauzalna			Osteoporoza męska	GIO
			Zmniejszenie ryzyka złamań				
			Kręgow	BKKU	Pozakręgowych		
Alendronian	Tabl. 70 mg	1 tabl./tydz. <i>p.o.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ryzedronian	Tabl. 35 mg	1 tabl./tydz. <i>p.o.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ibandronian	Tabl. 150 mg	1 tabl./mies. <i>p.o.</i>	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
	Ampułka 3 mg/3 ml	1 amp. co 3 mies. <i>i.v.</i>					
Zoledronian	Roztwór do iniekcji 5 mg/100 ml	1 amp. we wlewie <i>i.v.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Denosumab	Ampułkostrzykawka 60 mg/1 ml	1 amp. co 6 mies. <i>s.c.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Raloksyfen	Tabl. 60 mg	1 tabl./d <i>p.o.</i>	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
Teryparatyd*	Roztwór do wstrzyknięć 2 µg/80 µl — wstrzykiwacz 3 ml	1 iniekcja/dz. <i>s.c.</i>	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Abaloparatyd**	Roztwór do wstrzyknięć 80 µg/dawkę – wstrzykiwacz	1 iniekcja/dz. <i>s.c.</i>	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie
Ranelinian strontu***	Granulat do zawiesiny doustnej 2 g	1 saszetka <i>p.o.</i>	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
HLZ ^z	Postać tabletek lub przezskórna		Tak	Tak	Tak	Nie	Nie
Romosozumab [#]	Ampułkostrzykawka 105 mg romosozumabu w 1,17 ml roztworu (90 mg/ml)	Dawka 210 mg w 2 iniekcjach <i>s.c.</i> , po 105 mg 1 raz/mies.	Tak	Tak ^z	Tak	Nie	Nie

GIO (*glucocorticoid-induced osteoporosis*) — osteoporoza indukowana glikokortykosteroidoterapią; *i.v.* (*intravenously*) — dożylnie; *p.o.* (*per os*) — doustnie; *s.c.* (*subcutaneously*) — przezskórnie; HLZ — hormonalne leczenie zastępcze; *nieosiągalny w Polsce; **nieodpuszczony w Polsce; ***wycofany z obrotu w 2015 r.; [#]zarejestrowany w 2019 r. — brak refundacji; ^zHLZ nie jest obecnie zalecane do leczenia osteoporozy; ^zredukcja złamań pozakręgowych i BKKU wykazana w leczeniu sekwencyjnym (patrz: zalecenie 17 i 17A)



Rycina 3. Proponowany algorytm leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet i osteoporozy u mężczyzn > 50. roku życia w zależności od stopnia ryzyka złamań. DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) — dwuwieżkowa absorpcjometria rentgenowska; HLZ – hormonalne leczenie zastępcze

wiających się nowych czynników ryzyka złamań [7, 16]. Kontrolę kontynuacji leczenia (kontrola *adherence to therapy*), ocenę efektywności terapii, decyzję o przerwie w leczeniu (*drug holiday*) [8] lub zmianie leku warunkuje okresowa kontrola densytometryczna, optymalnie — ocena markerów kostnych oraz badanie radiologiczne, na przykład w wypadku istotnego zmniejszenia wzrostu pacjenta (> 4 cm) [1, 7].

Rozpoznanie osteoporozy pierwotnej powinno być ustalone na podstawie:

1. Kryteriów densytometrycznych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) [17] dla kobiet po menopauzie (które przyjęto także dla starszych mężczyzn), pomiar BMD techniką DXA $T\text{-score} \leq -2,5$ SD w zakresie szyjki kości udowej lub w lokalizacji alternatywnej — kręgi lędźwiowe [Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, Rewizja 10 (ICD-10, *International Classification of Diseases, 10th Revision* — M81)].

2. Wystąpienia złamania niskoenergetycznego u kobiet po menopauzie i u mężczyzn > 50. rż. w lokalizacjach głównych i $T\text{-score} < -1,0$ [1, 14] (M80); uwaga: w niektórych przypadkach osteoporozy nie udaje się potwierdzić pomiarem BMD.

3. Powyższe kryteria nie wykluczają możliwości rozpoznania osteoporozy u osób obu płci z czynnikami ryzyka w młodszych grupach wiekowych na podstawie innych kryteriów, w tym wskaźnika Z ($Z\text{-score} < -2$), interpretowanego jako BMD poniżej wielkości oczekiwanej dla płci i wieku [7, 11].

Należy zaznaczyć, że choć stwierdzenie wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka złamań za pomocą kalkulatora FRAX zarówno w wersji obecnej, jak i w przyszłości rozszerzonej [9, 18] sygnalizuje istnienie osteoporozy i jest przesłanką do podjęcia interwencji terapeutycznej, rekomendacje międzynarodowych ekspertów [4, 7] wciąż wskazują na złoty standard, jakim jest pomiar BMD techniką DXA (*the operational definition of osteoporosis*) i/lub wystąpienie złamań niskoenergetycznych j.w. [5, 7, 14, 19].

Rekomendacje szczegółowe

1. Złamanie niskoenergetyczne po 50. rż. u kobiet i u mężczyzn w zakresie BKKU, a także każde przebyte złamanie niskoenergetyczne w innych lokalizacjach głównych, po wykluczeniu innych przyczyn, kwalifikuje daną osobę do grupy co najmniej wysokiego ryzyka i jest wskazaniem do szybkiego wdrożenia kompleksowego leczenia (ortopedycznego, farmakologicznego, przeciwbólowego, rehabilitacyjnego), a jednocześnie powinno stanowić kryterium rozpoznania klinicznej osteoporozy (siła zalecenia: $9,4 \pm 0,9$ SD).

2. Kwalifikacji pacjentki lub pacjenta ze złamaniem/złamaniami do grupy o bardzo wysokim ryzyku złamań dokonuje lekarz na podstawie potwierdzenia co najmniej jednego z następujących kryteriów: wielokrotne złamania niskoenergetyczne w lokalizacjach głównych, świeże złamanie niskoenergetyczne w okresie < 1 roku u osoby z $T\text{-score} \leq -1,0$, FRAX PL dla złamań głównych > 15%, dla BKKU > 4,5%, DXA BMD $T\text{-score} < -3,0$ (w BKKU lub kręgach). Indywidualnej oceny wymagają takie kryteria, jak duże ryzyko upadków i ewentualny negatywny wpływ leków na jakość tkanki kostnej (siła zalecenia: $8,5 \pm 0,7$ SD).
3. U osób obu płci po 50. rż. bez złamań stwierdzenie wysokiego ryzyka złamań w perspektywie 10 lat (FRAX PL > 10% dla złamań głównych lub 3–4,5% dla BKKU) stanowi wskazanie do wdrożenia kompleksowego leczenia i pogłębienia diagnostyki, w tym wykonania pomiaru BMD techniką DXA w obszarze BKKU oraz kręgow L1–L4. $T\text{-score} \leq -2,5$ (niezależnie od stopnia ryzyka wg FRAX) stanowi podstawę do rozpoznania osteoporozy i wdrożenia leczenia (siła zalecenia: $8,0 \pm 1,4$ SD).
4. U osób obu płci po 50. rż. bez złamań stwierdzenie ryzyka średniego według FRAX PL (5–10% dla złamań głównych) stanowi wskazanie do pogłębienia diagnostyki, w tym wykonania pomiaru BMD techniką DXA w lokalizacjach j.w., i w zależności od oceny wdrożenia leczenia lub jedynie działań profilaktycznych — jak w grupach niskiego ryzyka (FRAX < 5%). We wszystkich przypadkach wskazane jest dążenie do ograniczenia lub eliminacji modyfikowalnych czynników ryzyka złamań (siła zalecenia: $8,3 \pm 1,2$ SD).
5. Zaleca się, by lekarz ortopeda–traumatolog po operacyjnym lub nieoperacyjnym zaopatrzeniu złamania niskoenergetycznego zapoczątkował odpowiednią farmakoterapię i skierował pacjenta do ośrodka leczenia osteoporozy i zaplanował rehabilitację w celu redukcji ryzyka wystąpienia kolejnych złamań, a wobec wszystkich osób starszych rekomenduje się wdrażanie kompleksowej opieki ortogeriatrycznej (siła zalecenia: $9,6 \pm 0,6$ SD).
 - 5A. W ramach usprawnienia tego działania rekomenduje się powołanie na oddziałach ortopedyczno-traumatologicznych i w ambulatoriach leczących złamania profesjonalistów zdrowia (pielęgniarka, fizjoterapeuta, dedykowany koordynator) pełniących funkcję koordynatorów identyfikujących pacjentów z dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi w celu edukacji, ustalenia istniejących czynników ryzyka złamań oraz kierowania ich do ośrodków zajmujących się leczeniem osteoporozy (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,4$ SD).

- 5B. W celu usprawnienia procesu diagnostycznego i leczniczego rekomenduje się, by w miarę możliwości oddziały chirurgii urazowo-ortopedycznej dysponowały densytometrem kostnym umożliwiającym diagnostykę po złamaniu oraz wybór dalszej terapii (siła zalecenia: $6,0 \pm 1,4$ SD).
6. Do kompetencji lekarza opieki podstawowej i/lub lekarza medycyny rodzinnej (a w zależności od kompetencji również innych lekarzy mających kontakt z pacjentem, na przykład geriatrów, specjalistów rehabilitacji) (**etap I**) należą:
- identyfikacja pacjentów zagrożonych złamaniami lub z wykonanymi złamaniami, wstępna ocena wielkości ryzyka złamań i zgodnie z tą oceną skierowanie pacjentów do poradni specjalistycznej zajmującej się diagnostyką i leczeniem osteoporozy;
 - eliminacja lub ograniczenie modyfikowalnych czynników ryzyka złamań oraz — zależnie od kompetencji — samodzielne rozpoczęcie leczenia farmakologicznego (**etap II**);
 - u osób bez złamań z ich niskim ryzykiem do kompetencji lekarza opieki podstawowej należą głównie działania profilaktyczne i edukacyjne.
- Podjęwszy decyzje diagnostyczne i terapeutyczne, należy brać pod uwagę wyniki badania lekarskiego (w tym obowiązkowo pomiaru wzrostu i masy ciała) oraz wywiadu dotyczącego złamań, upadków, chorób towarzyszących, stosowanych leków, a także ryzyka złamań obliczonego kalkulatorem FRAX dla populacji polskiej (FRAX PL) (siła zalecenia: $8,2 \pm 0,6$ SD).
7. Do rutynowych zadań lekarza POZ i/lub lekarza rodzinnego powinny należeć: kontynuacja i nadzorowanie leczenia ustalonego przez poradnię leczenia osteoporozy oraz innych specjalistów, kontrola przestrzegania zasad leczenia przez pacjentów (*adherence*), weryfikacja możliwych działań niepożądanych leków, ewentualna eliminacja istniejących i nowych czynników ryzyka złamań oraz współpraca z członkami szpitalnych zespołów FLS (siła zalecenia: $8,4 \pm 0,5$ SD).
- 7A. Wstępna ocena osób po 50. rż. w zakresie zagrożenia złamaniami na podstawie algorytmu FRAX BMI (bez BMD) dla populacji polskiej i/lub identyfikacja już wykonanych złamań niskoenergetycznych może i powinna być przeprowadzana przez wszystkich profesjonalistów zdrowia (fizjoterapeuci, pielęgniarki, opiekunowie medyczni, ratownicy itd.) (siła zalecenia: $7,3 \pm 1,4$ SD).
8. Rekomenduje się, by zadaniem lekarzy specjalistów zajmujących się diagnostyką i leczeniem osteoporozy (**etap II**) była weryfikacja wykonanych złamań, zarówno klinicznych, jak i na podstawie badania rentgenowskiego (RTG) lub morfometrii densytometrycznej VFA (*vertebral fracture assessment*), identyfikacja wszystkich występujących czynników ryzyka złamań, zakwalifikowanie pacjenta do grupy ryzyka, ustalenie ostatecznego rozpoznania (tj. osteoporozy pierwotnej, wtórnej, osteomalacji lub innej choroby metabolicznej kości) oraz — oparta na diagnostyce różnicowej, wyniku badania densytometrycznego, ocenie wskaźników metabolizmu wapniowo-fosforanowego, w tym dobowej kalciurii i stężenia 25(OH)D w surowicy, a także (w miarę możliwości) wskaźników obrotu kostnego — decyzja dotycząca kompleksowej terapii, w tym wyboru leku, podjęta wspólnie z pacjentem (siła zalecenia: $9,2 \pm 1,0$ SD).
- 8A. Zadaniem szczególnym lekarza specjalisty zajmującego się leczeniem osteoporozy (**etap II**) u chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań i bez przeciwwskazań powinno być rozważenie możliwości leczenia w I linii lekami o działaniu kościotwórczym (jeśli są dostępne) lub wybór terapii alternatywnej (siła zalecenia: $8,6 \pm 1,3$ SD).
 - 8B. Rekomenduje się, by lekarz specjalista prowadzący chorego w ramach **etapu II** odpowiadał za ustalenie zasad monitorowania leczenia (pomiar BMD, optymalnie oznaczenie wskaźników obrotu kostnego), a także decydował o przerwaniu leczenia lub zmianie terapii (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,0$ SD).
9. Badanie densytometryczne DXA pozostaje „złotym standardem” w rozpoznaniu osteoporozy. WHO podaje następujące kryteria densytometryczne rozpoznawania osteoporozy na podstawie pomiaru BMD techniką DXA BKKU (lub kręgow) u kobiet po menopauzie [wskaźnik T (T-score)], wyrażany jako liczba SD w stosunku do punktu odniesienia, jaki stanowi szczytowa masa kostna):
- T-score > -1 SD — wartość prawidłowa;
 - T-score od -1 do -2,5 SD — osteopenia;
 - T-score ≤ -2,5 SD — osteoporoza;
 - T-score ≤ -2,5 SD i złamanie osteoporotyczne — osteoporoza zaawansowana.
- Podobne kryteria przyjęto także u mężczyzn po 50. rż. (siła zalecenia: $9,9 \pm 0,2$ SD).
- 9A. U osób młodszych (< 40. rż.) w diagnostyce densytometrycznej należy uwzględniać wskaźnik Z. Wskaźnik Z < -2,0 należy określać jako „poniżej wartości BMD oczekiwanej dla płci i wieku”. U młodych dorosłych osteoporoza idiopatyczna występuje rzadko, częściej ma charakter wtórny, wymaga pogłębionej diagnostyki różnicowej, a o ostatecznym rozpoznaniu choroby i ocenie czynników ryzyka złamań (Z-score; FRAX u osób < 40. rż. nie jest stosowany) oraz o wyborze leczenia powinien decydować lekarz specjalista w porozumieniu z pacjentką lub pacjentem (siła zalecenia: $9,0 \pm 1,0$ SD).

- 9B. Osteoporozę w wieku rozwojowym można rozpoznać w przypadku co najmniej jednego udokumentowanego radiologicznie złamania kompresyjnego trzonu kręgu, przy braku innej lokalnej choroby lub urazu tej okolicy. W przypadku braku złamań kręgowych rozpoznanie ustala się na podstawie dwóch jednoczasowych kryteriów: (1) istotne klinicznie złamanie/złamania szkieletu obwodowego i (2) zmniejszona BMD w rutynowym badaniu DXA, czyli $Z\text{-score} < -2,0$. Złamanie istotne klinicznie definiuje się jako 2 lub więcej złamania o niskiej energii urazu dotyczące kości długich do 10. roku życia, ≥ 3 złamań kości długich w dowolnym wieku przed 19. rż. (siła zalecenia: $7,9 \pm 1,0$ SD).
 - 9C. Rozpoznanie osteoporozy w wieku rozwojowym opiera się na obrazie klinicznym i fenotypie, z uwzględnieniem diagnostyki różnicowej w kierunku osteoporozy wtórnych. Pomiar BMD/BMC (*bone mineral content*) metodą DXA wykonuje się standardowo w dwóch lokalizacjach: odcinku lędźwiowym kręgosłupa — *AP spine* (L1–L4), oraz w całym szkielecie, z pominięciem czaszki (TBLH, *total body less head*) (siła zalecenia: $7,8 \pm 1,5$ SD).
 - 9D. Celem leczenia osteoporozy na etapie rozwoju szkieletu jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnych złamań niskoenergetycznych, zahamowanie tempa utraty masy kostnej, ewentualnie zwiększenie BMD. Pomimo braku formalnie zarejestrowanych leków w osteoporozie u dzieci w ściśle zdefiniowanych przypadkach, w ośrodkach referencyjnych, stosuje się pozarejestrowane (*off-label*) cykliczne leczenie bisfosfonianami (BF) podawanymi dożylnie (kwas zoledronowy, kwas pamidronowy), z obowiązkową systematyczną suplementacją wapnia i witaminy D (siła zalecenia: $8,0 \pm 1,5$ SD).
10. Patologiczne przyspieszenie metabolizmu kostnego jest niezależnym czynnikiem ryzyka złamań, może być także wskaźnikiem choroby nowotworowej kości. Do oceny metabolizmu kostnego wykorzystuje się marker resorpcji — C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (CTX, *collagen type I crosslinked C-telopeptide*), oraz marker kościotworzenia — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PIP-N, *procollagen I aminoterminal propeptide*). Zgodny ze standardami pomiar markerów obrotu kostnego we krwi jest istotnym elementem monitorowania skuteczności terapii osteoporozy oraz planowania przerwy w leczeniu (*drug holiday*) (siła zalecenia: $7,0 \pm 1,1$ SD).
 11. Istotną rolę w diagnostyce i leczeniu odgrywa ocena ogólnego stanu pacjenta, a zwłaszcza jego układu ruchu i stanu mięśni [sarkopenia, zespół „kruchości” (*frailty*), miopatie, ryzyko upadków)], dokonywana najczęściej na podstawie pomiaru masy mięśniowej, prędkości chodu, siły uścisku ręki i testu „wstań i idź” (siła zalecenia — $9,4 \pm 0,8$ SD).
 12. Diagnostyka oraz leczenie osteoporozy u mężczyzn po 50. rż. nie różni się zasadniczo od postępowania u kobiet po menopauzie. Historia pojedynczych, a zwłaszcza wielokrotnych upadków, koreluje u mężczyzn, ale nie u kobiet, z istotnym zwiększeniem ryzyka głównych złamań osteoporotycznych, niezależnie od wskaźnika FRAX (z BMD lub bez). Podawanie testosteronu mężczyznom z niedoborem tego hormonu poprawia wartość BMD i sprawność ogólną, nie udowodniono jednak, by prowadziło do redukcji ryzyka złamań. Niektóre z leków zarejestrowanych do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej nie mają zapisu rejestracyjnego pozwalającego na leczenie mężczyzn (np. ibandronian, raloksyfen) (siła zalecenia: $8,8 \pm 0,9$ SD).
 13. Leczenie farmakologiczne stanowi element kompleksowej terapii, na którą składają się: edukacja pacjenta, eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka złamań, optymalizacja diety, ustalenie podaży wapnia i witaminy D, ustalenie programu rehabilitacji oraz realizacja protokołu monitorowania leczenia (siła zalecenia: $9,4 \pm 0,8$ SD).
 - 13A. Celem leczenia jest zmniejszenie ryzyka złamań. Leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone u wszystkich osób obu płci po 50. rż. ze złamaniami niskoenergetycznymi oraz u osób z bardzo wysokim, wysokim i średnim ryzykiem złamań. Wybór leku I rzutu (**etap II**) o największej skuteczności przeciwzłamaniowej dla indywidualnego pacjenta powinien być dokonany przez lekarza specjalistę w porozumieniu z pacjentem, po uwzględnieniu odpowiedniej kategoryzacji ryzyka złamań, wyniku pomiaru BMD, optymalnie badań biochemicznych, wskazań rejestracyjnych leków i ewentualnych przeciwwskazań oraz kosztów leczenia (siła zalecenia: $9,0 \pm 0,6$ SD).
 - 13B. U chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań i bez przeciwwskazań rekomenduje się rozważenie możliwości leczenia w I linii lekami o działaniu kościotwórczym (jeśli są dostępne — teryparatyd lub romosozumab), a następnie zaplanowanie terapii sekwencyjnej z zastosowaniem inhibitorów resorpcji kości, ewentualnie wybór terapii alternatywnej (siła zalecenia: $8,7 \pm 0,8$ SD).
 14. Bisfosfoniany (BF) doustne są najdłużej i najczęściej w I linii leczenia stosowanymi lekami antyresorpcyjnymi, o potwierdzonym działaniu przeciwzłamaniowym w zakresie kręgow, BKKU i w innych lokalizacjach pozakręgowych. Bisfosfoniany dożylnie stosowane są zwykle u chorych, u których

- podawanie leków drogą doustną jest przeciwwskazane, lub gdy istnieją wskazania szczególne, np. w przypadku świeżego złamania BKKU (kwas zoledronowy). Warunkiem skuteczności leczenia jest wyrównanie bilansu wapniowo-fosforanowego oraz uzyskanie i utrzymanie optymalnego stężenia 25(OH)D w surowicy (siła zalecenia: $9,1 \pm 1,2$ SD).
- 14A. Wskazane jest regularne monitorowanie terapii (coroczny pomiar BMD w tej samej lokalizacji i tym samym aparatem). Optymalnie efektywność terapii zapewnia w horyzoncie 3–6 miesięcy pomiar markerów kostnych analizowanych porównawczo z wartościami wyjściowymi. Po 3 latach stosowania BF dożylnych i po 5 latach podawania BF doustnych należy zweryfikować dotychczasową skuteczność terapii oraz jej bezpieczeństwo. W przypadku uzyskania znaczącej poprawy (*T-score* > -2,5, bez nowych złamań) można rozważyć przerwę w leczeniu. W innych przypadkach należy dokonać zmiany leku (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,7$ SD).
 - 14B. Niepowodzenie terapii BF w dawkach terapeutycznych definiuje się jako wystąpienie nowego złamania po 12 miesiącach terapii lub zmniejszenie wartości BMD po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (dla kręgow 4,4%, dla szyjki 5,2%), mierzonej tym samym aparatem i w tym samym miejscu (siła zalecenia: $8,8 \pm 1,2$ SD).
15. Denosumab może być podawany u kobiet i mężczyzn z osteoporozą zarówno jako lek I, jak i II linii po innym leczeniu, zwłaszcza w przypadku braku tolerancji leków doustnych, a także w terapii sekwencyjnej, czyli po leku anabolicznym. Efekt przeciwlamaniowy denosumabu potwierdzono w zakresie kręgow, BKKU i w lokalizacjach pozakręgowych. Podobnie jak w przypadku BF, warunkiem optymalnej skuteczności jest wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz uzyskanie stężenia 25(OH)D w surowicy w zakresie referencyjnym. Nie ma przeciwwskazań do podawania denosumabu w niewydolności nerek (siła zalecenia: $9,0 \pm 1,0$ SD).
- 15A. Ze względu na dużą skuteczność leczenia i systematyczne zwiększenie BMD w ciągu terapii przed podaniem denosumabu należy wyrównać stężenie witaminy D i następnie je monitorować oraz oznaczyć stężenie wapnia w surowicy, by zapobiegać hipokalcemii. Leczenia denosumabem zasadniczo nie należy przerywać. W przypadku wstrzymania terapii denosumabem (z różnych przyczyn) optymalnym czasem podania bisfosfonianu doustnego lub kwasu zoledronowego jest 6 miesięcy po ostatniej iniekcji denosumabu (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,1$ SD).
16. Teryparatyd (rekombinowany ludzki PTH1-34) i abaloparatyd [zmodyfikowany peptyd 1-34 podobny do parathormonu (PTH) — w UE niezarejestrowany] to leki o działaniu anabolicznym zalecane w terapii osteoporozy u kobiet i mężczyzn z bardzo wysokim ryzykiem złamań oraz w osteoporozie zaawansowanej ze złamaniami, przy braku skuteczności innych leków. Teryparatyd został zarejestrowany także do leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami (GKS) (GIO, *glucocorticoid-induced osteoporosis*). Teryparatyd redukuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych (ale nie złamań BKKU). Maksymalny czas podawania to 24 miesiące. Przed włączeniem leczenia wskazana jest kontrola stężenia wapnia, aktywności fosfatazy zasadowej, stężenia PTH i 25(OH)D (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,2$ SD).
- 16A. Podawanie teryparatydu w II linii po lekach hamujących resorpcję może się wiązać z czasowym pobudzeniem obrotu kostnego, co wymaga okresowej kontynuacji leczenia lekiem antyresorpcyjnym wraz z teryparatydem. Przerwanie terapii teryparatydem powoduje zmniejszenie BMD w ciągu roku, choć redukcja ryzyka złamań utrzymuje się przez 1–2 lata. Stosowanie bisfosfonianu lub denosumabu po teryparatydzie (terapia sekwencyjna) chroni przed resorpcją kości i może zwiększać BMD (siła zalecenia: $7,7 \pm 1,1$ SD).
17. Romosozumab to lek biologiczny o działaniu anabolicznym stosowany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Potwierdzono jego działanie przeciwlamaniowe w zakresie kręgow, a w leczeniu sekwencyjnym — w lokalizacjach pozakręgowych i BKKU. Zalecany jest szczególnie w leczeniu I rzutu u pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem złamań. Nie jest obecnie (2022) zarejestrowany do leczenia osteoporozy u mężczyzn (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,0$ SD).
- 17A. Romosozumab ze względu na dużą skuteczność przeciwlamaniową może być stosowany u pacjentów leczonych wcześniej BF, zwłaszcza tych, u których doszło do złamań podczas terapii, choć czas trwania poprzedniego leczenia może niekorzystnie wpływać na jego skuteczność. Po roku leczenia romosozumabem wskazana jest kontynuacja leczenia lekiem antyresorpcyjnym (denosumab, bisfosfonian). Nie powinno się stosować romosozumabu u pacjentów obciążonych ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (siła zalecenia: $8,5 \pm 1,0$ SD).
18. Terapia hormonalna okresu przekwitania (HLZ, hormonalne leczenie zastępcze) może być podawana jedynie w prewencji osteoporozy u kobiet po menopauzie z objawami wypadowymi. Obowiązuje zasada stosowania jak najmniejszych niezbędnych dawek i możliwie najkrócej. Wykazano, iż poda-

wanie skoniugowanych estrogenów (0,625 mg/d.) z medroksyprogesteronem lub bez niego hamuje resorpcję tkanki kostnej, zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, BKKU i złamań pozakręgowych oraz poprawia ogólną sprawność pacjentek (siła zalecenia: $8,0 \pm 0,8$ SD).

19. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulator*) wykazują działanie antyresorpcyjne oraz zmniejszają ryzyko złamań kręgow i ryzyko estrogenozależnych raków piersi, mogą być więc stosowane w prewencji raka piersi u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. Ze względu na nasilenie „uderzeń gorąca” raloksyfen powinno się podawać po ustąpieniu objawów wypadowych (siła zalecenia: $7,5 \pm 2,0$ SD).
20. W zapobieganiu i leczeniu osteoporozy istotną rolę odgrywa prawidłowa dieta, optymalizacja spożycia wapnia (ok. 800–1200 mg/dz., dieta i suplementy), białka (1,2 g/kg mc./dz.), potasu (ok. 3500 mg/dz.) oraz magnezu (> 300 mg/dz.). Podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia osteoporozy jest właściwa podaż witaminy D, a normalizacja stężenia 25(OH)D w surowicy i wyrównanie gospodarki wapniowo-fosforanowej warunkuje skuteczność farmakoterapii osteoporozy pierwotnej i osteoporozy wtórnych (siła zalecenia: $9,0 \pm 1,0$ SD).
21. W leczeniu osteoporozy wtórnych zasadniczą rolę odgrywa rozpoznanie i skuteczne leczenie choroby podstawowej lub eliminacja innych przyczyn prowadzących do osłabienia tkanki kostnej i zwiększenia ryzyka złamań. Zaleca się indywidualny tryb postępowania. Szczególnej uwagi wymagają chorzy zagrożeni złamaniami w przebiegu chorób nowotworowych. W większości przypadków istnieje konieczność kompleksowego leczenia zmierzającego do zmniejszenia ryzyka złamań (siła zalecenia: $9,2 \pm 1,4$ SD).
22. Osteoporoza wywołana przewlekłym podawaniem GKS (GIO) jest częstą jatrogenną osteoporozą wtórną. Zaleca się, by u wszystkich chorych otrzymujących prednizon (lub równoważnik) przez > 3 miesiące w dawce dziennej $> 2,5$ mg określano ryzyko złamań i wdrażano postępowanie prewencyjne lub leczenie. U chorych po 50. rż. otrzymujących 5 mg prednizonu dziennie przez > 3 miesiące, u których występują czynniki ryzyka złamań, należy rozważyć prewencyjne podawanie BF, a u osób po 65. roku życia, nawet bez obecności innych czynników ryzyka złamań, takie postępowanie należy wdrożyć obligatoryjnie. GIO może być przyczyną bardzo wysokiego ryzyka złamań (siła zalecenia: $9,4 \pm 0,5$ SD).
 - 22A. U osób po 50. rż. w przebiegu GIO, z bardzo wysokim ryzykiem złamań, należy w I linii leczenia rozważyć zastosowanie teryparatydu (jeśli jest dostępny). Alternatywnie oraz u osób z wysokim lub średnim ryzykiem złamań stosowane są: denosumab, bisfosfoniany, a u kobiet po menopauzie ewentualnie raloksyfen. Dokonane złamanie jest zawsze wskazaniem do wdrożenia leczenia. Obowiązują ogólne zasady redukcji ryzyka złamań, ograniczenie podaży GKS do niezbędnego i skutecznego klinicznie minimum, wyrównanie bilansu wapniowego oraz optymalna podaż witaminy D. Leczenie farmakologiczne GIO należy stosować tak długo, jak długo utrzymuje się zwiększone ryzyko złamań. Sposób postępowania u kobiet w okresie rozrodczym, u młodzieży i dzieci opisano w komentarzach szczegółowych (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,4$ SD).
23. U chorych na cukrzycę ryzyko złamań jest zwiększone. U chorych na cukrzycę typu 1 po 5 latach od chwili rozpoznania choroby należy wykonać badanie densytometryczne, które w zależności od wyników powtarza się co 2–5 lat. W cukrzycy typu 2 ryzyko złamań może nie korespondować z wartością BMD (siła zalecenia: $8,5 \pm 0,9$ SD).
 - 23A. Kalkulator FRAX nie nadaje się do oceny ryzyka złamań u młodszych chorych na cukrzycę typu 1; może być bardziej przydatny u starszych pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, ale obliczone ryzyko złamań może być u nich zaniżone (siła zalecenia: $7,3 \pm 0,3$ SD).
24. Osteoporoza w endokrynopatiach — w chorobach przysadki, tarczycy, przytarczyc, kory nadnerczy oraz hipogonadyzmie — wymaga przede wszystkim zastosowania specjalistycznego przyczynowego leczenia endokrynologicznego choroby podstawowej, chociaż w wielu przypadkach nie wyklucza to potrzeby objawowego leczenia ukierunkowanego na ochronę układu kostnego (siła zalecenia: $9,0 \pm 1,0$ SD).
25. Postępowanie u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), w tym chorych dializowanych, ze względu na złożony charakter zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i zróżnicowanie postaci zmian kostnych w poszczególnych typach osteodystrofii nerkowej, wymaga szerokiej diagnostyki biochemicznej, a w części przypadków również biopsji kości z oceną histomorfometryczną. Wskazane jest, by chorzy na PChN w stadium 3–5D byli diagnozowani i leczeni w ośrodkach specjalistycznych (siła zalecenia: $8,7 \pm 1,2$ SD).
26. Szczególną grupę osób zagrożonych osteoporozą stanowią chorzy z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego, chorzy po operacjach bariatrycznych, anorektycy, osoby stosujące skrajne diety wegańskie itp. Istotną rolę w utrzymaniu prawidłowych procesów wchłaniania i regulacji metabolizmu wapniowo-fosforanowego odgrywa także prawidłowa flora bakteryjna (mikrobiom). W tych

przypadkach podstawowe znaczenie ma zarówno leczenie gastroenterologiczne, jak i współpraca dietetyka oraz — często — psychologa (siła zalecenia: $7,7 \pm 1,6$ SD).

27. Osteoporoza związana z ciążą i laktacją (PLO, *pregnancy and lactation-associated osteoporosis*) występuje rzadko, charakteryzuje się występowaniem złamań niskoenergetycznych, najczęściej trzonów kręgowych w zaawansowanej ciąży lub częściej we wczesnym okresie po porodzie. Wymaga specjalistycznej diagnostyki różnicowej. U większości chorych stwierdza się obecność klasycznych czynników ryzyka złamań oraz niedobór witaminy D. Standardów farmakoterapii dotychczas nie ustalono (siła zalecenia: $7,5 \pm 1,4$ SD).
28. Istotne składowe leczenia pacjentów na wszystkich etapach leczenia osteoporozy to kompleksowe postępowanie rehabilitacyjne i prewencja upadków (siła zalecenia: $9,4 \pm 0,7$ SD).
29. Prewencja złamań obejmuje wszystkich, także osoby z niskim ryzykiem złamań (FRAX < 5%). Zalecany jest zdrowy, aktywny ruchowo tryb życia, eliminacja używek, optymalna dieta oraz ograniczenie leków i wszelkich czynników, które mogą zwiększać ryzyko złamań (siła zalecenia: $9,7 \pm 0,4$ SD).

Komentarze

Ad 1–4

Złamanie niskoenergetyczne zawsze wymaga wdrożenia kompleksowego leczenia, w tym farmakoterapii, i jednocześnie przeprowadzenia szczegółowej diagnostyki różnicowej. Rozpoznanie osteoporozy — zarówno ze złamaniami, jak i bez dokonanych złamań — tylko na podstawie kryteriów densytometrycznych WHO jest obecnie przez większość ekspertów uznawane za niewystarczające, natomiast ocena ryzyka złamań przyjmowana jest za główny wyznacznik progów diagnostycznych i progów interwencyjnych, które nie zawsze są zbieżne [3–5, 9]. Kontrowersje budzić mogą również kryteria definiujące bardzo wysokie, wysokie, średnie czy niskie ryzyko złamań, dostępne kalkulatory ryzyka, w tym FRAX, nie obejmują bowiem wszystkich czynników ryzyka złamań i muszą być one uwzględniane dodatkowo. Ujęcie większej liczby czynników ryzyka w nowych wersjach kalkulatora FRAX, np. lokalizacji i liczby złamań [9, 18], wskaźnika kości beleczkowej (TBS, *trabecular bone score*), cukrzycy, choroby nowotworowej, siły uścisku (*grip strength*), a w przyszłości również i innych czynników (FRAX Plus) [9, 19], przyczyni się do większej precyzji oceny. Jest to zagadnienie szczególnie istotne, albowiem przyjmuje się obecnie, że wysokość ryzyka złamań powinna decydować o wyborze leków,

a zwłaszcza o zastosowaniu najbardziej efektywnych leków anabolizujących (ryc. 3, tab. 1) u chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka złamań. Ta nowa strategia była i jest przedmiotem intensywnej dyskusji w grupie ekspertów, w tym autorów przedmiotowych rekomendacji, którzy na podstawie analizy aktualnego światowego piśmiennictwa [3–5, 20] oraz analiz i szacunków przeprowadzonych w zakresie własnych baz danych przyjęli kryteria określające bardzo wysokie ryzyko złamań, definiujące sposób wyróżnienia tej grupy chorych w populacji polskiej (ryc. 2). Próg bardzo wysokiego ryzyka > 15% według FRAX PL dla złamań głównych przyjęto na drodze konsensusu i uwzględniając głównie szacunkowe opinie ekspertów, nie zaś ściśle wyliczenia statystyczne. Liczebność tej grupy nie będzie najprawdopodobniej przekraczała

Tabela 2. Choroby zwiększające ryzyko osteoporozy u młodych dorosłych

Choroby zapalne/autoimmunologiczne
Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, <i>systemic lupus erythematosus</i>)
Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)
Mukowiscydoza
Choroba Leśniowskiego i Crohna
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
Zaburzenia czynności układu wydzielenia wewnętrznego
Zespół Cushinga (jatrogeny lub spowodowany patologią organiczną)
Hipogonadyzm i czynnościowa <i>amenorrhea</i> podwzgórzowa
Cukrzyca typu 1
Niedobór hormonu wzrostu
Nadczynność tarczycy
Nadczynność przytarczyc
Całkowita niewrażliwość na androgeny
Subterapeutyczna transgenderowa terapia hormonalna
Zespoły złego wchłaniania
Celiakia
Choroby psychiczne
Schizofrenia
<i>Anorexia nervosa</i>
Inne
Nowotwory i leczenie przeciwnowotworowe
Operacje bariatryczne
Talasemia
HIV
Mastocytoza układowa
Przeszczepienie komórek macierzystych narządów litych lub szpiku kostnego

10% wszystkich chorych na osteoporozę [3, 12], którzy i tak w ogromnej większości zupełnie nie są leczeni [12, 13]. Przedmiotem pewnych kontrowersji wśród autorów niniejszego pracowania jest także nowa [4] jednoznaczna sugestia zastosowania u tych chorych w I linii leczenia leków anabolizujących: teryparatydu lub romosozumabu, które są w Polsce (2022 r.) niedostępne, a których wprowadzenie na rynek i optymalną refundację autorzy zaleceń uważają za niezbędne.

Pewne rozbieżności w opiniach dotyczą także określenia wieku mężczyzn [14, 21], u których złamanie niskoenergetyczne może przemawiać za rozpoznaniem osteoporozy. W naszych algorytmach przyjęto wiek ≥ 50 lat, ponieważ kalkulator FRAX jest dostępny dla osób obu płci w wieku > 45 lat, a znaczne zwiększenie ryzyka złamań następuje u mężczyzn później niż u kobiet [7, 20, 21] (*patrz także: Ad 12*). Należy również pamiętać, że ryzyko złamań zmienia się u wszystkich w starszych grupach wiekowych, na przykład próg 10% jako próg wysokiego ryzyka u osoby 80-letniej może być zaniżony, inna powinna być także interpretacja pomiaru BMD [22]. Dla uproszczenia i ułatwienia postępowania dla wszystkich grup wiekowych w populacji polskiej przyjęto podobne kryteria oceny ryzyka złamań (ryc. 2) i arbitralnie przyjęto dla wszystkich chorych jednaki, uśredniony próg decyzyjny. Ostateczna ocena ryzyka złamań powinna być zawsze indywidualizowana. Progi interwencyjne, decyzyjne i refundacyjne mogą być w różnych krajach ustalane odmiennie, w zależności od ryzyka populacyjnego, przyjętych algorytmów, wieku chorych, a także przesłanek ekonomicznych [23], natomiast kryteria diagnostyczne osteoporozy powinny być jednoznaczne.

Ad 5

Ortopeda–traumatolog jest często pierwszym lekarzem, który, zaopatrując złamanie, rozpoznaje osteoporozę. Jego obowiązkiem jest poinformowanie osoby chorej o przyczynie złamania i wdrożenie działań mających na celu ograniczenie ryzyka wystąpienia kolejnych złamań, zastosowanie optymalnego leczenia farmakologicznego i/lub skierowanie pacjentki/pacjenta do ośrodka specjalistycznego zajmującego się diagnostyką oraz leczeniem osteoporozy.

Wobec wszystkich osób starszych wskazane jest wdrażanie kompleksowej opieki ortogeriatrycznej [24]. Zalecenia dotyczące leczenia złamań i rekomendacje szczegółowe dla ortopedów w Polsce przedstawiono w publikacji E. Czerwińskiego i wsp. [25].

Ad 5A–B

1. Zakończenie leczenia operacyjnego, przeprowadzanego najczęściej do 48 godzin od wystąpienia złamania, wiąże się z rozpoczęciem procedur zespołu

FLS [15, 26]. Istotą tego działania jest identyfikacja pacjentów ze złamaniami niskoenergetycznymi przez koordynatorów szpitalnych w celu ograniczenia ryzyka dalszych złamań i wdrożenie leczenia lub skierowanie pacjenta do leczenia w innym ośrodku specjalistycznym. Zaleca się poniższą kolejność procedur [27]:

2. Wywiad medyczny powinien być ukierunkowany na ocenę okoliczności wystąpienia złamania (*patrz: definicja złamania niskoenergetycznego*), identyfikację czynników ryzyka złamań u pacjenta i ocenę ryzyka wystąpienia kolejnych złamań. Wskazane jest stosowanie kalkulatora FRAX i edukacja chorego.

W przypadku podejmowania diagnostyki i leczenia osteoporozy przez oddział ortopedyczny (działanie optymalne) konieczne są:

- badania laboratoryjne: morfologia krwi, ocena funkcji nerek i wątroby, oznaczenie stężenia albumin, wapnia i fosforu, PTH, TSH i $25(\text{OH})\text{D}_3$; minimalna wartość stężenia witaminy D_3 w surowicy, pozwalające na efektywne wdrożenie terapii lekiem antyresorpcyjnym, wynosi 20 ng/ml (*patrz także: Ad 20*);
 - badanie densytometryczne (DXA), pozwalające na uzyskanie punktu odniesienia przy rozpoczęciu leczenia;
 - dodatkowe badania radiologiczne typowych miejsc występowania złamań, pozwalające na ocenę chorych pod względem zaawansowania choroby; pomocna jest wertebromorfometria;
 - ocena wpływu stosowanych leków oraz chorób towarzyszących na metabolizm kości oraz ustalenie pozostałych czynników ryzyka złamań;
 - w przypadku złamania osteoporotycznego — wdrożenie postępowania farmakologicznego, suplementującego oraz rehabilitacyjnego zgodnie z aktualnymi rekomendacjami;
 - rehabilitacja po złamaniach — powinna być prowadzona zawsze i obejmować głównie ćwiczenia czynne wzmacniające mięśnie.
3. Po zakończeniu leczenia szpitalnego i w przypadku, gdy nie wdrożono leczenia osteoporozy:
- po przeprowadzeniu działań edukacyjnych (eliminacja/redukcja czynników ryzyka złamań) pacjentki/pacjentów należy bezzwłocznie przekazać pod stałą opiekę poradni leczenia osteoporozy;
 - po zakończeniu hospitalizacji z powodu złamania koordynator FLS powinien kontaktować się z pacjentem w celu weryfikacji poprawności wykonania zaleceń.

Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, że międzynarodowe grupy ekspertów [4, 7] nie rekomendują wertebroplastyki lub kyfoplastyki w I linii leczenia złamań kręgow. Skuteczności przeciwbólowej

w pełni nie potwierdzono, istnieje natomiast ryzyko złamań sąsiednich kręgów.

Ad 6–7A

W zakresie diagnostyki i leczenia osteoporozy, tak jak w zaleceniach w latach ubiegłych [1, 2], istnieje potrzeba określenia zadań dla lekarzy opieki podstawowej (etap I) oraz innych zadań dla lekarzy specjalistów (etap II). Do zadań lekarzy opieki podstawowej, a w miarę możliwości oraz kompetencji również innych profesjonalistów zdrowia (pielęgniarki, fizjoterapeuci, ratownicy) [23], należy identyfikacja osób z już dokonanymi złamaniami i osób ze zwiększonym ryzykiem złamań oraz określenie czynników ryzyka będących składowymi w aktualnej wersji kalkulatora FRAX PL (na tym etapie bez BMD) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=40>), a także innych, takich jak skłonność do upadków, niedobór witaminy D, niedożywienie, stosowane leki itd. Proste działania podstawowe: wywiad i badania fizykalne, w tym pomiar wzrostu i masy ciała, pozwalają zwykle na wstępne wysunięcie podejrzenia osteoporozy, wykrycie dokonanych złamań niskoenergetycznych i określenie prawdopodobieństwa złamań w perspektywie 10 lat za pomocą kalkulatora FRAX [7, 22, 23]. Zmniejszenie wzrostu o > 3 cm może wskazywać na osteoporotyczne złamanie kręgu/ów — zdjęcie RTG boczne kręgosłupa piersiowego zazwyczaj weryfikuje złamanie (obniżenie jednej z wysokości kręgu o $\geq 20\%$) [2, 7]; jest to badanie ważne, albowiem połowa złamań kręgów przebiega niemal bezobjawowo. W przypadku świeżych złamań niskoenergetycznych i/lub wysokiego ryzyka złamań (FRAX PL $\geq 10\%$) lekarz opieki podstawowej w ramach swoich kompetencji może rozpocząć farmakoterapię osteoporozy (etap II), w każdym jednak przypadku wszystkich chorych z podejrzeniem zwiększonego ryzyka złamań, ze złamaniami lub bez nich (ryc. 2) powinien skierować do specjalistycznego ośrodka zajmującego się leczeniem osteoporozy. Do innych zadań należą: realizacja zaleceń specjalisty, monitorowanie leczenia, modyfikacja/eliminacja czynników ryzyka złamań i edukacja chorych. W przypadku ryzyka niskiego (< 5%) podejmuje się działania profilaktyczne.

Ad 8

Do podstawowych zadań lekarza specjalisty zajmującego się leczeniem osteoporozy (zwykle ortopeda, reumatolog, endokrynolog, internista, geriatra) należą:

- weryfikacja zagrożenia złamaniami z przyczyn pierwotnych lub wtórnych (diagnostyka różnicowa);
- ustalenie rozpoznania choroby (ew. przyczyn dokonanych złamań);
- określenie ryzyka złamań na podstawie rekomendowanych kryteriów (ryc. 2);

- wybór — wspólnie z pacjentem — postępowania profilaktycznego i terapeutycznego w zależności od ryzyka złamań, w tym wybór leku z uwzględnieniem zapisów rejestracyjnych, wskazań i przeciwwskazań, możliwości refundacji, a także określenie postępowania rehabilitacyjnego i modyfikacji diety;
- współpraca z innymi specjalistami i lekarzem POZ;
- eliminacja/ograniczenie modyfikowalnych czynników ryzyka złamań;
- zaplanowanie protokołu monitorowania leczenia (DXA co 1–2 lata, ewentualnie oznaczanie markerów metabolizmu kostnego, jeśli są dostępne);
- edukacja pacjentów.

Ad 8A–B

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami zadaniem szczególnym lekarza specjalisty zajmującego się leczeniem osteoporozy jest określenie ryzyka złamań i rozważenie u osób z bardzo wysokim ryzykiem (ryc. 3) w I linii leczenia — w miarę możliwości i dostępu — leków o działaniu anabolicznym, co jest obecnie rekomendowane zarówno w UE, jak i Stanach Zjednoczonych [3, 4], lub też terapii alternatywnej (*patrz także: Ad 13A–B*), a w dalszym przebiegu leczenia decyzji dotyczących zmiany leków, przerw w leczeniu i eliminacji ewentualnych nowych czynników ryzyka złamań.

Ad 9 i 9A

W ramach diagnostyki osteoporozy, określenia ryzyka złamań oraz w celu prawidłowego doboru leków, a także monitorowania leczenia „złotym standardem” pozostaje densytometria wykonana techniką DXA [7, 28–30]. Diagnostyka densytometryczna osteoporozy powinna być prowadzona na podstawie pomiarów wykonywanych densytometrami centralnymi, które podlegają ścisłej kontroli jakości. Wszystkie wyniki pomiarów kontrolnych (wykonywanych minimum raz w tygodniu) fantomu kręgosłupa lędźwiowego powinny się mieścić w zakresie $\pm 1,5\%$ ustalonego wcześniej zakresu referencyjnego. Niezbędna jest również kontrola błędu powtarzalności pracowni. Jakość badania gwarantuje także prawidłowe pozycjonowanie chorego.

U wszystkich pacjentów należy wykonać pomiar w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i BKKU (jeśli to możliwe) przynajmniej podczas pierwszej wizyty.

W przypadku pomiaru kręgosłupa lędźwiowego do interpretacji należy stosować odcinek L1–L4, jeśli to tylko możliwe. Różnica > 1,0 w wartości *T-score* pomiędzy sąsiadującymi kręgami upoważnia do wykluczenia kręgu z analizy. Do interpretacji wyniku należy użyć co najmniej dwóch kręgów.

W przypadku pomiaru BKKU do interpretacji należy wykorzystać cały obszar „biodra” (*total hip*) lub szyjkę

kości udowej, interpretując gorszy wynik z tych dwóch. Nie należy wykorzystywać trójkąta Warda ani krętarza większego. W przypadku braku możliwości wykonania/interpretacji pomiaru kręgosłupa lędźwiowego i biodra w diagnostyce można wykorzystać pomiar przedramienia w lokalizacji dystalnej 33% długości. Pomiar ten wykonuje się również w przypadku nadczynności przytarczyc i u pacjentów bardzo otyłych, których masa ciała przekracza nośność stołu pomiarowego densytometru. Diagnostykę densytometryczną osteoporozy u osób po 50. rż. oparto na kryteriach WHO [17] (*patrz*: Zalecenie 9 oraz Ad 9A.2). U dzieci oraz młodszych mężczyzn i kobiet (granicy wieku ściśle nie określono — < 40–50 lat, zgodnie z zaleceniami *International Society for Clinical Densitometry*) należy stosować wskaźnik Z, przyjmując wartości Z-score w granicach od 2,0 do –2,0 jako prawidłowe [<https://iscd.org/learn/official-positions/adult-positions/> (dostęp: 18.03.2022)]. Zmniejszenie BMD jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka złamań, jednak należy zaznaczyć, że pewnych przypadkach z różnych powodów osteoporozy nie udaje się potwierdzić pomiarem BMD, a ponad 50% złamań w populacji występuje u osób z densytometryczną osteopenią (np. analiza bazy NORA) [30]. Kontrola zmian BMD służy monitorowaniu terapii i pozwala na identyfikację pacjentów nieuzyskujących odpowiedzi na leczenie. Monitorowanie odbywa się w zaleconych przedziałach czasowych (zwykle co 1–2 lata) na podstawie różnic w zakresie „najmniejszej znaczącej zmiany” (LSC, *least significant change*), wyliczanej na podstawie powtarzalności pomiarów. Dla odcinka L1–L4 (dla poziomu ufności 90%) wynosi ona 4,4%, dla szyjki kości udowej — 5,8%, a dla całego biodra — 4,2%. Należy porównywać wyłącznie wyniki uzyskane w tej samej pracowni za pomocą tego samego aparatu. W przypadku analizy pomiarów seryjnych należy zastosować funkcję porównywania skanów. Morfometria densytometryczna (VFA) służy do oceny złamań trzonów kręgowych. Ocena powinna zawierać oznaczenie półilościowe stopnia zaawansowania złamania. W tym samym celu można wykorzystać także zdjęcie RTG kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego w projekcji bocznej [29, 31].

Jedną z nowych specjalistycznych, ale już o ugruntowanym znaczeniu, metod rozszerzonej analizy skanów DXA kręgosłupa lędźwiowego jest oprogramowanie służące do oceny struktury kości beleczkowej [7, 32, 33]. Polega ona na analizie odcieni szarości kolejnych pikseli obrazu trzonu kręgowego z wyznaczeniem tak zwanego wskaźnika TBS [34]. Określa on ilościowo strukturę kości beleczkowej, a co się z tym wiąże — pośrednio wytrzymałość kości. W wielu publikacjach wykazano jego przydatność w prognozowaniu ryzyka złamań jako czynnika niezależnego od BMD [35, 36]. Szczególną

przydatność analizy TBS należy odnotować w ocenie niektórych osteoporoz wtórnych [36]. TBS może być stosowany w połączeniu z FRAX [7, 37–40] do określania ryzyka złamania, także dla populacji polskiej (<https://www.sheffield.ac.uk/TBS/CalculationTool.aspx> [dostęp: 28.03.2022]).

Ad 9A

1. Złamania niskoenergetyczne i osteoporoza u młodych dorosłych — kobiet przed menopauzą i mężczyzn < 50. rż. — nie są powszechne, ale zdarzają się głównie jako konsekwencja chorób przewlekłych oraz stosowania leków wpływających na metabolizm kości (tab. 2). Niekiedy, choć rzadko, występuje również osteoporoza idiopatyczna (IOP, *idiopathic osteoporosis*), bez rozpoznawalnej przyczyny wtórnej, która poza małą gęstością mineralną kości wiąże się również z nieprawidłową ich mikroarchitekturą [11, 41].

U kobiet w wieku przedmenopauzalnym z IOP tempo przebudowy kości jest zmienne. Brak stałego przyspieszonego lub spowolnionego obrotu kostnego w IOP sugeruje, że czynniki etiologiczne leżące u podstaw tego schorzenia są niejednorodne. Co ważne, chociaż u kobiet z IOP i złamaniami BMD była mniejsza niż w grupie kontrolnej, to średni Z-score dla BMD kręgosłupa wynosił ponad –2,0, co sugeruje, że do kruchości lub złej jakości kości mogą się przyczyniać mechanizmy inne niż jedynie mała BMD [41]. Postuluje się, że potencjalną przyczyną IOP u młodych kobiet jest dysfunkcja osteoblastów, a upośledzenie kościotworzenia powoduje wadliwą mikroarchitekturę kości [41, 42].

U mężczyzn biopsje przeczyszkowe wykazują zmniejszenie objętości kości korowej i beleczkowej, bez istotnych zmian porowatości korowej, co również wskazuje głównie na upośledzenia funkcji osteoblastów [43]. Nie wydaje się, by odpowiadała za to sklerostyna, inhibitor różnicowania osteoblastów i szlaku sygnałowego Wnt dla tworzenia kości, ponieważ jej stężenie u mężczyzn z IOP jest na ogół małe [44]. Natomiast u części młodych mężczyzn z IOP wykazano zmniejszone stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), co może istotnie zaburzać kościotworzenie [45].

Sugeruje się, że patofizjologia IOP ma podłoże genetyczne. Historia osteoporozy w rodzinie jest częsta u kobiet z przedmenopauzalną IOP. Hipotezę tę potwierdzają badania bliźniąt oraz obserwacje, że mała BMD kręgosłupa w wieku ≤ 65 lat jest częsta u synów i braci mężczyzn z IOP [46].

Osteoporoza monogenetyczna ujawnia się zwykle w dzieciństwie, jednak stopień manifestacji kli-

nicznej niektórych genetycznych postaci osteoporozy może być zmienny, a choroba może ujawnić się dopiero w okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości. Wystąpienie mnogich złamań niskourazowych w wieku młodzieńczym powinno skłonić do rozważenia choroby monogenetycznej, takiej jak *osteogenesis imperfecta*, zespoły hipofosfatazji, osteoporoza *X-linked* czy zespół osteoporozy–pseudoglejaka, i dalszej diagnostyki genetycznej [47, 48]. U niektórych pacjentów z IOP może jednak występować jeszcze nierozpoznana pierwotna lub monogenetyczna przyczyna osteoporozy [49]. Niejasne są także mechanizmy, poprzez które różne czynniki genetyczne i epigenetyczne wpływają na kości — czy jest to wpływ na zwiększenie masy kostnej, czy na szczytową masę kostną, czy utrata masy kostnej związana z wczesnym wiekiem. Przyszłe badania mogą wskazać nowe genetyczne przyczyny IOP.

2. Dotychczas jednoznacznie nie ustalono kryteriów rozpoznania osteoporozy u młodych dorosłych.

Klinicznie osteoporozę u młodych dorosłych można rozpoznać na podstawie złamania niskoenergetycznego. Natomiast kryteria densytometryczne (BMD) stanowią przedmiot dyskusji. W rekomendacjach Międzynarodowego Towarzystwa Densytometrii Klinicznej (ISCD, *International Society for Clinical Densitometry*) z 2019 r. stwierdzono, że wskaźnik $Z \leq -2,0$ w DXA może być interpretowany jako „BMD poniżej oczekiwanej dla płci i wieku” i stosowany jako marker „małej BMD” u młodych dorosłych [50]. Jednocześnie ISCD wskazuje, że rozpoznane osteoporozy u młodych dorosłych nie powinno opierać się wyłącznie na ocenie kryteriów densytometrycznych. Dane wiążące wielkość ryzyka złamań w przypadku izolowanego małego BMD mierzonego $Z\text{-score} \leq -2,0$ są bardzo ograniczone.

U młodych dorosłych z rozpoznaną wtórną przyczyną osteoporozy IOP zaleca stosowanie $T\text{-score} \leq -2,5$ w DXA w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub szyjce kości udowej w celu rozpoznania osteoporozy, zgodnie z kryteriami WHO rozpoznawania osteoporozy u kobiet po menopauzie i starszych mężczyzn. Brak jednolitych i spójnych wytycznych dotyczących rozpoznania osteoporozy u kobiet przed menopauzą i młodych mężczyzn stanowi dodatkową barierę dla optymalnej opieki nad tymi chorymi [51].

Należy podkreślić, że etiologia osteoporozy u młodych dorosłych jest niejednorodna, co skutkuje konkurującymi ze sobą efektami zmniejszonej szczytowej masy kostnej, ciągłego przyrostu masy kostnej i zwiększonej resorpcji kości. Młodzi dorośli

z chorobami przewlekłymi mogą ponadto doznawać typowych złamań niskoenergetycznych bez ewidentnego zmniejszenia BMD, a u około 30% takich chorych BMD w badaniu DXA jest prawidłowa [52]. Brakuje również prospektywnych danych określających związek pomiędzy BMD a ryzykiem złamań u młodych dorosłych. W rezultacie przydatność DXA w ocenie ryzyka złamań u młodych dorosłych jest znacząco ograniczona. Potencjalna użyteczność dodatkowych analiz DXA, takich jak *hip structure analysis* (HSA) i TBS, a także nowych metod obrazowania, takich jak obwodowa ilościowa tomografia komputerowa o dużej rozdzielczości (HRpQCT, *high-resolution peripheral quantitative computed tomography*), pozostaje na etapie badań [11]. Narzędzia do oceny ryzyka złamań (FRAX) i kalkulatora ryzyka złamań Garvan nie można wykorzystywać do oceny ryzyka złamań u kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50. rż.

3. Optymalna praktyka postępowania w osteoporozie lub małej gęstości kości u młodych dorosłych jest słabo udokumentowana z powodu niewielkiej liczby ukierunkowanych badań, głównie oceniających wpływ terapii na markery zastępcze dla złamań, takie jak BMD lub parametry HRpQCT.

Żaden z leków zarejestrowanych do leczenia osteoporozy nie został dopuszczony do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet karmiących piersią. Zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu BF u kobiet w okresie przedmenopauzalnym ze względu na teoretyczne działanie teratogenne, ponieważ przenikają one przez łożysko. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują potencjalny niekorzystny wpływ na wzrost kości długich płodu w wyniku narażenia na BF [53].

U młodych mężczyzn z IOP, małą BMD lub przebytymi złamaniami alendronian w połączeniu z wapniem i witaminą D zwiększał BMD kręgosłupa (2,7%/rok) i „total hip”, ale nie szyjki kości udowej [54]. Leczenie analogami PTH w małej grupie mężczyzn w wieku 30–64 lat z IOP prowadziło do poprawy BMD zarówno w kręgosłupie, jak i w szyjce kości udowej (2,9%) [55].

U kobiet przed menopauzą z IOP teryparatydy zwiększył znamiennie BMD kręgosłupa po 6 miesiącach w porównaniu z placebo w badaniach z randomizacją (RCT, *randomized controlled trial*) II fazy. Uzyskana poprawa BMD i TBS utrzymywały się przez 24 miesiące przy średnim zwiększeniu BMD kręgosłupa o 13,2% [56, 57].

4. Proponowany algorytm postępowania Sugeruje się rozpoznanie osteoporozy u kobiet przed menopauzą i mężczyzn przed 50. rż., jeśli spełnione jest jedno z następujących kryteriów:

- dokonane złamanieiskoenergetyczne bez lub wraz ze współwystępowaniem choroby przewlekłej/przewlekłego leczenia o znanym niekorzystnym działaniu na kość (tab. 2);
- BMD o wartości $Z\text{-score} < 2$ lub $T\text{-score} < 2,5$ w kręgosłupie lędźwiowym albo szyjce kości udowej w warunkach choroby przewlekłej/narażenia na leki, niezależnie od stanu złamań.

Ocenę kliniczną i biochemiczną pod kątem przyczyn wtórnej osteoporozy, a także badanie DXA, zaleca się wszystkim kobietom przed menopauzą i mężczyznom przed 50. rż. po złamaniuiskoenergetycznym (z wyłączeniem złamań czaszki i palców rąk. Jeśli to możliwe, zaleca się wykorzystanie lokalnych danych normatywnych dla młodych dorosłych z uwzględnieniem płci w celu wyeliminowania wpływu różnic związanych z płcią i pochodzeniem etnicznym.

Ponieważ jeszcze nie ustalono znaczenia idiopatycznego małego BMD, zaleca się, by nie przeprowadzać badań przesiewowych DXA w przypadku kobiet przed menopauzą i kobiet przed 50. rż. bez wcześniejszych złamań lub bez występowania znanego czynnika osteoporozy wtórnej/przewlekłego leczenia o znanym niekorzystnym działaniu na kość.

Zaleca się optymalizację istniejących czynników ryzyka utraty masy kostnej. Może to obejmować optymalizację stężenia witaminy D i przyjmowania wapnia z dietą lub suplementami, rozpoczęcie ćwiczeń fizycznych z obciążeniem i korygowanie hipogonadyzmu, jeśli nie jest to przeciwwskazane. Należy ponadto dążyć do optymalizacji leczenia choroby podstawowej oraz w miarę możliwości zmniejszenia narażenia na szkodliwe leki.

U pacjentów z dużym ryzykiem złamania (po złamaniach głównych: kręgosłupa lub BKKU, ze złamaniemi mnogimi, ze współwystępowaniem choroby przewlekłej/konieczności stałego stosowania leków o znanym niekorzystnym działaniu na kość) należy rozważyć farmakoterapię osteoporozy. Terapia anaboliczna może być szczególnie korzystna u pacjentów z bardzo dużym ryzykiem złamania, zwłaszcza po licznych złamaniach, uwzględniając jednak brak zapisu rejestracyjnego, koszt i dostępność tych leków. Alternatywnie można rozważyć terapię antyresorpcyjną.

UWAGA: żaden z leków zarejestrowanych do leczenia osteoporozy nie uzyskał rejestracji do leczenia młodych mężczyzn i kobiet przed menopauzą!

U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia antyosteoporotycznego należy omówić kwestię planowania rodziny. Konieczna jest edukacja w zakresie potencjalnego niekorzystnego wpływu

leków antyresorpcyjnych na szkielet dziecka. Terapii antyresorpcyjnej nie należy rozpoczynać u kobiet planujących ciążę w ciągu najbliższych 12 miesięcy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że doustne stosowanie BF nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem teratogenności, pod warunkiem jednak zaprzestania ich stosowania co najmniej 12 miesięcy przed planowanym poczęciem dziecka.

Ad 9B

W odróżnieniu od osteoporozy u osób dorosłych istotą tego schorzenia u dzieci i młodzieży jest łamliwość szkieletowa, czyli złamania istotne klinicznie, które stanowią pierwszą i kluczową manifestację kliniczną [57–59]. Wykonanie zdjęcia RTG w odcinku Th i L kręgosłupa w projekcji bocznej jest konieczne do identyfikacji potencjalnych złamań kręgowych [10, 59, 60]. Badania dodatkowe są niezbędne w diagnostyce różnicowej (wtórne przyczyny stanowią 70–90% przypadków) [10, 57, 59–64].

Ad 9C

W populacji 1–18 lat twierdzenie o utracie masy kostnej (*bone loss*) jest z reguły nieadekwatne, gdyż mała w stosunku do wieku BMD jest raczej wynikiem niedostatecznej (tj. poniżej oczekiwanego potencjału) akumulacji minerału kostnego. W interpretacji pomiaru DXA w populacji 1–18 lat posługujemy się wyłącznie $Z\text{-score}$, uwzględniającym normę dla wieku chronologicznego i płci, zaś w uzasadnionych przypadkach (wysokość < 3. centyla, niskorosłość, opóźnione dojrzewanie) wynik BMD należy skorygować uwzględniając wielkość szkieletu, wzrost (*height adjustment*) lub wiek szkieletowy (rutynowe RTG nadgarstka) [10, 58, 64]. Paradigmat diagnostyczny oparty na podejściu densytometrycznym zmienił się na rzecz podejścia zogniskowanego na kontekście klinicznym złamań (*fragility fractures*) [58, 59]. Osteoporozy u dzieci nie wolno zatem diagnozować jedynie na podstawie zmniejszonego wyniku densytometrii, gdyż prowadzi to do nadrozpoznowalności [60, 62, 64].

Schemat diagnostyczny obejmuje: wywiad dotyczący liczby i mechanizmu złamań kości, z uwzględnieniem czynników jatrogennych/leków negatywnie wpływających na szkielet (GKS, leki przeciwepileptyczne), wywiad rodzinny w kierunku łamliwości szkieletowej, antropometrię, badanie fizykalne z oceną cech fenotypowych, RTG kręgosłupa oraz DXA. W laboratoryjnym panelu wyjściowym wykonuje się testy oceniające homeostazę wapniowo-fosforanową i mineralną w surowicy: stężenie wapnia, w tym frakcji zjonizowanej wapnia, fosforanów, magnezu, aktywności całkowitej fosfatazy alkalicznej (ALP,

alkaline phosphatase), parathormonu (iPTH), 25(OH) D, ewentualnie osteokalcyny, zaś w moczu: ocenę wskaźnika wapniowo-kreatyninowego i fosforano-wo-kreatyninowego w drugiej porannej porcji moczu (ewentualnie ocenę 24-godzinnego wydalania wapnia, fosforu i kreatyniny w zbiorce moczu) [10, 57, 62]. W celu wykluczenia osteoporozy wtórnej zakres badań uwzględnia wykluczenie endokrynopatii (kortyzol, prolaktyna, FSH, testosteron, TSH) oraz celiakii, czyli przeciwciała przeciwko tkankowej transglutaminazie (anty-tTGA). W przypadku podejrzenia osteoporozy pierwotnej kluczowa jest konsultacja genetyczna, potwierdzająca lub wykluczająca między innymi spektrum *osteogenesis imperfecta*. Znaczenia specyficznych markerów obrotu kostnego (BTM, *bone turnover markers*) u pacjentów pediatrycznych z łamliwością i osteoporozą dotychczas wystarczająco nie określono, zaś ich rutynowe oznaczanie u dzieci wiąże się z poważnymi ograniczeniami [10, 57, 61, 62].

Ad 9D

W postępowaniu terapeutycznym, poza prewencją złamań, cele leczenia obejmują interwencje prowadzące do prawidłowego rozwoju fizycznego i optymalizacji stanu odżywienia, suplementację wapnia i witaminy D zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami oraz zwiększenie aktywności ruchowej (o dużej intensywności i małej częstotliwości) [57, 59, 61, 65, 66]. W przypadkach GIO ze złamaniami kompresyjnymi kręgow konieczne jest podawanie dużych dawek witaminy D, również do 6 miesięcy po zakończeniu stosowania GKS [67–69]. Wskazaniemi do rozpoczęcia cyklicznej terapii dożylną BF są: (a) złamanie trzonu kręgu niezależnie od wyniku densytometrii, (b) BMD *Z-score* $\leq -2,0$ ze złamaniem patologicznym szkieletu obwodowego, (c) obecne czynniki ryzyka i *Z-score* $\leq -2,5$ SD z obniżającą się trajektorią *Z-score* potwierdzoną w dwóch badaniach DXA w odstępie co najmniej 12 miesięcy [10, 68]. Leczenie BF należy zakończyć lub kontynuować w stopniowo redukowanych dawkach u pacjentów, u których nie wystąpiło nowe złamanie w poprzedzającym roku. Terapia BF u dzieci i młodzieży: kwas zoledronowy (0,05 mg/kg mc./dz. w jednorazowej infuzji *i.v.* co 6 mies.), kwas pamidronowy (1 mg/kg mc./dz. *i.v.* przez 3 kolejne dni w cyklach co 4 mies.), kwas neridronowy (1 mg/kg mc./dz. *i.v.* w pojedynczej dawce co 4 mies.) oraz (znacznie rzadziej) doustny alendronian [10, 57, 61, 68–70]. W każdym przypadku osteoporozy pediatrycznej wskazane jest monitorowanie tempa zmian BMD/BMC techniką DXA w odstępach co najmniej 12 miesięcy (w przypadku GIO w interwałach 6-miesięcznych). Nie zaleca się rutynowego wykonywania badania DXA ani RTG kręgosłupa

u dzieci leczonych GKS wziewnymi w dawkach $< 800 \mu\text{g}/\text{dz.}$, jeśli nie stwierdza się innych czynników ryzyka [10, 64, 68–71].

Ad 10

Standardowe oznaczenia markerów obrotu kostnego to badania powtarzalne, nieinwazyjne, względnie tanie i efektywne kosztowo [72–76].

Wskazania do badania markerów obrotu kostnego:

- kobiety po menopauzie ze zmniejszoną BMD (*T-score* $< -2,5$) — poszerzona diagnostyka [7];
- kobiety po menopauzie naturalnej lub chirurgicznej, u których planowane jest monitorowanie leczenia terapiami antykatabolicznymi;
- inni pacjenci (zwłaszcza ze złamaniami) przewidziani do monitorowania leczenia;
- monitorowanie postępów terapii po 3 i 6 miesiącach;
- monitorowanie zmian metabolizmu kostnego po przerwaniu terapii antykatabolicznych — pomocne w określeniu czasokresu „*drug holiday*” [77];
- podejrzenie nowotworów kostnych.

Standardy diagnostyczne i interpretacja badań markerów obrotu kostnego

A. Standardy diagnostyczne

Do oceny metabolizmu kostnego u kobiet po menopauzie wykorzystuje się dwa markery obrotu kostnego: CTX oraz P1NP. Jako standardy oznaczeń przyjęto oznaczanie markerów w próbkach surowicy za pomocą metod automatycznych (Roche Cobas i IDS iSYS) powszechnie stosowanych w laboratoriach polskich [72–74].

Uwagi:

- u pacjentów nieleczonych próbki pobiera się na czczo między 7.00 i 10.00 rano;
- u pacjentów leczonych próbki surowicy można pobierać niezależnie od pory dnia;
- badanie diagnostyczne markerów u pacjentów do 1. roku po złamaniu nie jest wskazane;
- badania markerów wykonuje się u pacjentów z prawidłową funkcją nerek.

B. Interpretacja wyników

Wartość P1NP w przedziale 128–2000 ng/ml to wynik dokumentujący przerzuty nowotworowe do kości.

Przyspieszony metaboliczny obrót kostny u kobiet po menopauzie, CTX $> 0,25$ ng/ml P1NP $> 0,30$ ng/ml to niezależny od BMD czynnik ryzyka złamań, zwiększa ryzyko złamania z niskiego na średnie, ze średniego na wysokie. Efekty krótkoterminowe przyspieszonego metabolicznego obrotu kostnego (3–6 mies.) to zmiany mikroarchitektury prowadzące do zagrożenia złamaniami kręgow, a długoterminowe (> 1 roku) to

utrata masy kostnej i zwiększenie ryzyka wszystkich złamań osteoporotycznych.

Monitorowanie leczenia preparatami antyresorpcyjnymi

Badanie markerów obrotu kostnego przeprowadza się po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Stężenie P1NP < 0,30 ng/ml, a CTX < 0,25 ng/ml wskazuje na prawidłowe przyjmowanie leków i gwarantuje zwiększenie BMD po 2 latach terapii. Zwiększone stężenie markerów wskazuje na 15-krotne zwiększenie ryzyka złamań u pacjentów leczonych antyresorpcyjnie [75, 76].

Krótkoterminowa ocena metabolizmu kostnego po przerwaniu terapii antyresorpcyjnej

U niektórych pacjentów przerwanie terapii antyresorpcyjnej (np. denosumabem) może powodować gwałtowne przyspieszenie metabolicznego obrotu kostnego, wpływając niekorzystnie na mikroarchitekturę kości beczkowej i zwiększenie ryzyka złamań kręgow. Wynik badania markerów po 6 miesiącach od przerwania terapii, w którym CTX > 0,25 ng/ml, wymaga szczególnej uwagi w aspekcie zmiany postępowania terapeutycznego (w tym witamina D, aktywność fizyczna) i podania innego leku hamującego resorpcję [77] (patrz także: Ad 15A).

Ad 11

Rolą lekarza rodzinnego, geriatry, a także specjalisty rehabilitacji i/lub fizjoterapeuty jest określenie ryzyka upadków, stanu i sprawności układu ruchu (sarkopenia, *frailty*), a także zaplanowanie i prowadzenie rehabilitacji oraz edukacji pacjentów [78, 79].

Sarkopenia (dynapenia) to związane z wiekiem zmniejszenie masy i funkcji mięśni szkieletowych. Najczęściej ocenia się ją na podstawie pomiaru masy mięśniowej (DXA, bioimpedancja), siły uścisku ręki, testu 5-krotnego wstawania z krzesła, prędkości chodu, testu „wstań i idź” i testu *Short Physical Performance Battery* (SPPB) [78]. Zespół słabości (kruchości, *frailty syndrome*) to stan zmniejszonej zdolności do obrony przed czynnikami stresogennymi i zwiększonego ryzyka upadków, niepełnosprawności fizycznej oraz umysłowej (delirium). Według najczęściej stosowanych kryteriów na zespół słabości składają się: utrata masy ciała ($\geq 4,5$ kg lub $\geq 5\%$ w ciągu ostatniego roku), mała prędkość chodu (oceniwana z uwzględnieniem płci i wzrostu), mała siła uścisku ręki [oceniwana z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*)], siedzący tryb życia i uczucie zmęczenia [79]. Sugeruje się również związek między zespołem słabości fizycznej i funkcji poznawczych. Sarkopenia i zespół słabości zwiększają ryzyko wystąpienia upadków, co

u osób starszych z często obecną osteoporozą znacząco zwiększa ryzyko złamań. Na określenie współistnienia osteoporozy i sarkopenii używa się niekiedy terminu „osteosarkopenia”.

Istotna jest rola współistniejących chorób przewlekłych (np. cukrzyca) jako przyczyny przyspieszonego rozwoju zespołu słabości i sarkopenii.

U osoby starszej — optymalnie — należy przeprowadzić ocenę zagrożenia i występowania sarkopenii oraz zespołu słabości w ramach tak zwanej całościowej oceny geriatrycznej (COG). Ocena ta jest obszernym procesem diagnostycznym niezbędnym do określenia sytuacji biopsychospołecznej seniora przebywającego w środowisku domowym lub instytucjonalnym. Obejmuje ona ocenę stanu czynnościowego, stanu zdrowia fizycznego, poziomu funkcji umysłowych oraz sytuacji socjalno-środowiskowej. W Polsce we wstępnej części COG (badaniu przesiewowym) powszechnie wykonywane jest badanie z wykorzystaniem kwestionariusza *The Vulnerable Elders Survey* (VES-13) [80].

Leczenie oraz profilaktyka sarkopenii i zespołu słabości obejmują przede wszystkim właściwą dietę i aktywność fizyczną, w tym trening siłowy (oporowy — patrz także: Zalecenia 28–29). Procentowe zwiększenie masy i siły mięśniowej pod wpływem treningu siłowego jest podobne u osób starszych i młodych. Ten rodzaj treningu w o wiele większym stopniu niż wysiłek wytrzymałościowy umożliwia zachowanie masy mięśniowej i kostnej u osób w zaawansowanym wieku. W jego wyniku zwiększa się również spontaniczna aktywność ruchowa. Należy podkreślić, że nie ma ograniczeń wiekowych do uprawiania treningu fizycznego. Regularny trening fizyczny (także oporowy) jest wskazany u seniorów, nawet u osób > 80.–85. rż. Korzyści z treningu siłowego to zmiany w układzie ruchu: wolniejszy rozwój sarkopenii, zapobieganie rozwojowi osteoporozy i złamań oraz zwiększanie sprawności ruchowej, ułatwiające w efekcie wykonywanie zwykłych, codziennych czynności.

Ad 12

Postępowanie u mężczyzn

Ryzyko złamania biodra u mężczyzn po 70. rż. stanowi blisko 1/3 ryzyka u kobiet (5–6% vs. 16–18%). Chorobowość, śmiertelność i utrata niezależności po złamaniu biodra, ale także kręgow, i po innych złamaniach osteoporotycznych jest u mężczyzn około dwukrotnie większa niż u kobiet [21, 81–84].

Najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn jest hipogonadyzm. Niedobór testosteronu, w tym także związany z wiekiem (TDM, *testosterone deficiency in aging male*)

prowadzi także do zwiększenia ryzyka złamań [21, 81, 82, 85, 86].

Istotną rolę w patogenezie osteoporozy, zwłaszcza ze zwolnionym obrotem kostnym, u mężczyzn odgrywają czynniki genetyczne. Podkreśla się rolę polimorfizmów i mutacji genów dla receptora estrogenowego *ER* i androgenowego *AR*, aromatazy (*CYP19A1*), *IGF-1*, *WNT-1*, *LRP-5* oraz rzadkich mutacji *COL1A1* i *COL1A2*, odpowiedzialnych za poronne postacie *osteogenesis imperfecta* [21, 81, 82].

Innymi udokumentowanymi czynnikami ryzyka złamań u mężczyzn są: wiek (> 75 lat), palenie tytoniu, historia złamań i urata wzrostu, stosowanie leków antydepresyjnych, mała podaż białka w diecie oraz współchorobowość, a zwłaszcza nadczynność tarczycy i choroba Parkinsona oraz cukrzyca typu 2 [21, 81, 82].

Badanie BMD u mężczyzn po 70. rż. jest powszechnie zalecane. Podobnie jak u kobiet, mała BMD (FN *T-score* < -2,5) stanowi istotny czynnik ryzyka złamania BKKU [21, 81, 82, 86, 87].

U starszych mężczyzn zwiększona częstość występowania sarkopenii wiąże się z upadkami i złamaniami. Historia pojedynczych, a zwłaszcza wielokrotnych upadków koreluje u mężczyzn, ale nie u kobiet, z istotnym zwiększeniem ryzyka głównych złamań osteoporotycznych, niezależnie od wskaźnika FRAX (z BMD lub bez) [88].

Prawdopodobnie u większości mężczyzn w wieku 50–70 lat z zanikiem kostnym i złamaniami przyczynami są wtórne osteoporozy. Należy jednak zauważyć, że często występuje u nich nakładanie się na siebie patofizjologicznych powiązań między tym, co można uznać za czynnik ryzyka dla pierwotnej osteoporozy, a przyczyną osteoporozy wtórnej (np. palenie tytoniu → przewlekła obturacyjna choroba płuc → stosowanie GKS → sarkopenia).

Profilaktyka

Uzupełnianie niedoboru testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem zwiększa BMD, jednak wpływ takiego postępowania na ryzyko złamań pozostaje nieznany [85].

UWAGA: nie dotyczy to mężczyzn leczonych ablacyjnie; rak gruczołu krokowego stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do leczenia testosteronem.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne zalecane jest u mężczyzn:

- z rozpoznaniem złamaniem niskoenergetycznym bliższego końca kości udowej lub kręgosłupa, w tym również z przypadkowo wykrytym, „niemym kli-

nicznie” złamaniem kręgow, udokumentowanym radiologicznie;

- zagrożonych bardzo wysokim i wysokim bezwzględnym 10-letnim ryzykiem złamań obliczonym na podstawie algorytmu FRAX;
- *T-score* kręgow łądźwiowych < -2,5 SD należy traktować jako równoważny co najmniej średniemu ryzyku złamań.

Wybór leku

Alendronian i kwas zoledronowy zmniejszają ryzyko złamań osteoporotycznych u mężczyzn z osteoporozą, niezależnie od ich stanu hormonalnego.

Ryzedronian zwiększa BMD u mężczyzn z osteoporozą, ale wpływ takiego postępowania na ryzyko złamań wymaga dalszych ustaleń.

Denosumab zmniejsza ryzyko złamań u mężczyzn leczonych ablacyjnie z powodu raka gruczołu krokowego. W tej populacji chorych leczenie denosumabem powinno być postępowaniem z wyboru [89]. W szerokiej populacji mężczyzn z osteoporozą terapia denosumabem zwiększa BMD analogicznie jak u mężczyzn leczonych ablacyjnie, a także porównywalnie z kobietami leczonymi z powodu osteoporozy, jednak bezpośredni wpływ leczenia na ryzyko złamań nie został udokumentowany.

Teryparatyd, jedyny lek osteoanaboliczny zatwierdzony na całym świecie do leczenia osteoporozy u mężczyzn, zamiennie zwiększa BMD we wszystkich lokalizacjach. Obserwowano także zmniejszenie liczby złamań kręgow u pacjentów leczonych w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo, jednak (prawdopodobnie z powodu zbyt małej grupy badanych) nie udało się uzyskać istotności statystycznej.

Romosozumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko sklerostynie, został zarejestrowany przynajmniej w niektórych krajach do leczenia osteoporozy pomonopauzalnej. W randomizowanym badaniu III fazy kontrolowanym placebo u mężczyzn leczenie romosozumabem przez 12 miesięcy spowodowało istotniejsze zwiększenie BMD kręgosłupa i bioder w porównaniu z przyjmowaniem placebo. Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego związane z leczeniem romosozumabem wzbudziły pewne obawy co do bezpieczeństwa stosowania tego leku, dlatego trwa dogłębna ponowna ocena danych [90].

Wydaje się, przynajmniej z teoretycznej perspektywy, że leczenie osteoanaboliczne stanowiłoby bardziej logiczne podejście terapeutyczne u mężczyzn z osteoporozą idiopatyczną i małym obrotem kostnym, podobnie jak w przypadku niektórych postaci osteoporozy wtórnej, takich jak GIO, lub osteopatii cukrzycowej typu 2, których mechanizmy patogenetyczne związane są głównie z upośledzonym kościotworzeniem.

Refundacja

Obecnie w Polsce (sierpień 2022) do leczenia osteoporozy u mężczyzn refundacją, w tym także w ramach programu „Lek dla Seniora – 75+”, objęto:

- generyczne preparaty alendronianu i ryzedronianu — zarejestrowane do leczenia mężczyzn;
- denosumab — u mężczyzn po 60. rż. z dokonanym złamaniem osteoporotycznym lub osteoporozą ($T\text{-score} \leq -2,5$ mierzone metodą DXA w kręgach lędźwiowych lub szyjce kości udowej albo „total hip”), po niepowodzeniu leczenia doustnymi BF lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.

Ad 13

Leczenie osteoporozy zawsze jest postępowaniem kompleksowym, związanym z eliminacją modyfikowalnych czynników ryzyka złamań. W trakcie leczenia należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia nowych czynników ryzyka złamań — mogą to być leki, choroby, używki, zmniejszenie aktywności fizycznej pacjentów i czynniki sprzyjające upadkom (np. okres zimowy). Monitorowanie leczenia zawsze powinno uwzględniać kontrolę realizacji przez pacjentki i pacjentów zaleceń lekarskich (*compliance*) [7].

Ad 13A i 13B

Aktualne rekomendacje ekspertów europejskich i amerykańskich [3–5, 19] przedstawiają nową strategię leczenia osteoporozy, uzależniając wybór leków od ryzyka złamań. Pomijając pewne kontrowersje i rozbieżności dotyczące klasyfikacji chorych do poszczególnych grup ryzyka [3, 4, 25], zgodnie z proponowanym przez nas algorytmem (ryc. 3) leczenie farmakologiczne powinno być prowadzone u wszystkich osób obu płci po 50. rż. ze złamaniami niskoenergetycznymi oraz u osób z bardzo wysokim, wysokim i średnim ryzykiem złamań. W przypadku wystąpienia złamania niskoenergetycznego leczenie farmakologiczne powinno być wdrażane jak najszybciej w celu zmniejszenia ryzyka kolejnych złamań [5]. (Postępowanie terapeutyczne u osób młodszych i u dzieci — patrz: Ad 9D i Ad 27).

Odpowiedź na pytanie, jakie leki należy zastosować, jest w krajowych warunkach przede wszystkim uzależniona od dostępu do konkretnych preparatów w Polsce i zakresu ich refundacji. Zgodnie z danymi z piśmiennictwa [3, 4, 25] w grupie chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań rekomenduje się wybór leków I rzutu o największej skuteczności przeciwzłamaniowej, czyli leków anabolicznych, o ile tylko będą dostępne. U wszystkich chorych, u których podejmuje się farmakoterapię, należy uwzględnić zapisy rejestracyjne i aktualne dane potwierdzające skuteczność danych leków w poszczególnych gru-

pach chorych. Przykładowo, leki z potwierdzoną skutecznością przeciwzłamaniową w zakresie BKKU, w lokalizacjach pozakręgowych i w kręgach to: alendronian, denosumab, ryzedronian i zoledronian. Zoledronian (rekomendowany zwłaszcza po świeżych złamaniach BKKU [5]) i denosumab wymieniane są ponadto jako leki alternatywne w przypadku bardzo wysokiego ryzyka złamań i braku możliwości leczenia anabolicznego. Ibandronian lub raloksyfen mogą być zastosowane u kobiet w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow, gdyż nie wykazano ich skuteczności przeciwzłamaniowej w zakresie BKKU i w lokalizacjach pozakręgowych (tab. 1).

Wybór leku powinien zawsze uwzględniać nie tylko wskazania rejestracyjne i przeciwwskazania, ale także możliwości refundacji i preferencje pacjentów.

Ad 14

Bisfosfoniary podawane doustnie to najczęściej stosowane antyresorpcyjne leki I rzutu, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Doustne BF (np. alendronian, ryzedronian czy zarejestrowany tylko u kobiet ibandronian) należy przyjmować na czczo, popijając szklanką przegotowanej wody, a następnie konieczna jest pionizacja przez 30–60 minut, aby unikać zarzucania treści pokarmowej i zapalenia przełyku. Bisfosfoniary podawane dożylnie (zoledronian, ibandronian) stosowane są zwykle u chorych, u których istnieją przeciwwskazania do podawania leków z tej grupy drogą doustną. Należą do nich między innymi choroby przewodu pokarmowego (np. czynna choroba wrzodowa), brak możliwości utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej po połknięciu tabletki, a także brak odpowiedniej współpracy z pacjentem. Terapię BF dożylnymi należy rozważyć również, gdy istnieje potrzeba szybkiego zahamowania resorpcji kości [91], zwłaszcza u pacjentów ze świeżym złamaniem BKKU. Wykazano, że podanie zoledronianu w ciągu pierwszych 3 miesięcy po złamaniu znacząco redukuje ryzyko kolejnych złamań klinicznych i śmiertelność w porównaniu z placebo [5, 92]. Należy zaznaczyć, że w takich przypadkach nie zaleca się podawania teryparatydu [5]. Skuteczność terapii zależy w dużym stopniu od uzyskania optymalnego stężenia $25(\text{OH})\text{D}$ [93].

Przeciwwskazaniami do stosowania BF są nadwrażliwość i hipokalcemia. Nie zaleca się ich również w przypadku narastającej niewydolności nerek ($\text{GFR} < 30\text{--}35 \text{ ml/min}$) [94]. Podanie postaci dożylnych, zwłaszcza u osób starszych, może pogłębić niewydolność nerek, a ich stosowanie razem z lekami diuretycznymi może działać nefrotoksycznie [95]. Podanie leku dożylnie (zwłaszcza zoledronianu) u około 30% pacjentów (zwłaszcza młodszych z przyspieszonym obrotem kostnym) może wywołać reakcję ostrej fazy

z gorączką i objawami grypopodobnymi [96]. Z tego powodu 1–2 godziny przed iniekcją można podać preparat z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych [97]. Bisfosfonianów nie należy stosować u osób, u których stwierdzono osteomalację (może współistnieć z osteoporozą).

Zalecane jest monitorowanie skuteczności leczenia poprzez ocenę BMD metodą DXA oraz — optymalnie — za pomocą pomiarów wskaźników biochemicznych (BTM — patrz: Ad 10). Do rzadko występujących powikłań, które mogą się pojawić po wieloletniej terapii lekami antyresorpcyjnymi, należą atypowe złamania (AF, *atypical fractures*) kości udowej oraz jałowa martwica kości żuchwy i szczęki (ONJ, *osteonecrosis of the jaws*), która dotyczy najczęściej pacjentów onkologicznych lub osób poddanych chirurgicznemu zabiegowi stomatologicznemu. Atypowe złamania kości udowej związane są z leczeniem osteoporozy lekami antyresorpcyjnymi, między innymi BF, a prawdopodobieństwo ich wystąpienia zależy od okresu terapii i czynników ryzyka, do których należą między innymi rasa żółta, cukrzyca, leczenie GKS oraz RZS [8, 16, 98, 99]. Bez względu na ryzyko AF jest bardzo małe w porównaniu z liczbą złamań, którym BF skutecznie zapobiegają [16, 99].

W celu racjonalnej weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa leczenia proponuje się przyjęcie, zgodnie z zaleceniami międzynarodowych ekspertów [4, 7, 100], strategii postępowania, która przewiduje okresowe przerwanie leczenia, kontynuację leczenia lub zmianę leku. U osób bez wysokiego ryzyka złamań i z $T\text{-score} \geq -2,5$ wskazane jest rozważenie przerwania terapii BF (*drug holiday*) i monitorowanie w tym czasie stanu pacjenta (DXA, optymalnie BTM, obecność nowych złamań oraz nowe czynniki ich ryzyka) [8]. Wykazano, że po przerwaniu stosowania alendronianu optymalne stężenie witaminy D wpływa na utrzymanie korzystnego oddziaływania wcześniej przyjmowanego leku na BMD [101].

Maksymalna przerwa w leczeniu ryzedronianem i ibandronianem nie powinna przekraczać 2 lat, a alendronianem oraz zoledronianem — 3 lat [102, 103], ponieważ po tym czasie istotnie zwiększa się częstość złamań osteoporotycznych [99]. BMD biodra jest silnym predyktorem złamań osteoporotycznych u pacjentów rozpoczynających *drug holiday*. Na złamania związane z przerwą w przyjmowaniu BF narażeni są szczególnie pacjenci z szybkim zmniejszeniem BMD BKKU lub z $T\text{-score}$ biodra $\leq -2,5$ SD [104]. Czas przerwy w leczeniu ustalany jest indywidualnie, między innymi na podstawie pomiarów BMD i — optymalnie — BTM.

W przypadku stwierdzenia braku skuteczności leczenia lub pojawienia się przeciwwskazań należy zastąpić terapię lekiem o innym mechanizmie działania i jednocześnie wykluczyć wtórne przyczyny

osteoporozy i/lub pojawienie się nowych czynników ryzyka złamań.

Ad 15 i 15A

Denosumab można stosować u kobiet i mężczyzn chorujących na osteoporozę zarówno jako lek I, jak i II rzutu po innym leczeniu, zwłaszcza w przypadku nietolerancji leków doustnych, a także w terapii sekwencyjnej [4]. W leczeniu osteoporozy zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn stosuje się podskórnie dawkę 60 mg co 6 miesięcy. Lek wykazuje silne działanie przeciwwłamaniowe w zakresie kręgosłupa, BKKU oraz w lokalizacjach pozakręgowych. 10-letnia obserwacja leczenia denosumabem wskazuje na ciągłe systematyczne zwiększenie BMD i bezpieczeństwo jego stosowania [105]. Dotyczy to także AF oraz ONJ [106]. Denosumab jest przeciwwskazany w przypadku hipokalcemii [107], a jego skuteczność jest większa po wyrównaniu niedoboru wapnia i witaminy D [101]; może być także stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek. Denosumab jest lekiem biologicznym o odwracalnym mechanizmie działania. Wykazano, że już w ciągu pierwszego roku przerwy w jego przyjmowaniu szybko zmniejsza się BMD i zwiększają się BTM [108]. Odnotowano również przypadki złamań kręgow, często mnogich, zwłaszcza u pacjentów z wcześniejszymi złamaniami i małą BMD [109–111]. Obecnie określane są jako złamania z odbicia (*rebound vertebral fracture*) [108]. Z tego powodu leczenie denosumabem nie należy przerywać, a w razie konieczności odstawienia leku zaleca się podawanie innych leków antyresorpcyjnych (np. BF), jeśli możliwe — drogą dożylną lub u osób bez objawów nietolerancji — drogą doustną. Optymalny czas podania zarówno zoledronianu we wlewie, jak i BF doustnych, na przykład alendronianu, to 6 miesięcy po ostatniej iniekcji denosumabu [112]. Zgodnie w opinią ekspertów u osób młodych z niskim ryzykiem złamań denosumab nie jest rekomendowany [108]. W przypadku przerwania leczenia denosumabem po krótkim okresie podawania ($< 2,5$ roku) należy podawać BF przez 12–24 miesięcy, w zależności od ponownej ewaluacji BTM i BMD. W przypadku przerwania terapii denosumabem po długim okresie leczenia ($> 2,5$ roku) i wysokiego ryzyka złamań należy ponownie włączyć denosumab i kontynuować leczenie do 10 lat (indywidualna decyzja dotycząca postępowania po tym okresie). U pacjentów, u których podejmuje się decyzję o podaniu zoledronianu we wlewie po 6 miesiącach od ostatniej iniekcji denosumabu, wskazana jest ocena BTM po 3 i 6 miesiącach. Utrzymujące się duże BTM (stężenia CTX > 280 ng/l i P1NP > 35 μ g/l w surowicy) stanowią wskazanie do powtórzenia wlewu [110]. W przypadku braku możliwości oceny BTM wlew zoledronianu powinien nastąpić po 6 i 12 miesiącach

od ostatniej dawki denosumabu. Jeśli zoledronian jest niedostępny, źle tolerowany lub pacjent ma inne preferencje, należy włączyć inny bisfosfonian na 12–24 miesięcy, w zależności od ponownej oceny BTM i BMD.

Badanie DXA należy wykonać po odstawieniu denosumabu i po 12 miesiącach późniejszego leczenia antyresorpcyjnego. Zmniejszenie BMD przekraczające najmniejszą istotną zmianę (LSC, *least significant change*) należy uznać za odpowiedź niewystarczającą [110]. Zdjęcia RTG kręgosłupa i/lub ocena złamań kręgow (VFA) powinny towarzyszyć każdemu pomiarowi DXA w celu identyfikacji nowych złamań kręgowych.

Ad 16

Pochodne PTH to leki o silnym działaniu anabolicznym. Teryparatyd (rekombinowany ludzki PTH1-34) i abaloparatyd (zmodyfikowany peptyd 1-34 podobny do PTH — w UE niezarejestrowany) zalecane są w terapii osteoporozy u kobiet z bardzo wysokim ryzykiem złamań oraz osteoporozy zaawansowanej, czyli ze złamaniami niskoenergetycznymi, przy braku skuteczności innych leków (tab. 1) [113, 114]. Teryparatyd został zarejestrowany także do leczenia osteoporozy u mężczyzn oraz w GIO. Lek podawany jest w dawce 20 µg/dz. podskórnie. Łączny czas leczenia nie może przekraczać 24 miesięcy. Przed włączeniem leczenia wskazana jest kontrola stężenia wapnia, fosfatazy zasadowej, PTH i 25(OH)D.

Teryparatyd redukuje ryzyko złamań kręgowych i pozakręgowych. Przerwanie terapii powoduje zmniejszenie BMD w ciągu roku, choć redukcja ryzyka złamań utrzymuje się przez 1–2 lata [115]. Zastosowanie po teryparatydzie bisfosfonianu lub denosumabu chroni przed resorpcją kości i może zwiększać BMD. Teryparatydu nie należy stosować między innymi u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, hiperkalcemią, metabolicznymi chorobami kości (np. chorobą Pageta) oraz nowotworami złośliwymi kości. Po podaniu teryparatydu mogą wystąpić objawy niepożądane: nadwrażliwość, bóle w kończynach, skurcze mięśni, odczyny w miejscu podania, nadmierna potliwość i rozmaite objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Ad 17

Romozozumab to przeciwciało przeciwko sklerostynie, która odgrywa istotną rolę w kościotworzeniu. Lek wykazuje silny efekt proanaboliczny [116]. Po leczeniu romozozumabem wykazano duże zwiększenie BMD i wytrzymałości kości wskutek zwiększenia formowania kości oraz redukcji resorpcji (podwójny efekt działania) [117–119]. U kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą romozozumab zmniejszył ryzyko złamań kręgowych w porównaniu z placebo po 12 miesiącach oraz po zmianie na denosumab w drugim roku

leczenia (po 24 mies.) [120]. Denosumab podawany przez 24 miesiące po roku terapii romozozumabem utrzymywał ponadto zmniejszone ryzyko złamań kręgowych i złamań klinicznych [120]. Redukcję ryzyka złamań kręgowych, klinicznych, pozakręgowych i BKKU zaobserwowano po 24 miesiącach u pacjentek otrzymujących romozozumab przez 12 miesięcy, a następnie alendronian przez kolejne 12 miesięcy w porównaniu z grupą leczoną BF przez 24 miesiące [121]. W badaniach wykazano dużą skuteczność przeciźlamaniową romozozumabu, zwłaszcza u chorych z wysokim ryzykiem złamań, i zadowalający profil bezpieczeństwa [119, 122].

Lek ten w UE zarejestrowany jest do leczenia chorych z osteoporozą pomenopauzalną. Preparat należy podawać podskórnie przez 12 miesięcy w dawce 210 mg/mies. (jednorazowo 2 iniekcje po 105 mg, dla lepszego przyswajania każda iniekcja w innej lokalizacji), a następnie wskazana jest kontynuacja leczenia lekiem antyresorpcyjnym (denosumab, bisfosfonian) (ChPL). Romozozumab jest szczególnie zalecany w I rzucie pacjentkom z bardzo wysokim ryzykiem złamań [3, 4]. Jest to też opcja dla pacjentek wcześniej leczonych teryparatydem lub abaloparatydem, u których ponownie może być wskazana terapia anaboliczna. Można go również stosować u osób wcześniej leczonych lekami antyresorpcyjnymi, choć czas trwania poprzedniego leczenia może niekorzystnie wpływać na jego skuteczność. Z jednej strony wykazano, że stosowanie denosumabu lub doustnego bisfosfonianu przez ponad 1 rok przed podaniem romozozumabu może osłabić jego działanie [123]. Z drugiej zaś strony przejście na preparat proanaboliczny jest powszechną praktyką między innymi w Stanach Zjednoczonych u pacjentów leczonych BF, u których doszło do złamań podczas terapii. U takich pacjentów romozozumab zwiększa BMD biodra, czego nie obserwowano po teryparatydzie. Dane te mogą pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań [124]. Wstępne leczenie romozozumabem, a następnie podanie leku o działaniu antyresorpcyjnym, cechuje się większą skutecznością w porównaniu z sekwencją odwrotną [125]. Romozozumab nie jest obecnie zarejestrowany do leczenia osteoporozy u mężczyzn [90]. Wykazano poważne, choć nieliczne, powikłania kardiologiczne w porównaniu z alendronianem [119, 121], dlatego nie należy stosować romozozumabu u pacjentów obciążonych istotnym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego. Do przeciwwskazań do stosowania tego leku należą: nadwrażliwość, hipokalcemia oraz przebyty zawał serca lub udar mózgu. Działania niepożądane w postaci AF oraz ONJ występują bardzo rzadko (ChPL).

Ad 18

Hormonalne leczenie zastępcze (HLZ) stosowane jest głównie w leczeniu objawów wypadowych po menopauzie. Tym samym może działać prewencyjnie, zapobiegając osteoporozie u kobiet z czynnikami ryzyka. HLZ nie jest obecnie rekomendowane do leczenia osteoporozy, mimo że podawanie skoniugowanych estrogenów (0,625 mg/dz.) z medroksyprogesteronem lub bez niego hamuje resorpcję tkanki kostnej, zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, BKKU i złamań pozakręgowych oraz poprawia ogólną sprawność pacjentek [126–128]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami u kobiet po menopauzie z objawami wypadowymi estrogeny powinny być stosowane w jak najmniejszych niezbędnych dawkach i jak najkrócej. Warto podkreślić, iż przerwanie stosowania HLZ może powodować zwiększenie resorpcji kości podobne do tego po menopauzie, u takich pacjentek należy więc monitorować BMD.

Ad 19

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM) zmniejszają ryzyko złamań kręgow i nie powodują powikłań nowotworowych typowych dla estrogenów. Preparaty z grupy SERM mogą więc być stosowane w prewencji raka piersi u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [128, 129]. Mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy, dlatego nie powinny być stosowane u kobiet z ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego [130]. W Polsce do niedawna dostępny był raloksyfen stosowany w 1 tabletkę 60 mg 1 raz dz. Ze względu na nasilenie „uderzeń gorąca” raloksyfen można stosować w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej po ustąpieniu objawów wypadowych. W Polsce nie ma preparatu stanowiącego połączenie nowszej generacji preparatu z grupy SERM bazedoksifenu ze skoniugowanym estrogenem, który zwiększa BMD, zmniejsza stężenie BTM, redukuje objawy wypadowe i nie wykazuje wpływu na raka endometrium i piersi, typowego dla samej terapii estrogenowej [131, 132]. Podobnie jak w przypadku terapii estrogenowej przerwanie podawania preparatu z grupy SERM może nasilać resorpcję kości, u takich pacjentek należy więc monitorować BMD.

Ad 20

W prewencji i standardowym leczeniu osteoporozy zaleca się stosowanie wapnia (Ca) i witaminy D w ilości co najmniej 1200 mg/dz. (Ca) i 800 j.m./dz. (wit. D), udokumentowano bowiem, że w tej dawce zmniejsza ryzyko złamania u kobiet po menopauzie i osób obu płci po 65. rż. [132, 133]. U osób z niedoborem witaminy D (stężenie 25(OH)D w surowicy < 20 ng/ml) należy wdrożyć leczenie dużym dawkami witaminy D pod kontrolą stężenia 25(OH)D [134].

Wapń

Najlepszą drogą uzupełniania niedoborów Ca jest stosowanie właściwej, zbilansowanej diety (w polskiej diecie najbogatszym źródłem Ca są mleko i jego przetwory — jedna szklanka mleka, jogurtu lub innych przetworów mlecznych zawiera 300 mg Ca). W przypadku ograniczenia spożycia produktów mlecznych należy suplementować Ca z wykorzystaniem soli wapniowych, uwzględniając w nich zawartość Ca elementarnego [największą ilość zawierają węglan i cytrynian wapnia (40%), mniejsze ilości — mleczan wapnia (13%) oraz glukonian wapnia (9%)]. Należy je podawać w dawkach podzielonych przy zapotrzebowaniu na Ca > 500 mg/dz. Węglan wapnia powinien być przyjmowany łącznie z posiłkiem, a w przypadku achlorhydrii, jak również stosowania inhibitorów pompy protonowej, należy zlecać cytrynian wapnia przyjmowany na czczo. Niepożądanymi skutkami ubocznymi terapii są zaparcia oraz zmniejszona absorpcja innych minerałów, zwłaszcza żelaza. Preparaty soli wapnia są przeciwwskazane u osób z aktywną kamicią nerkową, hiperkalcemią i hiperkalciurią. Nie potwierdzono doniesień o ewentualnym ryzyku wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych powiązanych z podawaniem Ca w dawkach 400–1400 mg/dz. [132].

Witamina D

Suplementacja witaminy D doustnie w prewencji osteoporozy w populacji osób dorosłych w dawce minimum 800–1000 j.m./dz. jest niezbędna w okresie niedostatecznej syntezy skórnej, czyli w Polsce od października do kwietnia, a u osób po 65. rż. przez cały rok ze względu na zmniejszoną syntezę skórą. Witaminę D w zwiększonej ilości (tj. 4000 j.m./dz.) należy podawać osobom po 75. rż., ponieważ ta ilość witaminy D u > 90% osób powoduje zwiększenie stężenia 25(OH)D do optymalnych wartości (30–50 ng/ml) i zmniejsza ryzyko złamań oraz upadków [134, 135]. Należy podkreślić, że przed rozpoczęciem suplementacji nie jest potrzebne rutynowe oznaczenie stężenia 25(OH)D, o ile dawka witaminy D nie przekracza maksymalnej dopuszczalnej granicy (ULs, *upper intake levels*). Dla osób dorosłych i seniorów z prawidłową masą ciała ULs wynosi 4000 j.m./dz., a dla otyłych nawet 10 000 j.m./dz. [133]. Warto także pamiętać, że w zapobieganiu niedoborom witaminy D równie skuteczna i bezpieczna jest suplementacja dzienna, tygodniowa lub miesięczna, jeśli dawki nie są zbyt duże. Tak zróżnicowane schematy suplementacji (codzienny, cotygodniowy, comiesięczny) pozwalają na uwzględnienie preferencji pacjenta, poprawiając przestrzeganie zasad profilaktycznej suplementacji witaminą D.

Terapia w niedoborach witaminy D powinna uwzględniać: stopień niedoboru, występowanie lub

brak objawów klinicznych, wcześniejsze stosowanie witaminy D oraz stany chorobowe i leki zaburzające wchłanianie witaminy D z przewodu pokarmowego lub jej przemiany w wątrobie i nerkach, a także dane wskazujące na nadwrażliwość na witaminę D. Leczenie niedoborów witaminy D ze stężeniem 25(OH)D < 20 ng/ml składa się z dwóch faz: nasycającej i przewlekłej. W fazie nasycającej podaje się witaminę D codziennie w dawce 4000–10 000 j.m. lub jako dawkę skumulowaną 1–2 razy w tygodniu przez 6–12 tygodni. Łączna dawka nie powinna przekraczać 300 000 j.m., a jednorazowa tygodniowa nie powinna być większa niż 60 000 j.m. Leczenie powinno być prowadzone pod kontrolą stężenia 25(OH)D we krwi; pierwsze kontrolne oznaczenie stężenia 25(OH)D należy wykonać nie wcześniej niż 6–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Wybór sposobu nasycania zależy od współpracy z chorym, przestrzegania sposobu leczenia, a także dostępności preparatów witaminy D. Po wyrównaniu niedoboru witaminy D należy stosować mniejsze dawki, zapewniające stężenie 25(OH)D we krwi w granicach 30–50 ng/ml [136].

U pacjentów z zaburzeniami wchłaniania jelitowego witamina D powinna być podawana w dużych dawkach doustnie albo domięśniowo lub poprzez stymulację skórnej syntezy witaminy D naświetlaniami skóry UVB [dawką powodującą niewielki rumień (MED, *minimal erythema dose*) 2–3 razy w tygodniu]. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub PChN istnieją wskazania do stosowania aktywnych metabolitów witaminy D: kalcyfediolu w ciężkim uszkodzeniu wątroby oraz alfadiolu lub kalicitroli w schyłkowej niewydolności nerek. U pacjentów z chorobami ziarniakowymi (np. sarkoidoza) i pierwotną nadczynnością przytarczyc oraz współistnieniem niedoboru witaminy D należy ten niedobór ostrożnie uzupełniać, zwracając szczególną uwagę na ryzyko wystąpienia hiperkalcemii. U chorych tych nie należy dążyć do pełnego wyrównania stężenia 25(OH)D do wartości przekraczających 30 ng/ml — rekomendowane jest utrzymanie stężenia w granicach 20–25 ng/ml [137].

Ad 21

Złamanie kości w grupie chorych onkologicznych

Złamanie te wciąż wymagają szczególnej uwagi i znaczenie tego problemu, który został omówiony w naszych zaleceniach z 2017 r. [1], nie uległo zmianie, dlatego powtórnie te zalecenia cytujemy. Opublikowano natomiast nowe europejskie [138] i amerykańskie [139] rekomendacje dotyczące prewencji złamań w tych grupach chorych. Diagnostyka różnicowa patologii kostnych i złamań niskoenergetycznych wymaga uwzględnienia etiologii związanej z chorobą nowotworową.

Większość nowotworów może zajmować kościec; niektóre szczególnie często. Sztandarowym przykładem jest rak gruczołu krokowego, w przebiegu którego zaburzenia kostne są często pierwszą manifestacją nowotworu [140]. Najczęściej rozsiew raka stercza do kośćca ma charakter licznych zmian ogniskowych o typie osteolitycznym i osteosklerotycznym. Niestety, klasyczne zdjęcia radiologiczne czy nawet tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny nie pozwalają na uwidocznienie obrazu, który w scyntygrafii kośćca nazwany jest „*superscan*” — charakteryzuje się on niemal równomiernym wychwytem znacznika, bez ewidentnych zmian ogniskowych. Z tego powodu u każdego mężczyzny diagnozowanego z powodu zaburzeń kostnych należy wykluczyć raka prostaty, wykonując co najmniej badanie urologiczne i oznaczając stężenie swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, *prostate specific antigen*).

Do zmian kostnych w przebiegu nowotworów prowadzą także niektóre metody ich leczenia. Chemioterapia u kobiet w wieku rozrodczym prowadzi w znacznym odsetku przypadków do przyspieszonej menopauzy, ze wszystkimi konsekwencjami niedoboru endogennych estrogenów. W leczeniu raka piersi u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, a także u mężczyzn w terapii raka gruczołu krokowego stosuje się leki hormonalne hamujące produkcję hormonów w gonadach, przede wszystkim analogi gonadoliberyny (LHRH, *luteinizing-hormone-releasing hormone*). Szczególnie nasilone zaburzenia BMD występują u kobiet leczonych z powodu raka piersi lekami z grupy inhibitorów aromatazy. Leczenie takie prowadzi się zarówno u kobiet z chorobą rozsianą, jak i w terapii uzupełniającej po radykalnym leczeniu chirurgicznym, co trwa kilka lat (nawet do 10). Podawanie inhibitorów aromatazy wymaga regularnej oceny BMD, a co się z tym wiąże — interwencji farmakologicznej w razie osteopenii czy osteoporozy [141, 142]. W trakcie leczenia analogami LHRH oraz inhibitorami aromatazy uzasadniona jest ciągła suplementacja wapnia i witaminy D3, a w razie zmniejszenia wartości wskaźników BMD — włączenie bisfosfonianu czy denosumabu w dawkach standardowo stosowanych w profilaktyce złamań u chorych z osteoporozą. W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej opublikowanych w 2020 r. rekomenduje się stosowanie terapii antyresorpcyjnej u wszystkich kobiet poddawanych leczeniu inhibitorem aromatazy i/lub analogiem LHRH oraz u mężczyzn poddawanych terapii antyandrogenowej, jeśli *T-score* wynosi < -2 lub jeśli występują więcej niż 2 czynniki ryzyka złamań (kategoria zaleceń IA) [138]. W 2022 r. ukazały się zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, w których rekomenduje się przedyskutowanie terapii BF u wszystkich kobiet

po menopauzie leczonych z powodu raka piersi, natomiast nie zaleca się podawania w tej grupie chorych adjuwantowego denosumabu [139].

Szczególne znaczenie w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości mają BF, ale stosowane w dawkach ze wskazań onkologicznych. Choć skuteczność denosumabu w tym wskazaniu została udokumentowana [142], to brak refundacji w Polsce sprawia, że jest to lek stosowany w tej grupie chorych zbyt rzadko.

Układowe zapalne choroby reumatyczne

Układowe zapalne choroby reumatyczne, takie jak RZS, spondyloartropatie zapalne, toczeń czy twardzina układowa, w swoim przebiegu prowadzą do wtórnej osteoporozy szkieletu, a w licznych przypadkach do osteoporozy miejscowej. Zwiększenie ryzyka złamań u tych chorych nie jest jednak wynikiem jedynie zmniejszenia masy kostnej, ale licznych dodatkowych czynników, takich jak uszkodzenia strukturalne i czynnościowe stawów, zaniki i bóle mięśni, powikłania neurologiczne, choroby oczu, zaburzenia równowagi prowadzące do upadków, między innymi z powodu patologicznej zmiany sylwetki, na przykład w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK) [1, 143–145]. W niektórych chorobach układowych, na przykład w toczniu układowym i zapaleniach naczyń, może dochodzić do zmian w tkance kostnej z powodu niewydolności nerek (*patrz*: Ad 25). Osteoporoza u tych chorych może się rozwijać z powodu przewlekłego działania mediatorów zapalnych na tkankę kostną, ale istotnym czynnikiem bywa leczenie GKS (*patrz*: Ad 22) [146] oraz ograniczenie aktywności fizycznej lub wręcz okresowe unieruchomienie [143].

Diagnostyka osteoporozy i ocena ryzyka złamań musi być w tych przypadkach indywidualizowana i dostosowana zarówno do obrazu choroby, jak i występowania szczególnych czynników ryzyka złamań [1, 144]. W kalkulatorze FRAX jako jeden z istotnych czynników ryzyka ujęto RZS, co nie oznacza, że na przykład w ZZSK wysokie ryzyko złamań nie występuje. Natomiast w ZZSK i innych spondyloartropatiach osiowych badanie DXA kręgow, a niekiedy i BKKU może dawać wyniki fałszywie zawyżone, co wymaga zastosowania innych technik obrazowania [145]. Podstawą leczenia osteoporozy jest efektywne leczenie choroby podstawowej [143, 147], ograniczenie stosowania leków negatywnie wpływających na metabolizm kostny, zapewnienie optymalnego stężenia witaminy D w surowicy, kinezyterapia, eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka złamań i zastosowanie leków antyresorpcyjnych. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o szczególnej przydatności denosumabu w leczeniu osteoporozy, a nawet korzystnego wpływu tego leku na zahamowanie procesu destrukcji stawów w RZS [148].

Istnieją także doniesienia o przeciwzapalnym działaniu niektórych BF podawanych chorym na ZZSK [149], ale żadne z aktualnych rekomendacji reumatologicznych [150] nie zaleca rutynowego podawania tych leków ze wskazań innych niż leczenie osteoporozy. Zagadnienie diagnostyki osteoporozy wtórnej i prewencji złamań w chorobach reumatycznych wymaga szczególnej uwagi we wszystkich grupach wiekowych pacjentek i pacjentów [151].

Ad 22 i 22A

Okolo 1% osób dorosłych otrzymuje z powodu różnych wskazań GKS. Niestety większość chorych pozostaje bez prewencji złamań, bez leczenia osteoporozy [146]. GKS, zwłaszcza podawane ogólnoustrojowo przez ponad 3 miesiące, hamują proces kościotworzenia, wpływają negatywnie na bilans wapniowy, mogą wywoływać wiele zaburzeń hormonalnych, zwłaszcza hipogonadyzm, i często powodują miopatię [1, 146, 152, 153]. Jak podano w naszych poprzednich zaleceniach [1, 2] oraz w aktualnych rekomendacjach zagranicznych [146, 154], najmniejsza bezpieczna dawka GKS nie została określona, wiadomo jednak, że ryzyko złamań zwiększa się wraz z dawką dzienną, czasem leczenia i dawką łączną. U 30–50% leczonych rozwija się GIO, która pojawia się już w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Ryzyko złamań kręgow może się zwiększyć nawet o 160% [146, 155], z tego powodu część ekspertów sugeruje, by zaliczać tych chorych do grupy osób o bardzo wysokim ryzyku złamań [3, 4]. U dużej części chorych (zwłaszcza młodszych) po zakończeniu leczenia niekorzystny wpływ GKS na tkankę kostną może mieć charakter odwracalny, co ma duże znaczenie w strategii prewencji złamań. Ryzyko złamań u indywidualnych pacjentów wiąże się także z obecnością innych czynników (starszy wiek, inne choroby, używki, upadki, dokonane złamania itd.). W algorytmie FRAX ujęto przewlekłe (> 3 mies.) leczenie GKS w dawce prednizonu (lub równoważnika) > 2,5 mg/dz. jako istotny czynnik ryzyka złamań. Ocena ryzyka złamań jest wskazana u wszystkich otrzymujących GKS, z zastrzeżeniem, że FRAX służy do oceny ryzyka u osób 40-letnich lub starszych. W zależności od dawki dobowej GKS ryzyko określane według FRAX powinno być modyfikowane (> 7,5 mg/dz. — zwiększenie ryzyka o ok. 15%) [18]. Zgodnie założeniami nowej strategii (ryc. 2) [3, 4] osoby przewlekłe leczone GKS z już dokonanymi złamaniami niskoenergetycznymi powinny być zaliczane do grupy o bardzo wysokim ryzyku. Oszacowanie ryzyka złamań w zakresie wysokim lub średnim jest także wskazaniem do kompleksowego leczenia. U pacjentów bez złamań i z $T\text{-score} > -1,5\text{ SD}$ zaleca się co najmniej pomiar wzrostu co 3–4 miesiące i działania prewencyjne. U osób, u których stwierdza

się zmniejszenie wzrostu o ponad 3 cm, wskazane jest wykonanie zdjęcia RTG kręgosłupa piersiowego i lędźwiowego w pozycji bocznej lub VFA w badaniu DXA [1, 3, 152]. Optymalnie u wszystkich rozpoczynających leczenie GKS z zamiarem kontynuacji tego leczenia dłużej niż 3 miesiące i u osób już leczonych (bez względu na czas tego leczenia, zgodnie z zasadą „lepiej późno niż wcale”) rekomendowany jest pomiar techniką DXA BMD kręgow i — w zależności od wartości wyjściowej T- lub Z-score — powtórne pomiary optymalnie już po pierwszych 6 i 12 miesiącach, a następnie co rok (monitoring leczenia) [1, 146]. Analiza kości beczkowej (TBS), jeśli jest dostępna, podczas pomiaru DXA może być bardzo przydatna, odzwierciedla bowiem wpływ terapii GKS na stan kości beczkowej w sposób lepszy niż pomiar BMD i stanowi wartość dodaną do BMD w identyfikacji grupy pacjentów szczególnie podatnych na złamania [36, 146, 153].

W postępowaniu prewencyjnym i leczniczym niezbędne jest zapewnienie dziennej podaży około 1200 mg wapnia (dieta + suplementacja) oraz dziennej suplementacji co najmniej 800–2000 j.m. witaminy D, w celu utrzymania stężenia 25(OH)D w surowicy w zakresie optymalnym (30–50 ng/ml). U osób z przewlekłymi chorobami wątroby i nerek wskazane może być podawanie aktywnych metabolitów witaminy D. Ważne jest skuteczne leczenie choroby podstawowej i podawanie najmniejszych efektywnych dawek GKS przez możliwie krótki czas [1, 146, 154]. Leczenie farmakologiczne osteoporozy należy bezwzględnie wdrożyć u wszystkich, u których wystąpiło złamanieiskoenergetyczne, z zastrzeżeniem, że u młodych kobiet z potencjałem rozrodczym taka decyzja powinna być ustalana indywidualnie w porozumieniu z pacjentką, ze względu na potencjalnie teratogeny wpływ leków. Indywidualnie należy rozważyć włączenie leczenia u młodych kobiet bez złamań z Z-score < -1,5 i dodatkowymi czynnikami ryzyka: małym BMI, wywiadem rodzinnym (osteoporoza i złamania), późnym dojrzewaniem, depresją, nadużywaniem alkoholu, anoreksją i innymi. Najczęściej podawane są w takich przypadkach BF (*off label*) [154, 155]. Bezpieczeństwo leczenia za pomocą BF osteoporozy wtórnej u dzieci pozostaje nieokreślone; terapię taką należy uznać za ryzykowną, choć niekiedy jest stosowana [155].

U wszystkich pacjentów po 50. rż. otrzymujących GKS w dawce 5 mg/dz. lub większej przez ponad 3 miesiące, u których występują inne czynniki ryzyka złamań, należy rozważyć wdrożenie farmakoterapii prewencyjnej (np. alendronian lub ryzedronian, co jest zalecane, ale nie jest zgodne z zapisami rejestracyjnymi leków) oraz witaminy D wraz z suplementacją Ca jednocześnie z rozpoczęciem leczenia GKS lub jak najszybciej po ich zastosowaniu [1, 146, 156, 157].

U osób starszych, po 65. rż., otrzymujących prednizon w dawce > 7,5 mg/dz. zaleca się rutynowe podawanie BF prewencyjnie (lub leczniczo, jeśli potwierdzono osteoporozę), bez względu na występowanie lub brak innych czynników ryzyka złamań [1]. Nie jest jasne, jak długo należy prowadzić taką farmakologiczną prewencję. Można przyjąć, że powinna ona trwać tak długo, jak długo trwa podawanie GKS, a leczenie tak długo, jak długo utrzymuje się zwiększone ryzyko złamań [1, 146]. U chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań zaleca się obecnie zastosowanie teryparatydu w I linii postępowania [3], podając go w dawce 20 µg/dz., nie dłużej niż 24 miesiące. Teryparatyd działa szybko, redukuje ryzyko złamań kręgow, nie udowodniono jednak redukcji złamań BKKU. Po leczeniu teryparatydem należy zastosować lek hamujący resorpcję (podanie leków w odwrotnej sekwencji może wywoływać efekt niekorzystny). Wobec braku możliwości zastosowania leku anabolizującego podawane są bisfosfoniany do-ustne lub kwas zoledronowy dożylnie, lub denosumab. Takie leczenie stosowane jest zazwyczaj u większości chorych obu płci na GIO [146, 154, 155]. W przypadku GIO w piśmiennictwie nie określono wskazań do przerw w leczeniu BF (*drug holiday*). W razie konieczności leczenia teryparatydem po wcześniejszym podawaniu bisfosfonianów lub denosumabu lepiej zastosować leczenie skojarzone (*combo*), podając lek antyresorpcyjny i anabolizujący jednocześnie [158]. Miopatia i zwiększenie ryzyka upadków są dodatkowymi, niezależnymi od stanu kości, czynnikami ryzyka złamań. W przebiegu przewlekłej glikokortykosteroidoterapii może się pojawiać wzmożone wydalanie wapnia z moczem oraz hipogonadyzm, wymagające odpowiedniej diagnostyki laboratoryjnej i leczenia. U wszystkich chorych zagrożonych złamaniami z powodu niepożądanego działania GKS należy zastosować rutynowe działania zmniejszające ryzyko złamań, zwłaszcza kinezyterapię i prewencję upadków. Niezbędnym minimum w prewencji i leczeniu GIO jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D. U osób otrzymujących farmakoterapię z powodu GIO powinno się prowadzić monitoring leczenia jak powyżej, poprzez wykonywanie pomiarów BMD techniką DXA w zakresie kręgow (kość beczkowa). Pomocna może być również analiza zmian w zakresie TBS, jeśli jest dostępna [146, 153]. Optymalnie w ośrodkach specjalistycznych skuteczność leczenia BF można monitorować, oznaczając markery kościotworzenia i resorpcji przed rozpoczęciem leczenia, a następnie już po 3 miesiącach terapii, wykazując różnice w stężeniach przekraczające najmniejszą znaczącą zmianę (wg wskazań laboratorium) [1] (*patrz też: Ad 10*). Leczenie teryparatydem można monitorować, oznaczając stężenie P1NP w surowicy. Prostą metodą

wykrywania klinicznie niemych złamań kręgow jest pomiar wzrostu co 3–4 miesiące, co jednocześnie może dyscyplinować pacjentów, poprawiając *compliance* [1, 7]. U osób, które już wcześniej, niekiedy od wielu lat, otrzymują przewlekłe GKS i u których nie prowadzono prewencji i/lub leczenia GIO, należy zastosować zasadę, że leczenie lepiej wdrożyć późno niż wcale [2, 152].

Ad 23 i 23A

U chorych na cukrzycę ryzyko złamań jest zwiększone. Dotyczy to zwłaszcza chorych na cukrzycę typu 1 (ok. 10-krotny wzrost ryzyka), a w mniejszym zakresie chorych na cukrzycę typu 2 (ok. 1,5-krotny wzrost ryzyka) [159, 160]. Jest to wynik współistnienia czynników ryzyka swoistych (np. brak insuliny, zaawansowane produkty glikacji) i nieswoistych (np. otyłość) dla cukrzycy, a także częstszych upadków występujących u chorych z powikłaniami cukrzycy (miopatia, neuropatia, upośledzenie wzroku). Chorzy na cukrzycę, a zwłaszcza typu 1, powinni być diagnozowani w kierunku osteoporozy i odpowiednio leczeni. U chorego na cukrzycę typu 1 należy wykonać badanie DXA po 5 latach od chwili rozpoznania choroby, a u chorego na cukrzycę typu 2 — od razu po rozpoznaniu. Badanie należy powtarzać w zależności od wyników co 2–5 lat.

Kalkulator FRAX nie nadaje się do oceny ryzyka złamania u młodszych chorych na cukrzycę typu 1 [161]. Bardziej przydatny może być u starszych pacjentów z cukrzycą typu 2, ale obliczone dla tych chorych ryzyko złamania jest, jak się wydaje, niedoszacowane [162, 163]. U wszystkich chorych na cukrzycę konieczna jest suplementacja witaminy D zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. U chorych na cukrzycę typu 1, u których wystąpiło złamanie osteoporotyczne, i tych, u których występuje zmniejszenie BMD ($T\text{-score} \leq 2,5$), uzasadnione jest wdrożenie leczenia przeciwzłamaniowego.

Te same zasady obowiązują u chorych na cukrzycę typu 2, należy jednak pamiętać, że u nich BMD może się mieścić w zakresie normy lub jest nawet zwiększona, pomimo występowania złamań niskoenergetycznych. Kierując się ryzykiem złamania obliczonym kalkulatorem FRAX, pamiętać należy, że jest ono niedoszacowane.

Ze względu na złożoną patogenezę zmian jakościowych w kościach w przebiegu cukrzycy typu 2 niektórzy eksperci mówią raczej nie o osteoporozie, ale o cukrzycowej chorobie kości. W tej grupie chorych nie ustalono leków o działaniu przyczynowym. Ważne jest prawidłowe leczenie choroby podstawowej, eliminacja dodatkowych czynników ryzyka złamań i kinezyterapia. Długo kumulujące się w kościach BF nie są prawdopodobnie optymalnym leczeniem przeciwzłamaniowym u chorych na cukrzycę, zwłaszcza u tych z PChN i zwiększonym ryzykiem adynamicznej

choroby kości. Wydaje się, że lepszym lekiem jest niekumulujący się denosumab. U chorych z adynamiczną chorobą kości w przyszłości zastosowanie znajdują być może przeciwciała przeciw sklerostynie [162, 163] i abaloparatyd [164].

Ciężkim powikłaniem cukrzycy jest stopa cukrzycowa z osteoporozą miejscową kości, leczenie tego powikłania nie jest jednak przedmiotem niniejszego opracowania.

Ad 24. Osteoporoza w endokrynopatiach

Niedoczynność przysadki [165–167]

Nieleczona lub niewłaściwie leczona wielohormonalna niedoczynność przysadki zawsze prowadzi do zmniejszenia masy i upośledzenia struktury kości, stanowiących wypadkową wpływu niedoboru poszczególnych hormonów obwodowych na kość.

Wrodzona lub nabyta w okresie przedpokwitaniowym niedoczynność przysadki mózgowej wiąże się z upośledzeniem wzrastania kości i istotnym zmniejszeniem osiągniętej szczytowej masy kostnej.

Niedoczynność przysadki mózgowej nabyta po okresie dojrzewania płciowego (urazy, operacje, radioterapia, guzy przysadki i okolicy nadsiodłowej) prowadzi do ubytku masy kostnej, uszkodzenia jej mikroarchitektury i zwiększonego ryzyka złamań, niezależnie od wieku.

Farmakologiczne wyrównywanie niedoboru poszczególnych hormonów jedynie w ograniczony sposób zapobiega osteoporozie u chorych z niedoczynnością przysadki mózgowej.

Szczególne rolę w uszkodzeniu tkanki kostnej zaczyna się przypisywać niedoborowi hormonu wzrostu, również w okresie poddojrzwaniowym. (W Polsce leczenie hormonem wzrostu jest refundowane u dzieci z niedoborem tego hormonu do zakończenia okresu wzrastania i u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży z ciężkim niedoborem tego hormonu po zakończeniu terapii promującej wzrastanie — w ramach odpowiednich programów lekowych.)

Nadczynność przysadki [165, 168–170]

Guzy przysadki mózgowej przebiegające z nadprodukcją prolaktyny prowadzą u obu płci do hipogonadyzmu, a w konsekwencji do osteoporozy i zwiększenia ryzyka złamań.

Akromegalia prowadzi do złożonych zaburzeń metabolizmu kostnego: bezpośrednio zależnego od nadmiaru hormonu wzrostu nasilenia kościotworzenia z wtórnym nasileniem resorpcji. W części przypadków akromegalii współwystępuje ponadto hiperprolaktynemia, a w części rozrastający się guz powoduje uszkodzenie funkcji gonadotropowej przysadki mózgowej.

Całokształt obrazu komplikują narastające zmiany zwyrodnieniowo-wytwórcze.

Rzadko występujące guzy tyreotropowe przebiegają na ogół z wtórną nadczynnością tarczycy, co w efekcie długotrwałego oddziaływania na kości może prowadzić do osteoporozy. Równie rzadkie guzy wydzielające gonadotropiny mogą przebiegać z istotnymi zaburzeniami wydzielania hormonów płciowych, co może niekorzystnie wpływać na metabolizm kostny.

Skuteczne leczenie przyczynowe przywraca na ogół prawidłowy metabolizm kostny, w większości pozostałych przypadków przebieg choroby udaje się zwykle kontrolować farmakologicznie (wpływ przewlekłego leczenia analogami somatotropiny na kość nie został do końca poznany). Dokonane deformacje szkieletu pozostają.

Choroby tarczycy [171–173]

Nadczynność tarczycy, zwłaszcza u kobiet po menopauzie, może prowadzić do dalszego przyspieszenia obrotu kostnego, nasilenia resorpcji i istotnego zwiększenia ryzyka złamań.

Leczenie niedoczynności tarczycy fizjologicznymi dawkami L-tyroksyny nie wpływa niekorzystnie na metabolizm kostny i nie zwiększa ryzyka złamań. Leczenie raka tarczycy supresyjnymi, ponadfizjologicznymi dawkami L-tyroksyny u kobiet po menopauzie sprzyja postępowi zaniku kostnego i zwiększa ryzyko złamań.

Pierwotna nadczynność przytarczyc [174–178]

W przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc zawsze dochodzi do uszkodzenia układu szkieletowego i znacznego zwiększenia ryzyka złamań, zaś subkliniczna pierwotna nadczynność przytarczyc stanowi jedną z najczęstszych wtórnych przyczyn zaniku kostnego.

Skuteczne leczenie operacyjne prowadzi do 10–12-procentowego wzrostu BMD w kręgosłupie lędźwiowym i BKKU, jednak zwiększone ryzyko złamań utrzymuje się od kilku do kilkunastu lat po operacji.

U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia operacyjnego lub niewyrażających zgody na takie leczenie opcję terapeutyczną dla ochrony szkieletu stanowią bisfosfoniary. Jest to postępowanie wyłącznie objawowe — nie wpływa na sekrecję PTH i stężenie wapnia w surowicy.

Niedoczynność przytarczyc [179, 180]

Przez wiele lat uważano, że niedobór/brak endogennej PTH „chroni” przed osteoporozą, ponieważ w badaniach DEXA manifestuje się to jako prawidłowa czy nawet duża BMD, niezależnie od wieku.

Obecnie wiadomo, że przewlekły niedobór PTH prowadzi do spowolnienia obrotu kostnego, po-

większenia całkowitej objętości kości beleczkowej i grubości poszczególnych beleczek oraz zmniejszenia porowatości kości korowej. Jednocześnie zmniejsza się powierzchnia frontów wapnienia — akumulacja „starej” kości.

Wydaje się, że w konsekwencji ryzyko złamań niskourazowych, zwłaszcza trzonów kręgowych, jest u chorych na niedoczynność przytarczyc istotnie zwiększone. Informacje na temat ryzyka złamań u tych chorych są jednak skąpe i niespójne, nie przeprowadzono dotychczas żadnych systematycznych badań poświęconych temu zagadnieniu.

Wskazuje się na potencjalną przydatność badania TBS w ocenie ryzyka złamań u chorych na niedoczynność przytarczyc.

Choroby kory nadnerczy [181–184]

Endogenny nadmiar GKS (ACTH-zależny i ACTH-niezależny zespół Cushinga) przebiega z ciężką osteoporozą, analogicznie do osteoporozy posteroideowej (*patrz*: Ad 22). Jednak przebieg osteoporozy w chorobie Cushinga i zespole Cushinga jest na ogół znacznie cięższy, co wynika przewlekłości choroby oraz z bardzo dużego stężenia endogennej kortyzolu, najczęściej znacznie silniej oddziałującego na metabolizm kostny niż farmakologiczne dawki GKS. Skuteczne leczenie przyczynowe, które normalizuje wydzielanie kortyzolu, prowadzi w konsekwencji do normalizacji metabolizmu kostnego, jednak nawet wiele lat po całkowitym wyleczeniu ryzyko złamań pozostaje znacznie zwiększone.

Leczenie suplementacyjne niedoczynności kory nadnerczy hydrokortyzonem w dawkach fizjologicznych, z naśladowaniem naturalnego dobowego rytmu wydzielania kortyzolu, nie stanowi istotnego zagrożenia dla układu kostnego.

Hipogonadyzm i opóźnione dojrzewanie płciowe [185–188]

Chorzy obu płci z genetycznie uwarunkowaną opornością na androgeny lub estrogeny oraz mężczyźni z zespołem Klinefeltera i kobiety z zespołem Turnera nie osiągają szczytowej masy kostnej.

Niezależnie od płci maksymalna BMD osiągnięta przez chorych z konstytucjonalnie opóźnionym dojrzewaniem płciowym jest znamiennej mniejsza od populacyjnej.

Hipogonadyzm u kobiet i mężczyzn przed 30. rż. niezależnie od etiologii prowadzi do małej szczytowej masy kostnej i zawsze przebiega ze zwiększonym ryzykiem złamań.

U osób transseksualnych po zabiegach zmiany płci pomimo intensywnego leczenia hormonalnego dochodzi do zmniejszenia BMD i zwiększenia ryzyka złamań.

Ad 25

Złożony charakter zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i zróżnicowanie postaci zmian kostnych w poszczególnych typach osteodystrofii nerkowej wymagają szerokiej diagnostyki biochemicznej, a w części przypadków wykonania biopsji kości z oceną histomorfometryczną. Dla zaburzeń mineralnych i kostnych występujących u chorych z PChN i objawiających się nieprawidłowymi wynikami parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, zaburzeniami struktury i funkcji układu kostnego połączonych z obecnością zwapnień pozaszkieletowych, głównie w naczyniach tętniczych i sercu, wprowadzono w ostatnich latach nowe określenie — CKD-MBD (*chronic kidney disease mineral and bone disorder*). Ostatnio wykazano także, że czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) jest hormonem zwiększającym wydalanie fosforanów z moczem wytwarzanym przede wszystkim przez osteocyty i osteoblasty w kościach, uczestniczy u chorych z niewydolnością nerek w patogenezie nadmiernego wydzielania PTH oraz niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D. Do nowych czynników uczestniczących w patogenezie CKD-MBD należy zaliczyć inhibitory szlaku Wnt aktywującego osteoblasty, czyli sklerostynę oraz Dickkopf-1 (DKK1). Nadmierne wydzielanie tych substancji uczestniczy w patogenezie osteodystrofii nerkowej z małym obrotem kostnym (adynamiczna choroba kości) [189].

Postacie zaburzeń kostnych u chorych na PChN:

- łagodna osteodystrofia nerkowa (prawidłowa mineralizacja i niewielkie przyspieszenie obrotu kostnego);
- *osteitis fibrosa* (prawidłowa mineralizacja i przyspieszony obrót kostny);
- adynamiczna choroba kości (spowolniony obrót kostny i komórkowości);
- osteomalacja (nieprawidłowa mineralizacja i spowolniony obrót kostny);
- osteodystrofia mieszana (nieprawidłowa mineralizacja i przyspieszony obrót kostny).

U chorych na PChN mogą występować również: osteoporoza i osteopenia, osteomalacja, amyloidoza (skrobiawica) kostno-stawowa i (obecnie bardzo rzadko) osteopatia glinowa. Często nie wiadomo, w jakim stopniu zmiany BMD spotykane w PChN można przypisać osteoporozie, a w jakim pozostałym osteopatiom. U chorych w mniej zaawansowanych stadiach PChN (1–3) należy zalecić aktywność i ćwiczenia fizyczne, dietę z małą zawartością soli, zaprzestanie palenia tytoniu oraz suplementację Ca i witaminy D (pod kontrolą parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej). W razie podjęcia decyzji o leczeniu BF (leki z tej grupy wydalane są głównie przez nerki) dawkę

należy zmniejszyć do połowy lub nawet do 1/3. Nie zaleca się podawania BF chorym z klirensiem kreatyniny < 35 ml/min. Istnieje obawa, że kumulacja BF u tych chorych może zwiększyć ryzyko rozwoju adynamicznej choroby kości, a ponadto nasilić progresję niewydolności nerek u chorych w stadiach 4–5 PChN. Wydaje się, że zdecydowanie lepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie w tych przypadkach denosumabu, który nie jest wydalany przez nerki. Należy jednak pamiętać, że leczenie denosumabem może tych chorych spowodować znaczną hipokalcemię [190].

W ostatnich latach do leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z PChN wprowadzono nowe leki, takie jak kalcymimetyk cynacalcet oraz zmodyfikowane postaci aktywnej witaminy D, na przykład parykalcytol. Stosowanie tych preparatów u chorych z PChN ma na celu zmniejszenie wydzielania PTH i ograniczenie ryzyka złamań kości, nie wpływa natomiast (czego również oczekiwano) na zmniejszenie częstości występowania u nich powikłań sercowo-naczyniowych. U chorych z nieadekwatnie małym stężeniem PTH w surowicy (mniejsze niż 2 razy powyżej normy) i tak zwaną adynamiczną chorobą kości należy rozważyć leczenie przyspieszające obrót kostny. Wstępne obserwacje potwierdzają skuteczność stosowania u tych chorych teryparatydu [191] lub romosozumabu, czyli przeciwciała monoklonalnego hamującego działanie sklerostyny [192]. Określenie skuteczności, a zwłaszcza bezpieczeństwa, stosowania tych leków u chorych z zaawansowaną niewydolnością nerek wymaga jednak dalszych badań.

W zaawansowanych przypadkach PChN rozpoznanie osteoporozy bez biopsji kości jest obarczone dużym błędem, podobnie jak ocena ryzyka złamania. Z tego powodu chorzy na PChN powinni być diagnozowani i leczeni wyłącznie w ośrodkach specjalistycznych [193], w których wykonanie biopsji kości powinno być coraz szerzej rekomendowane [194]. Oznaczanie poszczególnych markerów obrotu kostnego u chorych z PChN i upośledzoną czynnością wydalniczą nerek ma ograniczone znaczenie. Możliwe jest jednak, że odpowiednio dobrany zestaw takich markerów (zwłaszcza tych, które nie są wydalane lub metabolizowane przez nerki) lub też obserwacja trendów ich zachowywania się znajdują w przyszłości zastosowanie w praktyce klinicznej [195].

Ostatnio wykazano, że u pacjentów z PChN w stadium 3–5 ryzyko złamań kości jest co najmniej 3–4-krotnie większe niż w podobnej populacji osób bez PChN oraz z zachowaną czynnością wydalniczą nerek i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w okresie 3 miesięcy obserwacji [196]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że u blisko połowy chorych wartość wskaźnika *T-score* przekraczała $-2,5$. Ryzyko złamań kości u tych cho-

rych jest większe w przypadku nasilonego białkomoczu, znacznie zwiększonego stężenia PTH w surowicy, hiperfosfatemii, hipomagnezemii oraz długotrwałego stosowania inhibitorów pompy protonowej. Wyrównanie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz przeciwdziałanie upadkom może istotnie zwiększyć długość życia chorych z PChN [197].

Ad 26

Jak wielokrotnie wskazywano, przewlekłe choroby układu pokarmowego, zaburzenia wchłaniania i niedobory pokarmowe są częstą przyczyną zarówno dysfunkcji mięśni, jak i negatywnych zmian jakościowych w tkance kostnej [1, 2, 7]. Najgroźniejsze są niedobory pokarmowe pojawiające się w okresie młodości, w czasie wzrostu kośćca i budowania szczytowej masy kostnej (np. młode anorektyczki, skrajne diety, choroba trzewna — patrz także: Ad 9C). Szczególne problemy zdrowotne powodują operacje bariatryczne, które mają charakter nieodwracalny — uzupełnienie niedoborów pokarmowych staje się konieczne zazwyczaj kilka lat po przeprowadzeniu tych zabiegów. Zwykle wymaga to współpracy dietetyka oraz dodatkowej suplementacji witamin, soli wapnia, magnezu itd. [1, 198] (patrz także: Ad 20).

W ostatnich latach podkreśla się znaczenie prawidłowego mikrobiomu w regulacji metabolizmu kostnego [199, 200]. Zarówno w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej, jak i w osteoporozie wtórnej w przebiegu chorób jelit dochodzi do zaburzeń w składzie bakteryjnej mikroflory przewodu pokarmowego, z pojawieniem się aktywności zapalnej mikrobiomu, co upośledza działanie komórek nabłonka jelitowego i zmniejsza wchłanianie witaminy D, wapnia oraz innych substancji, a pośrednio poprzez działanie mediatorów prozapalnych negatywnie wpływa na metabolizm wielu narządów wewnętrznych i kości. W ramach kompleksowej terapii osteoporozy eksperci wskazują więc na rolę normalizacji mikrobiomu i wskazania do podawania probiotyków [7, 200].

Ad 27

Osteoporoza w czasie ciąży i/lub okresu karmienia piersią pojawia się rzadko, ale może prowadzić do licznych złamań kręgow, chociaż ubytek masy kostnej jest najczęściej przemijający. Wskazuje się na współistnienie w takich przypadkach innych czynników ryzyka złamań, co wymaga starannej diagnostyki różnicowej [201]. Nie opracowano dotychczas dobrych standardów prewencji osteoporozy i leczenia (patrz: Ad 9A). Dostępna w piśmiennictwie kazuistyka wskazuje na próby stosowania zarówno leków hamujących resorpcję [53, 202], jak i leków o działaniu anabolicznym [203].

Ad 28 i 29

Znaczenie rehabilitacji i rolę fizjoterapeutów podkreślono w najnowszych zaleceniach Europejskiego Związku Stowarzyszeń Reumatologicznych (EULAR, *European Alliance of Associations for Rheumatology*) [23], dotyczących identyfikacji osób zagrożonych złamaniami i osób z już dokonanym złamaniem. Wskazują one na potrzebę większego zaangażowania tej grupy profesjonalistów zdrowia w ocenę indywidualnych czynników ryzyka złamań u pacjentek i pacjentów, modyfikacji i/lub eliminacji tych czynników, działań edukacyjnych oraz kompleksowej prewencji złamań.

Zarówno w naszych poprzednich zaleceniach, jak i w zaleceniach innych grup ekspertów [1, 7, 19, 25] zwraca się uwagę na szczególne znaczenie aktywności fizycznej i profesjonalnie prowadzonej rehabilitacji w prewencji upadków i urazów [4, 25, 78, 79]. Istotnym zadaniem specjalistów z zakresu rehabilitacji jest ocena czynników ryzyka upadków: zaburzeń chodu, równowagi, chorób stawów, mięśni, zaburzeń neurologicznych, zaburzeń wzroku, chorób układu krążenia, niekiedy stosowanych leków, sarkopenii i zespołu kruchości (patrz: Ad 11), a także uwarunkowań zewnętrznych (ciemne pomieszczenia, schody, śliskie podłogi, źle dobrane obuwie itp.). W przypadku już dokonanych złamań [25], deformacji sylwetki (np. hiperkifoza kręgosłupa), dolegliwości bólowych i niepełnosprawności różnego stopnia, często wtórnej depresji i innych powikłań (np. niewydolność oddechowa), zadaniem specjalistów rehabilitacji jest zaprogramowanie oraz prowadzenie dostosowanej indywidualnie do uwarunkowań i potrzeb chorej osoby kompleksowej rehabilitacji w postaci kinezyterapii (poprawa siły mięśniowej, ćwiczenia równoważne i gibkości, koordynacyjne, oddechowe, relaksacyjne, zwiększające zakres ruchów w stawach) i fizykoterapii mającej na celu zmniejszenie bólu, poprawę ukrwienia oraz regulację napięć mięśniowych. Kompleksowa rehabilitacja prowadzona po świeżych złamaniach i działania prewencyjne wymagają współpracy członków zespołu rehabilitacyjnego, których zadania określa lekarz specjalista [1, 25].

W zakresie prewencji upadków i złamań ważne jest wykształcenie u chorych bezpiecznych zachowań w czynnościach dnia codziennego, które powinny być wykonywane według nowych, wyuczonych wzorców ruchowych. W codziennej aktywności ruchowej zaleca się spacer, *nordic walking* i ćwiczenia poprawiające sprawność ogólną. Osoby z osteoporozą powinny unikać ćwiczeń zgięcia i rotacji kręgosłupa, podnoszenia ciężkich przedmiotów, podskoków, zwłaszcza szybkich, powtarzanych ruchów. Prewencja złamań i eliminacja czynników sprzyjających osteoporozie obowiązuje wszystkich w każdym wieku, co wskazuje na potrzebę skutecznej edukacji prozdrowotnej społeczeństwa.

Podsumowanie

Przedstawione zalecenia stanowią uzupełnienie i aktualizację polskich rekomendacji opublikowanych w latach poprzednich [1, 2]. Zostały opracowane przez autorów będących ekspertami w zakresie różnych dziedzin medycyny na podstawie szerokiego przeglądu piśmiennictwa, przede wszystkim najnowszych europejskich [3, 5, 7, 19] i amerykańskich [4] zaleceń, prezentujących nową strategię postępowania terapeutycznego uwzględniającą stratyfikację pacjentów w zależności od wysokości ryzyka złamań. Na podstawie danych epidemiologicznych i demograficznych [13], doświadczenia własnego ekspertów i konsultacji z przedstawicielami pacjentów podjęto próbę dostosowania aktualnych rekomendacji do organizacji służby zdrowia w Polsce z uwzględnieniem ograniczeń dostępu do świadczeń i refundacji leków, jednakże z bardzo wyraźnym wskazaniem potrzeby pilnej i radykalnej poprawy w zakresie diagnostyki i leczenia osteoporozy w naszym kraju.

Podziękowanie

Autorzy dziękują prof. Edwardowi Czerwińskiemu za możliwość przeprowadzenia konsultacji. Specjalne podziękowania należą się prof. Andrzejowi Lewińskiemu za uwagi i ważne sugestie. Jesteśmy wdzięczni Panu Szymonowi Chrostowskiemu przedstawicielowi organizacji pacjenckiej za współpracę.

Konflikt interesów

P.G. — wykłady sponsorowane Amgen; E.S. — wykłady sponsorowane Amgen; W.M. — nie zgłasza; J.K. — wykłady sponsorowane Takeda i LEK-AM; E.M.-S. — nie zgłasza; T.B. — nie zgłasza; M.Jab. — nie zgłasza; E.F. — nie zgłasza; T.K. — nie zgłasza; M.Jaw. — nie zgłasza; E.Kar. — nie zgłasza; E.Kal. — konsultacje i wykłady sponsorowane; K.K.-O. — nie zgłasza; A.W. — nie zgłasza; R.S.L. — wykłady sponsorowane Amgen.

Źródła finansowania

Niniejsza praca nie otrzymała żadnej szczególnej dotacji od agencji finansujących w sektorach publicznym, komercyjnym lub non-profit.

Piśmiennictwo

- Lorenc R, Głuszko P, Franek E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland : Update 2017. *Endokrynol Pol.* 2017; 68(5): 604–609, doi: 10.5603/EP.2017.0062, indexed in Pubmed: 29168548.
- Głuszko P, Lorenc RS, Karczmarewicz E, et al. Working Group including the representatives of the Polish Associations of Orthopedics and Traumatology, Rehabilitation, Gerontology, Rheumatology, Family Medicine, Diabetology, Laboratory Diagnostics, Andropause and Menopause, Endocrinology, Radiology, and the STENKO group. Polish guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis: a review of 2013 update. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(5): 255–263, doi: 10.20452/pamw.2255, indexed in Pubmed: 24694725.
- Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020; 31(1): 1–12, doi: 10.1007/s00198-019-05176-3, indexed in Pubmed: 31720707.
- Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2020 Update. *Endocr Pract.* 2020; 26(5): 564–570, doi: 10.4158/GL-2020-0524, indexed in Pubmed: 32427525.
- Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, et al. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SvGO). *Swiss Med Wkly.* 2020; 150: w20352, doi: 10.4414/sm.w.2020.20352, indexed in Pubmed: 33038260.
- Eastell R, Vittinghoff E, Lui LY, et al. Validation of the Surrogate Threshold Effect for Change in Bone Mineral Density as a Surrogate Endpoint for Fracture Outcomes: The FNIH-ASBMR SABRE Project. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(1): 29–35, doi: 10.1002/jbmr.4433, indexed in Pubmed: 34490915.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019; 30(1): 3–44, doi: 10.1007/s00198-018-4704-5, indexed in Pubmed: 30324412.
- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(1): 16–35, doi: 10.1002/jbmr.2708, indexed in Pubmed: 26350171.
- Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporos Int.* 2022; 33(10): 2103–2136, doi: 10.1007/s00198-022-06435-6, indexed in Pubmed: 35639106.
- Galindo-Zavala R, Bou-Torrent R, Magallanes-López B, et al. Expert panel consensus recommendations for diagnosis and treatment of secondary osteoporosis in children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18(1): 20, doi: 10.1186/s12969-020-0411-9, indexed in Pubmed: 32093703.
- Herath M, Cohen A, Ebeling PR, et al. Dilemmas in the Management of Osteoporosis in Younger Adults. *JBM Plus.* 2022; 6(1): e10594, doi: 10.1002/jbm4.10594, indexed in Pubmed: 35079682.
- Willers C, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2022; 17(1): 23, doi: 10.1007/s11657-021-00969-8, indexed in Pubmed: 35079919.
- Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o Zdrowiu: Osteoporoza. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii, Warszawa 2019.
- Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014; 25(5): 1439–1443, doi: 10.1007/s00198-014-2655-z, indexed in Pubmed: 24577348.
- McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 2003; 14(12): 1028–1034, doi: 10.1007/s00198-003-1507-z, indexed in Pubmed: 14600804.
- Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020; 383(8): 743–753, doi: 10.1056/NEJMoa1916525, indexed in Pubmed: 32813950.
- World Health Organisation. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843: 1–129, indexed in Pubmed: 7941614.
- Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int.* 2020; 31(10): 1817–1828, doi: 10.1007/s00198-020-05517-7, indexed in Pubmed: 32613411.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022; 17(1): 58, doi: 10.1007/s11657-022-01061-5, indexed in Pubmed: 35378630.
- Geusens P, Appelman-Dijkstra NM, Zillikens MC, et al. How to implement guidelines and models of care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2022; 36(3): 101759, doi: 10.1016/j.berh.2022.101759, indexed in Pubmed: 35729036.
- Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(4): 273–283, doi: 10.1016/S2213-8587(22)00012-2, indexed in Pubmed: 35247315.
- Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention Thresholds and the Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(10): 1747–1753, doi: 10.1002/jbmr.2531, indexed in Pubmed: 26390977.
- Kanis J, Harvey N, Cooper C, et al. A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. *Arch Osteoporos.* 2016; 11(1), doi: 10.1007/s11657-016-0278-z, indexed in Pubmed: 27465509.
- Mitchell P, Åkesson K, Chandran M, et al. Implementation of Models of Care for secondary osteoporotic fracture prevention and orthogeriatric Models of Care for osteoporotic hip fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(3): 536–558, doi: 10.1016/j.berh.2016.09.008, indexed in Pubmed: 27886945.
- Czerwiński E, Czubał J, Mazurek T. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja.* 2022; 4: 281–292.

26. Or O, Fisher Negev T, Hadad V, et al. Fracture Liaison Service for Hip Fractures: Is It A Game Changer? *Isr Med Assoc J.* 2021; 23(8): 490–493, indexed in Pubmed: 34392623.
27. Weil YA, Bernstein BP, Maqungo S, et al. Hip fracture care and national systems in Israel and South Africa. *OTA Int.* 2020; 3(1): e065, doi: 10.1097/OI9.000000000000065, indexed in Pubmed: 33842858.
28. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019; 104(3): 235–238, doi: 10.1007/s00223-018-00512-x, indexed in Pubmed: 30796490.
29. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25(10): 2359–2381, doi: 10.1007/s00198-014-2794-2, indexed in Pubmed: 25182228.
30. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004; 164(10): 1108–1112, doi: 10.1001/archinte.164.10.1108, indexed in Pubmed: 15159268.
31. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Erratum to: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2015; 26(7): 2045–2047, doi: 10.1007/s00198-015-3037-x, indexed in Pubmed: 25986381.
32. Briot K. DXA parameters: beyond bone mineral density. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(3): 265–269, doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.025, indexed in Pubmed: 23622733.
33. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(1): 153–180, doi: 10.1016/j.ecl.2016.09.005, indexed in Pubmed: 28131130.
34. Rajan R, Cherian KE, Kapoor N, et al. Trabecular Bone Score-An Emerging Tool in the Management of Osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2020; 24(3): 237–243, doi: 10.4103/ijem.IJEM_147_20, indexed in Pubmed: 33083262.
35. Cozadd AJ, Schroder LK, Switzer JA. Fracture Risk Assessment: An Update. *J Bone Joint Surg Am.* 2021; 103(13): 1238–1246, doi: 10.2106/JBJS.20.01071, indexed in Pubmed: 33830957.
36. Nowakowska-Płaza A, Wroński J, Sudol-Szopińska I, et al. Clinical Utility of Trabecular Bone Score (TBS) in Fracture Risk Assessment of Patients with Rheumatic Diseases Treated with Glucocorticoids. *Horm Metab Res.* 2021; 53(8): 499–503, doi: 10.1055/a-1528-7261, indexed in Pubmed: 34384106.
37. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(5): 940–948, doi: 10.1002/jbmr.2734, indexed in Pubmed: 26498132.
38. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int.* 2015; 96(6): 500–509, doi: 10.1007/s00223-015-9980-x, indexed in Pubmed: 25796374.
39. Martineau P, Leslie WD. The utility and limitations of using trabecular bone score with FRAX. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30(4): 412–419, doi: 10.1097/BOR.0000000000000504, indexed in Pubmed: 29528866.
40. Amarowicz J, Krawczyk A, Kumorek A. Utility of fragility fracture prediction tools in a group of postmenopausal women. *Reumatologia.* 2021; 59(4): 230–236, doi: 10.5114/reum.2021.108631, indexed in Pubmed: 34538953.
41. Cohen A, Dempster DW, Stein EM, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(10): 3095–3105, doi: 10.1210/jc.2011-1387, indexed in Pubmed: 21832117.
42. Liu XS, Cohen A, Shane E, et al. Individual trabeculae segmentation (ITS)-based morphological analysis of high-resolution peripheral quantitative computed tomography images detects abnormal trabecular plate and rod microarchitecture in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(7): 1496–1505, doi: 10.1002/jbmr.50, indexed in Pubmed: 20200967.
43. Ciria-Recasens M, Pérez-Edo L, Blanch-Rubió J, et al. Bone histomorphometry in 22 male patients with normocalciuric idiopathic osteoporosis. *Bone.* 2005; 36(5): 926–930, doi: 10.1016/j.bone.2004.12.008, indexed in Pubmed: 15794926.
44. Lapauw B, Vandewalle S, Taes Y, et al. Serum sclerostin levels in men with idiopathic osteoporosis. *Eur J Endocrinol.* 2013; 168(4): 615–620, doi: 10.1530/EJE-12-1074, indexed in Pubmed: 23389587.
45. Paccou J, Dewailly J, Cortet B. Reduced levels of serum IGF-1 is related to the presence of osteoporotic fractures in male idiopathic osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2012; 79(1): 78–82, doi: 10.1016/j.jbspin.2011.06.002, indexed in Pubmed: 21803634.
46. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, et al. Deficient acquisition of bone during maturation underlies idiopathic osteoporosis in men: evidence from a three-generation family study. *J Bone Miner Res.* 2003; 18(2): 303–311, doi: 10.1359/jbmr.2003.18.2.303, indexed in Pubmed: 12568407.
47. Collet C, Ostertag A, Ricquebourg M, et al. Primary Osteoporosis in Young Adults: Genetic Basis and Identification of Novel Variants in Causal Genes. *JBMR Plus.* 2018; 2(1): 12–21, doi: 10.1002/jbmr.410020, indexed in Pubmed: 30283887.
48. Stürznickel J, Rolvien T, Delsmann A, et al. Clinical Phenotype and Relevance of LRP5 and LRP6 Variants in Patients With Early-Onset Osteoporosis (EOOP). *J Bone Miner Res.* 2021; 36(2): 271–282, doi: 10.1002/jbmr.4197, indexed in Pubmed: 33118644.
49. Cohen A, HostykJ, Baugh EH, et al. Whole exome sequencing reveals potentially pathogenic variants in a small subset of premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Bone.* 2022; 154: 116253, doi: 10.1016/j.bone.2021.116253, indexed in Pubmed: 34743040.
50. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, et al. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019; 22(4): 453–471, doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.001, indexed in Pubmed: 31400968.
51. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012; 23(12): 2735–2748, doi: 10.1007/s00198-012-2030-x, indexed in Pubmed: 22684497.
52. Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, et al. Bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-regression. *PLoS One.* 2018; 13(6): e0196113, doi: 10.1371/journal.pone.0196113, indexed in Pubmed: 29897913.
53. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, et al. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int.* 2019; 30(1): 221–229, doi: 10.1007/s00198-018-4672-9, indexed in Pubmed: 30171300.
54. Weber TJ, Drezner MK. Effect of alendronate on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis. *Metabolism.* 2001; 50(8): 912–915, doi: 10.1053/meta.2001.24925, indexed in Pubmed: 11474478.
55. 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): 3069–3076, doi: 10.1210/jcem.85.9.6818, indexed in Pubmed: 10999788.
56. Cohen A, Shiau S, Nair N, et al. Effect of Teriparatide on Bone Remodeling and Density in Premenopausal Idiopathic Osteoporosis: A Phase II Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(10): e3540–e3556, doi: 10.1210/clinem/dgaa489, indexed in Pubmed: 32876328.
57. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27(7): 2147–2179, doi: 10.1007/s00198-016-3515-9, indexed in Pubmed: 27125514.
58. Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. International Society of Clinical Densitometry. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17(2): 275–280, doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.004, indexed in Pubmed: 24631254.
59. Ward LM, Weber DR, Munns CF, et al. A Contemporary View of the Definition and Diagnosis of Osteoporosis in Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(5): e2088–e2097, doi: 10.1210/clinem/dgaa294, indexed in Pubmed: 31865390.
60. Ward LM. Part I: Which Child with a Chronic Disease Needs Bone Health Monitoring? *Curr Osteoporos Rep.* 2021; 19(3): 278–288, doi: 10.1007/s11914-021-00667-x, indexed in Pubmed: 34245406.
61. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, et al. International Society for Clinical Densitometry. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014; 17(2): 281–294, doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.005, indexed in Pubmed: 24656723.
62. Roth J, Bechtold S, Borte G, et al. [Diagnosis, prophylaxis and therapy of osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis: consensus statement of the German Association for Pediatric Rheumatology]. *Z Rheumatol.* 2007; 66(5): 434–440, doi: 10.1007/s00393-007-0174-4, indexed in Pubmed: 17522871.
63. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2006; 117(2): e291–e297, doi: 10.1542/peds.2005-1404, indexed in Pubmed: 16452336.
64. Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(1): 37–47, doi: 10.1007/s00467-009-1249-z, indexed in Pubmed: 19603190.
65. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, et al. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone.* 2010; 46(2): 294–305, doi: 10.1016/j.bone.2009.10.005, indexed in Pubmed: 19840876.

66. Rusińska A, Pludowski P, Walczak M, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 246, doi: 10.3389/fendo.2018.00246, indexed in Pubmed: 29904370.
67. Brown JJ, Zacharin MR. Attempted randomized controlled trial of pamidronate versus calcium and calcitriol supplements for management of steroid-induced osteoporosis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2005; 41(11): 580–582, doi: 10.1111/j.1440-1754.2005.00720.x, indexed in Pubmed: 16398842.
68. Ward LM. Part 2: When Should Bisphosphonates Be Used in Children with Chronic Illness Osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep*. 2021; 19(3): 289–297, doi: 10.1007/s11914-021-00672-0, indexed in Pubmed: 34146247.
69. Ward LM. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Why Kids Are Different. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 576, doi: 10.3389/fendo.2020.00576, indexed in Pubmed: 33391179.
70. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. APEG Bone Mineral Working Group. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2018; 54(3): 223–233, doi: 10.1111/jpc.13768, indexed in Pubmed: 29504223.
71. Bachrach LK, Ward LM, Gordon CM, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008; 11(1): 43–58, doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.005, indexed in Pubmed: 18442752.
72. Cavalier E, Eastell R, Rye Jørgensen N, et al. IFCC-IOF Joint Committee for Bone Metabolism (C-BM). A multicenter study to evaluate harmonization of assays for N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP): a report from the IFCC-IOF Joint Committee for Bone Metabolism. *Clin Chem Lab Med*. 2019; 57(10): 1546–1555, doi: 10.1515/cclm-2019-0174, indexed in Pubmed: 31085740.
73. Vasikaran SD, Bhattoa HP, Eastell R, et al. Harmonization of commercial assays for PINP; the way forward. *Osteoporos Int*. 2020; 31(3): 409–412, doi: 10.1007/s00198-020-05310-6, indexed in Pubmed: 31975180.
74. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, et al. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select post-menopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. *Osteoporos Int*. 2007; 18(2): 201–210, doi: 10.1007/s00198-006-0218-7, indexed in Pubmed: 17019515.
75. Borgen TJ, Solberg LB, Lauritzen T, et al. Target Values and Daytime Variation of Bone Turnover Markers in Monitoring Osteoporosis Treatment After Fractures. *JBM Plus*. 2022; 6(6): e10633, doi: 10.1002/jbm4.10633, indexed in Pubmed: 35720666.
76. Lane NE, Saag K, O'Neill TJ, et al. Real-world bone turnover marker use: impact on treatment decisions and fracture. *Osteoporos Int*. 2021; 32(5): 831–840, doi: 10.1007/s00198-020-05734-0, indexed in Pubmed: 33236195.
77. Roberts J, Castro C, Moore AEB, et al. Changes in bone mineral density and bone turnover in patients on 'drug holiday' following bisphosphonate therapy: real-life clinic setting. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84(4): 509–515, doi: 10.1111/cen.13012, indexed in Pubmed: 26715263.
78. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(1): 16–31, doi: 10.1093/ageing/afy169, indexed in Pubmed: 30312372.
79. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146–M156, doi: 10.1093/geron/56.3.m146, indexed in Pubmed: 11253156.
80. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49(12): 1691–1699, doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.4928.1.x, indexed in Pubmed: 11844005.
81. Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, et al. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4), doi: 10.3390/ijms22042105, indexed in Pubmed: 33672656.
82. Vescini F, Chiadini I, Falchetti A, et al. Management of Osteoporosis in Men: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(24), doi: 10.3390/ijms222413640, indexed in Pubmed: 34948434.
83. Borgström F, Karlsson L, Orsäter G, et al. International Osteoporosis Foundation. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos*. 2020; 15(1): 59, doi: 10.1007/s11657-020-0706-y, indexed in Pubmed: 32306163.
84. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med*. 2017; 281(3): 300–310, doi: 10.1111/joim.12586, indexed in Pubmed: 28093824.
85. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(5): 1715–1744, doi: 10.1210/jc.2018-00229, indexed in Pubmed: 29562364.
86. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 1802–1822, doi: 10.1210/jc.2011-3045, indexed in Pubmed: 22675062.
87. Diem SJ, Peters KW, Gourlay ML, et al. Osteoporotic Fractures in Men Research Group. Screening for Osteoporosis in Older Men: Operating Characteristics of Proposed Strategies for Selecting Men for BMD Testing. *J Gen Intern Med*. 2017; 32(11): 1235–1241, doi: 10.1007/s11606-017-4153-4, indexed in Pubmed: 28815485.
88. Su Y, Leung J, Kwok T. The role of previous falls in major osteoporotic fracture prediction in conjunction with FRAX in older Chinese men and women: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong. *Osteoporos Int*. 2018; 29(6): 1469, doi: 10.1007/s00198-017-4373-9, indexed in Pubmed: 29651509.
89. Brown JE, Handforth C, Compston JE, et al. Guidance for the assessment and management of prostate cancer treatment-induced bone loss. A consensus position statement from an expert group. *J Bone Oncol*. 2020; 25: 100311, doi: 10.1016/j.jbo.2020.100311, indexed in Pubmed: 32995252.
90. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(9): 3183–3193, doi: 10.1210/je.2017-02163, indexed in Pubmed: 29931216.
91. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial. *Arch Intern Med*. 2000; 160(4): 517–525, doi: 10.1001/archinte.160.4.517, indexed in Pubmed: 10695692.
92. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007; 357(18): 1799–1809, doi: 10.1056/NEJMoa074941, indexed in Pubmed: 17878149.
93. Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012; 23(10): 2479–2487, doi: 10.1007/s00198-011-1868-7, indexed in Pubmed: 22237813.
94. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; 76113(113): S1–S130, doi: 10.1038/ki.2009.188, indexed in Pubmed: 19644521.
95. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2003; 349(17): 1676–9; discussion 1676, doi: 10.1056/NEJM200310233491721, indexed in Pubmed: 14573746.
96. Ding Y, Zeng JC, Yin F, et al. Multicenter Study on Observation of Acute-phase Responses After Infusion of Zoledronic Acid 5mg in Chinese Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Orthop Surg*. 2017; 9(3): 284–289, doi: 10.1111/os.12338, indexed in Pubmed: 28960821.
97. Okamoto N, Sakai A, Yoshioka T, et al. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs on zoledronic acid-induced acute-phase reactions: randomized, open-label, Japanese OZ study. *J Bone Miner Metab*. 2020; 38(2): 230–239, doi: 10.1007/s00774-019-01050-8, indexed in Pubmed: 31586241.
98. Fink HA, MacDonald R, Forte ML, et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2019; 171(1): 37–50, doi: 10.7326/M19-0533, indexed in Pubmed: 31009947.
99. Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C, et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(33): 8722–8727, doi: 10.1073/pnas.1704460114, indexed in Pubmed: 28760963.
100. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022; 17(1): 58, doi: 10.1007/s11657-022-01061-5, indexed in Pubmed: 35378630.
101. Nakamura Y, Suzuki T, Yoshida T, et al. Vitamin D and Calcium Are Required during Denosumab Treatment in Osteoporosis with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2017; 9(5), doi: 10.3390/nu9050428, indexed in Pubmed: 28445420.
102. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, et al. Effects of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int*. 2018; 29(6): 1407–1417, doi: 10.1007/s00198-018-4460-6, indexed in Pubmed: 29525970.
103. Hayes KN, Winter EM, Cadarette SM, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays in Osteoporosis Patients: A Narrative Review of the Evidence and Considerations for Decision-Making. *J Clin Med*. 2021; 10(5), doi: 10.3390/jcm10051140, indexed in Pubmed: 33803095.
104. Wang M, Wu YF, Girgis CM. Bisphosphonate Drug Holidays: Evidence From Clinical Trials and Real-World Studies. *JBM Plus*. 2022; 6(6): e10629, doi: 10.1002/jbm4.10629, indexed in Pubmed: 35720669.
105. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes*

- Endocrinol. 2017; 5(7): 513–523, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9, indexed in Pubmed: 28546097.
106. Ferrari S, Lewiecki EM, Butler PW, et al. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. *Bone*. 2020; 134: 115287, doi: 10.1016/j.bone.2020.115287, indexed in Pubmed: 32092479.
 107. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008; 43(2): 222–229, doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007, indexed in Pubmed: 18539106.
 108. Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1210/clinem/dgaa756, indexed in Pubmed: 33103722.
 109. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018; 33(2): 190–198, doi: 10.1002/jbmr.3337, indexed in Pubmed: 29105841.
 110. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(6): 1291–1296, doi: 10.1002/jbmr.3110, indexed in Pubmed: 28240371.
 111. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B. Response to Letter: Severe Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(6): 2112, doi: 10.1210/jc.2017-00096, indexed in Pubmed: 28586456.
 112. Chapurlat R. Effects and management of denosumab discontinuation. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(5): 515–517, doi: 10.1016/j.jbspin.2017.12.013, indexed in Pubmed: 29317292.
 113. Tymlos (abaloparatide) injection, for subcutaneous use. Radius Health, Inc., Waltham, MA, 2017. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208743lbl.pdf.
 114. Forteo (teriparatide [rDNA origin] injection) for subcutaneous use [package insert]. Eli Lilly and Co, Indianapolis, IN, 2012. <https://pi.lilly.com/us/forteo-pi.pdf>.
 115. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004; 164(18): 2024–2030, doi: 10.1001/archinte.164.18.2024, indexed in Pubmed: 15477438.
 116. Shakeri A, Adanty C. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: A review. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2020; 27(1): e25–e31, doi: 10.15586/jptcp.v27n1.655, indexed in Pubmed: 31922699.
 117. Brown JF, Engelke K, Keaveny TM, et al. Romosozumab improves lumbar spine bone mass and bone strength parameters relative to alendronate in postmenopausal women: results from the Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women With Osteoporosis at High Risk (ARCH) trial. *J Bone Miner Res*. 2021; 36(11): 2139–2152, doi: 10.1002/jbmr.4409, indexed in Pubmed: 34190361.
 118. Keaveny TM, Crittenden DB, Bolognese MA, et al. Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(9): 1956–1962, doi: 10.1002/jbmr.3176, indexed in Pubmed: 28543940.
 119. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 375(16): 1532–1543, doi: 10.1056/NEJMoa1607948, indexed in Pubmed: 27641143.
 120. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019; 34(3): 419–428, doi: 10.1002/jbmr.3622, indexed in Pubmed: 30508316.
 121. Saag KG, Petersen J, Grauer A, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017; 377(15): 1417–1427, doi: 10.1056/NEJMoa1708322, indexed in Pubmed: 28892457.
 122. Singh S, Dutta S, Khasbage S, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022; 33(1): 1–12, doi: 10.1007/s00198-021-06095-y, indexed in Pubmed: 34432115.
 123. Tominaga A, Wada K, Okazaki K, et al. Effect of the duration of previous osteoporosis treatment on the effect of romosozumab treatment. *Osteoporos Int*. 2022; 33(6): 1265–1273, doi: 10.1007/s00198-021-06261-2, indexed in Pubmed: 35059774.
 124. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390(10102): 1585–1594, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6, indexed in Pubmed: 28755782.
 125. Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. *Osteoporos Int*. 2022; 33(6): 1243–1256, doi: 10.1007/s00198-021-06174-0, indexed in Pubmed: 35165774.
 126. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Women’s Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003; 290(13): 1729–1738, doi: 10.1001/jama.290.13.1729, indexed in Pubmed: 14519707.
 127. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, et al. Women’s Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women’s health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res*. 2006; 21(6): 817–828, doi: 10.1359/jbmr.060312, indexed in Pubmed: 16753012.
 128. Evista (raloxifene hydrochloride) tablet for oral use (package insert). Eli Lilly and Co, 2011. <https://pi.lilly.com/us/evista-pi.pdf>.
 129. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2006; 355(2): 125–137, doi: 10.1056/NEJMoa062462, indexed in Pubmed: 16837676.
 130. Kawai M, Mödder U, Khosla S, et al. Emerging therapeutic opportunities for skeletal restoration. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011; 10(2): 141–156, doi: 10.1038/nrd3299.
 131. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(2): E189–E198, doi: 10.1210/jc.2013-1707, indexed in Pubmed: 24438370.
 132. Sewerynek E, Hirnle L, Konstantynowicz J, et al. Miejsce wapnia w terapii i suplementacji: od urodzenia do starości. *Terapia*. 2018; 26: 70–77.
 133. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med*. 2012; 367(1): 40–49, doi: 10.1056/NEJMoa1109617, indexed in Pubmed: 22762317.
 134. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022; 14(7), doi: 10.3390/nu14071483, indexed in Pubmed: 35406098.
 135. Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin D in elderly. In: Özdemir Ö. ed. *Vitamin D*. Intech Open, London 2021: 131–156.
 136. Marcinowska-Suchowierska E. Leczenie cholekalcyferolem niedoborów witaminy D u osób dorosłych. *Terapia*. 2019; 12: 48–54.
 137. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 550, doi: 10.3389/fendo.2018.00550, indexed in Pubmed: 30294301.
 138. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2014; 25 Suppl 3(12): iii124–iii137, doi: 10.1093/annonc/mdu103, indexed in Pubmed: 24782453.
 139. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2022; 40(7): 787–800, doi: 10.1200/JCO.21.02647, indexed in Pubmed: 35041467.
 140. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum PSA in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(16_suppl): 4514–4514, doi: 10.1200/jco.2005.23.16_suppl.4514.
 141. Gnani M, Hadji P. Prevention of bone metastases and management of bone health in early breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(6): 216, doi: 10.1186/bcr2768, indexed in Pubmed: 21172067.
 142. Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. AZURE Investigators. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2011; 365(15): 1396–1405, doi: 10.1056/NEJMoa1105195, indexed in Pubmed: 21995387.
 143. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(10): 3104–3112, doi: 10.1002/art.22117, indexed in Pubmed: 17009229.
 144. Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(6): 1009–1020, doi: 10.1530/EJE-10-0015, indexed in Pubmed: 20231368.
 145. Lim MJ, Kang KY. A Contemporary View of the Diagnosis of Osteoporosis in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 569449, doi: 10.3389/fmed.2020.569449, indexed in Pubmed: 33363182.
 146. Kobza AO, Herman D, Papaioannou A, et al. Understanding and Managing Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Open Access Rheumatol*. 2021; 13: 177–190, doi: 10.2147/OARRR.S282606, indexed in Pubmed: 34239333.

147. Głuszek P Effects of biologic antirheumatic treatments on bone metabolism in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Endokrynol Pol.* 2009; 60(2): 115–121, indexed in Pubmed: 19396755.
148. Hu Q, Zhong X, Tian H, et al. The Efficacy of Denosumab in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Pooled Analysis of Randomized or Matched Data. *Front Immunol.* 2021; 12: 799575, doi: 10.3389/fimmu.2021.799575, indexed in Pubmed: 35069583.
149. Sambataro G, Sambataro D, Polosa R. Emerging potential for bisphosphonates in the treatment of axial spondyloarthritis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2017; 8(6-7): 97–99, doi: 10.1177/2040622317702363, indexed in Pubmed: 28717438.
150. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(6): 685–699, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655, indexed in Pubmed: 31969328.
151. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Bus K, et al. Diagnostyka i leczenie osteoporozy — zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne.* 2015; 1: 12–24.
152. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. Joint IOF-ECTS GIO Guidelines Working Group. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23(9): 2257–2276, doi: 10.1007/s00198-012-1958-1, indexed in Pubmed: 22434203.
153. Florez H, Hernández-Rodríguez J, Muxi A, et al. Trabecular bone score improves fracture risk assessment in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(7): 1574–1580, doi: 10.1093/rheumatology/kez464, indexed in Pubmed: 31628810.
154. Pereira RMR, Perez MO, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update of Brazilian Society of Rheumatology (2020). *Arch Osteoporos.* 2021; 16(1): 49, doi: 10.1007/s11657-021-00902-z, indexed in Pubmed: 33646403.
155. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(8): 1095–1110, doi: 10.1002/acr.23279, indexed in Pubmed: 28585410.
156. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(11): 2309–2318, doi: 10.1002/1529-0131(199911)42:11<2309::AID-ANR8>3.0.CO;2-K, indexed in Pubmed: 10555025.
157. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group.* *N Engl J Med.* 1998; 339(5): 292–299, doi: 10.1056/NEJM199807303390502, indexed in Pubmed: 9682041.
158. Zhang C, Song C. Combination Therapy of PTH and Antiresorptive Drugs on Osteoporosis: A Review of Treatment Alternatives. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 607017, doi: 10.3389/fphar.2020.607017, indexed in Pubmed: 33584284.
159. Starup-Linde J, Frost M, Vestergaard P, et al. Epidemiology of Fractures in Diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2017; 100(2): 109–121, doi: 10.1007/s00223-016-0175-x, indexed in Pubmed: 27444009.
160. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* 2007; 166(5): 495–505, doi: 10.1093/aje/kwm106, indexed in Pubmed: 17575306.
161. Schacter GI, Leslie WD. Diabetes and Osteoporosis: Part II, Clinical Management. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021; 50(2): 287–297, doi: 10.1016/j.ecl.2021.03.006, indexed in Pubmed: 34023044.
162. Gonnelli S, Caffarelli C, Giordano N, et al. The prevention of fragility fractures in diabetic patients. *Aging Clin Exp Res.* 2015; 27(2): 115–124, doi: 10.1007/s40520-014-0258-3, indexed in Pubmed: 25059454.
163. Kurra S, Fink DA, Siris ES. Osteoporosis-associated fracture and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 233–243, doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.004, indexed in Pubmed: 24582100.
164. Dhaliwal R, Hans D, Hattersley G, et al. Abaloparotide in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study. *JBM Plus.* 2020; 4(4): e10346, doi: 10.1002/jbm4.10346, indexed in Pubmed: 32258965.
165. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev.* 2018; 39(4): 440–488, doi: 10.1210/er.2018-00005, indexed in Pubmed: 29684108.
166. Dixit M, Poudel SB, Yakar S. Effects of GH/IGF axis on bone and cartilage. *Mol Cell Endocrinol.* 2021; 519: 111052, doi: 10.1016/j.mce.2020.111052, indexed in Pubmed: 33068640.
167. Diez JJ, Sangiao-Alvarellos S, Cordido F. Treatment with growth hormone for adults with growth hormone deficiency syndrome: benefits and risks. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 893, doi: 10.3390/ijms19030893.
168. di Filippo L, Frara S, Doga M, et al. Hyperprolactinemia and bone. *Pituitary.* 2020; 23(3): 314–321, doi: 10.1007/s11102-020-01041-3, indexed in Pubmed: 32219718.
169. Maffezzoni F, Formenti AM. Acromegaly and bone. *Minerva Endocrinol.* 2018; 43(2): 168–182, doi: 10.23736/S0391-1977.17.02733-X, indexed in Pubmed: 28880058.
170. Giustina A. Acromegaly and Vertebral Fractures: Facts and Questions. *Trends Endocrinol Metab.* 2020; 31(4): 274–275, doi: 10.1016/j.tem.2020.01.011, indexed in Pubmed: 32187523.
171. Kim SM, Ryu V, Miyashita S, et al. Thyrotropin, Hyperthyroidism, and Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(12): e4809–e4821, doi: 10.1210/clinem/dgab548, indexed in Pubmed: 34318885.
172. Ko YJ, Kim JiY, Lee J, et al. Levothyroxine dose and fracture risk according to the osteoporosis status in elderly women. *J Prev Med Public Health.* 2014; 47(1): 36–46, doi: 10.3961/jpmph.2014.47.1.36, indexed in Pubmed: 24570805.
173. Ku EuJ, Yoo WS, Lee EK, et al. Effect of TSH Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(12): 3655–3667, doi: 10.1210/clinem/dgab539, indexed in Pubmed: 34302730.
174. Zanolco KA, Yeh MW. Primary Hyperparathyroidism: Effects on Bone Health. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(1): 87–104, doi: 10.1016/j.ecl.2016.09.012, indexed in Pubmed: 28131138.
175. Walker MD, Silverberg SJ, Liu M, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(5): 2172–2179, doi: 10.1210/jc.2009-2072, indexed in Pubmed: 20228165.
176. Silva BC, Bilezikian JP, Silva BC, et al. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 32(5): 593–607, doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004, indexed in Pubmed: 30449543.
177. National Institute for Health and Care Excellence. Hyperparathyroidism (primary): diagnosis, assessment and initial management. National Institute for Health and Care Excellence, London 2019.
178. Sakane EN, Vieira MC, Lazaretti-Castro M, et al. Predictors of Poor Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score in Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(12): 5795–5803, doi: 10.1210/jc.2019-00698, indexed in Pubmed: 31305931.
179. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(5): 1303–1311, doi: 10.1210/clinem/dgab076, indexed in Pubmed: 33567075.
180. Chiodini I, Vainicher CE, Morelli V, et al. Mechanisms in endocrinology: Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175(6): R265–R282, doi: 10.1530/EJE-16-0289, indexed in Pubmed: 27412441.
181. Pugliese E, Salcuni AS, Battista C, et al. Prevalence of less severe hypercortisolism in fractured patients admitted in an outpatient clinic for metabolic bone diseases. *Endocrine.* 2021; 73(1): 203–208, doi: 10.1007/s12020-021-02616-1, indexed in Pubmed: 33484412.
182. Guo W, Li F, Zhu C, et al. Effect of hypercortisolism on bone mineral density and bone metabolism: A potential protective effect of adrenocorticotropic hormone in patients with Cushing's disease. *J Int Med Res.* 2018; 46(1): 492–503, doi: 10.1177/0300060517725660, indexed in Pubmed: 28851260.
183. Hardy RS, Zhou H, Seibel MJ, et al. Glucocorticoids and Bone: Consequences of Endogenous and Exogenous Excess and Replacement Therapy. *Endocr Rev.* 2018; 39(5): 519–548, doi: 10.1210/er.2018-00097, indexed in Pubmed: 29905835.
184. Sakka SD, Cheung MS. Management of primary and secondary osteoporosis in children. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020; 12: 1759720X20969262, doi: 10.1177/1759720X20969262, indexed in Pubmed: 33224280.
185. Bertelli E, DI Frenna M, Cappa M, et al. Hypogonadism in male and female: which is the best treatment? *Minerva Pediatr (Torino).* 2021; 73(6): 572–587, doi: 10.23736/S2724-5276.21.06534-4, indexed in Pubmed: 34309345.
186. Delgado-Ruiz R, Swanson P, Romanos G. Systematic Review of the Long-Term Effects of Transgender Hormone Therapy on Bone Markers and Bone Mineral Density and Their Potential Effects in Implant Therapy. *J Clin Med.* 2019; 8(6), doi: 10.3390/jcm8060784, indexed in Pubmed: 31159456.
187. Verroken C, Collet S, Lapauw B, et al. Osteoporosis and Bone Health in Transgender Individuals. *Calcif Tissue Int.* 2022; 110(5): 615–623, doi: 10.1007/s00223-022-00972-2, indexed in Pubmed: 35366693.
188. Neto R, Pereira L, Magalhães J, et al. Sclerostin and DKK1 circulating levels associate with low bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Clin Kidney J.* 2021; 14(11): 2401–2408, doi: 10.1093/ckj/sfab081, indexed in Pubmed: 34754436.
189. Haarhaus M, Evenepoel P. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) working group of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney Int.* 2021; 100(3): 546–558, doi: 10.1016/j.kint.2021.04.043, indexed in Pubmed: 34102219.

190. Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, et al. Impact of Weekly Teriparatide on the Bone and Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients With Relatively Low Serum Parathyroid Hormone: A Pilot Study. *Ther Apher Dial.* 2020; 24(2): 146–153, doi: 10.1111/1744-9987.12867, indexed in Pubmed: 31210004.
191. Sato M, Inaba M, Yamada S, et al. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. *J Bone Miner Metab.* 2021; 39(6): 1082–1090, doi: 10.1007/s00774-021-01253-y, indexed in Pubmed: 34324082.
192. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017; 92(1): 26–36, doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006, indexed in Pubmed: 28646995.
193. Fusaro M, Re Sartò GV, Gallieni M, et al. Time for Revival of Bone Biopsy with Histomorphometric Analysis in Chronic Kidney Disease (CKD): Moving from Skepticism to Pragmatism. *Nutrients.* 2022; 14(9), doi: 10.3390/nu14091742, indexed in Pubmed: 35565717.
194. Smout D, Jørgensen HS, Cavalier E, et al. Clinical utility of bone turnover markers in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022; 31(4): 332–338, doi: 10.1097/MNH.0000000000000798, indexed in Pubmed: 35703216.
195. Runesson B, Trevisan M, Iseri K, et al. Fractures and their sequelae in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: the Stockholm CRE-Atinine Measurement project. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35(11): 1908–1915, doi: 10.1093/ndt/gfz142, indexed in Pubmed: 31361316.
196. Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M, et al. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine.* 2021; 73(3): 509–529, doi: 10.1007/s12020-021-02735-9, indexed in Pubmed: 33974225.
197. Walicka M, Franek E, Marciniowska-Suchowierska E. Operacja bariatryczna — i co dalej? *Trendy w Endokrynologii.* 2015; 3: 11–16.
198. Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res.* 2017; 5: 17046, doi: 10.1038/boneres.2017.46, indexed in Pubmed: 28983411.
199. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, et al. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(17), doi: 10.3390/ijms22179452, indexed in Pubmed: 34502371.
200. Qian Y, Wang L, Yu L, et al. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with vertebral fractures: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021; 22(1): 926, doi: 10.1186/s12891-021-04776-7, indexed in Pubmed: 34732196.
201. Li LJ, Zhang J, Gao P, et al. Clinical characteristics and bisphosphonates treatment of rare pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(11): 3141–3150, doi: 10.1007/s10067-018-4185-0, indexed in Pubmed: 29946989.
202. Lee S, Hong N, Kim KJ, et al. Bone Density After Teriparatide Discontinuation With or Without Antiresorptive Therapy in Pregnancy- and Lactation-Associated Osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2021; 109(5): 544–553, doi: 10.1007/s00223-021-00869-6, indexed in Pubmed: 34037833.



