

Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017

Przedrukowano z: *Endokrynologia Polska 2017; supl. A; A1–A18*

STRESZCZENIE

W szybko starzejącym się polskim społeczeństwie osteoporoza stanowi narastający problem epidemiologiczny, a związane z nią złamania są powodem przewlekłej niepełnosprawności, powikłań, obniżenia jakości życia, znacznego wzrostu ryzyka zgonów. Okazuje się, że 80–90% chorych cierpiących na osteoporozę, w tym osteoporozę ze złamaniami, nie otrzymuje adekwatnej farmakoterapii. Zespół ekspertów Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporozy aktualizuje w obecnym opracowaniu dotychczasowe polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w zakresie osteoporozy (ostatnie ukazały się w 2013 r.), uwzględniając najnowsze piśmiennictwo, dostępność leków i ich refundację oraz aktualną organizację lecznictwa. W opracowanych zaleceniach podtrzymano postulat podziału zadań dla lekarzy opieki podstawowej (etap I) oraz specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy (etap II). Podkreślono konieczność szybkiego wdrażania farmakoterapii i rehabilitacji u wszystkich osób ze złamaniami niskoenergetycznymi, zaakcentowano potrzebę określania 10-letniego ryzyka złamań u wszystkich osób (w tym osób bez złamań) po 50. roku życia z przyjęciem polskiego progu interwencji terapeutycznej ($\geq 10\%$ dla kalkulatora FRAX), uzupełniono strategię doboru leków i monitorowania leczenia o diagnostykę obrazową, densytometryczną i biochemiczną. Podano podstawowe wytyczne dotyczące prewencji upadków, postępowania rehabilitacyjnego, dietetycznego oraz eliminacji środowiskowych i innych czynników ryzyka złamań. W aktualnych zaleceniach zwrócono uwagę na dwa istotne elementy usprawnienia leczenia osteoporozy: 1 — strategię nadzoru nad leczeniem złamań *Fracture Liaison Service (FLS)* oraz, optymalnie, 2 — strategię krótkoterminowego monitorowania efektywności leczenia za pomocą markerów biochemicznych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 1, 1–26

Słowa kluczowe: osteoporoza, diagnostyka, prewencja, leczenie, rehabilitacja

Artykuł jest poszerzoną wersją pracy: 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.

Roman Lorenc¹,
Piotr Głuszko^{2*},
Edward Franek^{3**},
Miroslaw Jabłoński⁴,
Maciej Jaworski⁵,
Ewa Kalinka-Warzocha^{6***},
Elżbieta Karczmarewicz⁵,
Tomasz Kostka⁷,
Krystyna Księżopolska-Orłowska⁸,
Ewa Marcinowska-Suchowierska⁹,
Waldemar Misiorowski^{10****},
Andrzej Więcek¹¹

¹Wielodyscyplinarne Forum Osteoporozy, SOMED, Warszawa

²Klinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa

³Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polskiej Akademii Nauk, Warszawa

⁴Klinika Ortopedii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁵Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁶Klinika Chirurgii Onkologicznej i Chorób Piersi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

⁷Klinika Geriatrii, HARC, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁸Klinika Rehabilitacji, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa

⁹Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP, SPSK im. Prof. W. Orłowskiego, Warszawa

¹⁰Klinika Endokrynologii CMKP, Szpital Bielański, Warszawa

¹¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

*konflikt interesów: wykłady sponsorowane Roche, Amgen, Novartis

**konflikt interesów: wykłady sponsorowane Amgen

***konflikt interesów: konsultacje Amgen

****konflikt interesów: wykłady sponsorowane Merck

Adres do korespondencji:

Piotr Głuszko, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji
ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa,
tel.: +48 22 6709112, e-mail: zruj@mp.pl

WPROWADZENIE

Ponad 2 miliony osób w polskiej populacji po 50. roku życia (co 3. kobieta i co 5. mężczyzna) choruje na osteoporozę, w większości powikłaną złamaniami [1]. Pomimo zwiększonej śmiertelności i obniżonej jakości życia oraz wzrostu ryzyka kolejnych złamań po przebytym złamaniu, zaledwie od 10–20% chorych jest leczonych farmakologicznie. Podobnie mały jest odsetek leczonych pacjentów z wysokim ryzykiem pierwszego złamania [2].

Celem niniejszego opracowania jest uaktualnienie i uzupełnienie dotychczasowych polskich zaleceń diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących pacjentów chorych na osteoporozę, zarówno tych, u których nastąpiło złamanie, jak i tych bez złamań [3, 4], z założeniem poprawy istniejącego stanu niedowartościowania istniejących zagrożeń w przebiegu osteoporozy.

METODYKA

Grupa ekspertów (specjaliści z zakresu reumatologii, ortopedii i traumatologii, interny, geriatrii, endokrynologii, rehabilitacji, nefrologii, diabetologii, onkologii, biochemii i technik obrazowych) Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego przeprowadziła analizę anglojęzycznych publikacji w bazach danych Medline i Cochrane w zakresie diagnostyki, profilaktyki i postępowania terapeutycznego opublikowanych w okresie 2012–marzec 2017. Zawarte w zaleceniach uzgodnienia poprzedzono liczną korespondencją elektroniczną i pisemnymi komentarzami. Zadaniem zespołu była aktualizacja „Zaleceń” opublikowanych do 2013 roku [3, 4]. Zalecenia poddano ocenie w głosowaniu ekspertów, którzy w skali od 1 do 10 (10 = najsilniejsze) oceniali „siłę” poszczególnych rekomendacji w warunkach polskich. Aktualne rekomendacje uzyskały akceptację konsultantów krajowych z zakresu endokrynologii, ortopedii i traumatologii, geriatrii, medycyny wewnętrznej, rehabilitacji medycznej, diabetologii, medycyny rodzinnej, reumatologii i zdrowia publicznego.

STRATEGIA POSTĘPOWANIA

Ogólna strategia działania opiera się na kompleksowym postępowaniu diagnostyczno-lecznym z podziałem zadań dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w etapie I i zadań dla specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy w etapie II (ryc. 1).

■ Etap I

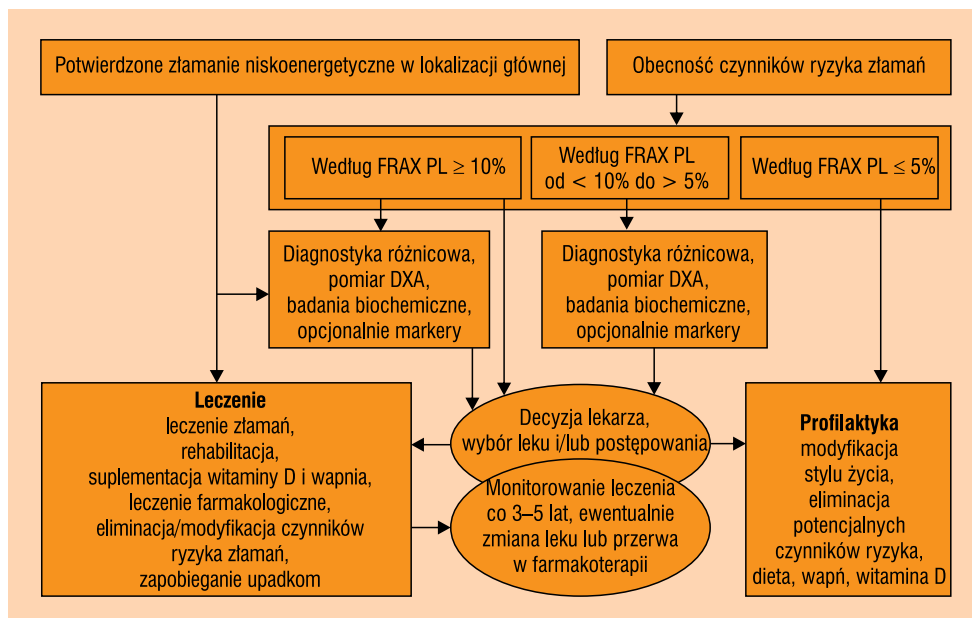
Wszyscy pacjenci z podejrzeniem osteoporozy powinni być poddani wybiórczemu badaniu przesiewowemu obejmującemu badanie przedmiotowe i podmiotowe ze szczególnym uwzględnieniem pomiaru wzrostu, siły mięśniowej oraz oceny klinicznych czynników ryzyka złamań [obejmujące FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=40>), czynniki ryzyka upadków i inne]. Wartości poniżej 10% 10-letniego ryzyka złamań kwalifikują do działań profilaktycznych lub dalszej diagnostyki osteoporozy w zależności od stanu chorego. Ryzyko większe niż 10% w zakresie złamań w lokalizacjach głównych lub większe niż 3% w zakresie szyjki kości udowej kwalifikuje do dalszej diagnostyki osteoporozy i kompleksowego leczenia w ośrodku specjalistycznym (etap II) [4].

Lokalizacja złamań głównych to bliższy koniec kości udowej (BKKU), kręgi, bliższy koniec kości ramiennej, złamanie kości miednicy, dalszy koniec kości promieniowej [2, 4, 5].

Istotną informacją zasługującą na szczególne podkreślenie jest to, że każde **przebyte złamanie** niskoenergetyczne BKKU i w innych lokalizacjach głównych, zarówno w przypadku osteoporoz pierwotnych, jak i wtórnych, znacznie zwiększa ryzyko kolejnych złamań i stanowi bezwzględne wskazanie do szybkiego wdrożenia kompleksowego leczenia (ortopedycznego, farmakologicznego, przeciwbólowego, rehabilitacyjnego i dietetycznego) [6].

■ Etap II

Etap II to etap specjalistyczny, obejmujący diagnostykę różnicową (osteoporozy wtórne, inne choroby kości, choroby towarzyszące),



Rycina 1. Ogólny algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w osteoporozie pomenopauzalnej i starczej; DXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) — badanie densytometryczne

szczególne ustalenie wszystkich czynników ryzyka złamań, w tym sarkopenii, w celu możliwej ich eliminacji oraz edukacji pacjentów. Zadaniem specjalisty jest wybór efektywnego leczenia farmakologicznego oparty na wynikach badania densytometrycznego (DXA, *dual energy X-ray absorptiometry*), stężenia witaminy D [25(OH)D] w surowicy wraz z oceną bilansu wapniowego oraz — w miarę możliwości — aktywności markerów obrotu kostnego.

Zasadniczą rolę w wyborze leku odgrywiają wskazania rejestracyjne, także ewentualne przeciwwskazania, możliwości refundacji oraz preferencje pacjentów [7]. Istotne jest także ustalenie leczenia uzupełniającego, rehabilitacji, zapobieganie upadkom, suplementacja wapnia i witaminy D, korekta diety oraz zaplanowanie monitorowania leczenia (ryc. 1).

U osoby bez złamań niskoenergetycznych leczenie farmakologiczne jest podejmowane z udziałem specjalisty w przypadku stwierdzenia $\geq 10\%$ ryzyka złamań w lokalizacjach głównych w perspektywie 10-letniej i/lub stwierdzenia pomiarem DXA wskaźnika T (*T-score*) $\leq -2,5$ SD w zakresie BKKU lub alternatywnie w zakresie kręgosłupa lędźwiowych.

Przy wystąpieniu złamań niskoenergetycznych niezbędne jest leczenie farmakologiczne prowadzone równoległe z leczeniem ortopedycznym, a następnie wdrożenie rehabilitacji. Zawsze wskazane jest wykonanie badania DXA i pogłębienie diagnostyki w celu wykluczenia lub potwierdzenia osteoporozy wtórnych.

W trakcie leczenia konieczna jest systematyczna kontrola efektywności i bezpieczeństwa leczenia [8, 9] oraz okresowa weryfikacja obecnych i ewentualnie pojawiających się nowych czynników ryzyka złamań. Kontrolę kontynuacji leczenia (kontrola *adherence to therapy*), ocenę efektywności terapii, decyzję o przerwie w leczeniu (*drug holiday*) lub zmianie leku [8, 10] warunkuje okresowa kontrola densytometryczna, optymalnie — ocena markerów kostnych oraz badanie radiologiczne, na przykład w wypadku istotnego zmniejszenia wzrostu pacjenta. W osteoporozach wtórnych stosowane procedury powinny być podporządkowane wymogom leczenia choroby podstawowej. Ryzyko średnie (od 5% do $< 10\%$) jest wskazaniem do weryfikacji lekarskiej.

U pacjentów z małym ryzykiem złamań (ryzyko złamań według FRAX PL $\leq 5\%$) zaleca się wdrożenie żywieniowo-rehabilitacyjnych działań profilaktycznych [4, 5, 7, 8].

ZALECENIA

1. Złamanie niskoenergetyczne u kobiet po 50. roku życia i u mężczyzn po 65. roku życia w zakresie BKKU, a także każde przebyte złamanie niskoenergetyczne w innych lokalizacjach głównych (po wykluczeniu innych przyczyn) już przy istnieniu osteopenii (DXA, *T-score* $< -1,5$) powinno stanowić podstawę rozpoznania osteoporozy i wskazanie do szybkiego wdrożenia kompleksowego leczenia (ortopedycznego, farmakologicznego, przeciwbólowego, rehabilitacyjnego i dietetycznego (siła zalecenia — 8,8).
2. Lekarz ortopeda traumatolog po operacyjnym lub nieoperacyjnym zaopatrzeniu złamania niskoenergetycznego powinien wdrożyć odpowiednią farmakoterapię lub skierować pacjenta do ośrodka leczenia osteoporozy celem redukcji ryzyka kolejnych złamań (siła zalecenia — 9,1).
3. U osób obojga płci po 50. roku życia stwierdzenie wysokiego ryzyka złamań w perspektywie 10 lat [FRAX BMD (*bone mineral density* — mineralna gęstość kości) $\geq 10\%$] lub *T-score* $\leq -2,5$ w BKKU lub w kręgach L1–L4 stanowi także podstawę do rozpoznania osteoporozy i wdrożenia leczenia (siła zalecenia — 8,1).
4. Do kompetencji lekarza opieki podstawowej i/lub lekarza medycyny rodzinnej (**etap I**) należy identyfikacja pacjentów zagrożonych złamaniami oraz skierowanie ich do poradni leczenia osteoporozy lub innych specjalistów zajmujących się jej leczeniem. Podejmując decyzję o przekazaniu pacjenta specjalistom powinien on brać pod uwagę wyniki badania lekarskiego (w tym pomiaru wzrostu) i wywiadu dotyczącego złamań, upadków oraz oszacowania ryzyka złamań kalkulatorem FRAX BMI dla populacji polskiej. U osób z niskim ryzykiem i bez złamań do kompetencji lekarza opieki podstawowej należą głównie działania profilaktyczne i edukacyjne (siła zalecenia — 7,5).
5. Do zadań lekarza podstawowej opieki zdrowotnej i/lub lekarza rodzinnego powinna należeć kontynuacja i nadzorowanie leczenia ustalonego przez poradnię leczenia osteoporozy lub innych specjalistów, weryfikacja możliwych działań niepożądanych leków oraz identyfikacja i ewentualna eliminacja nowych czynników ryzyka złamań (siła zalecenia — 7,3).
6. Rekomenduje się, by zadaniem lekarza zajmującego się leczeniem osteoporozy (**etap II**) było potwierdzenie dokonanych złamań, identyfikacja innych istniejących czynników ryzyka złamań, ustalenie ostatecznego rozpoznania oraz — oparta na diagnostyce różnicowej, densytometrii, obrocie kostnym (optymalnie), określeniu równowagi wapniowo-fosforanowej, w tym dobowej kalcinurii, stężeniu witaminy D w surowicy — ostateczna decyzja dotycząca kompleksowej terapii (siła zalecenia — 8,3).
7. Badanie densytometryczne DXA pozostaje „złotym standardem” w rozpoznaniu osteoporozy. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) podaje następujące kryteria densytometryczne rozpoznawania osteoporozy na podstawie pomiaru BMD techniką DXA bliższego końca kości udowej (lub kręgow) u kobiet po menopauzie [wskaznik T (*T-score*) wyrażany jako liczba odchyłeń standardowych w stosunku do punktu odniesienia, jaki stanowi szczytowa masa kostna):

- $T\text{-score} > -1\text{ SD}$ — wartość prawidłowa,
- $T\text{-score}$ od -1 do $-2,5\text{ SD}$ — osteopenia,
- $T\text{-score} \leq -2,5\text{ SD}$ — osteoporoza,
- $T\text{-score} \leq -2,5\text{ SD}$ i złamanie osteoporozyczne — osteoporoza zaawansowana.

Podobne kryteria przyjęto także u mężczyzn powyżej 50. roku życia (siła zalecenia — 8,1).

8. U osób młodszych ($< 40.$ rż.) w diagnostyce densytometrycznej należy uwzględnić wskaźnik Z ($Z\text{-score}$), a o ostatecznym rozpoznaniu choroby i ocenie czynników ryzyka złamań (FRAX u osób $< 45.$ rż. nie jest stosowany) oraz o wyborze leczenia powinien decydować lekarz specjalista w porozumieniu z pacjentką lub pacjentem (siła zalecenia — 8,6).
9. Aktualne zalecenia dotyczące oznaczeń markerów kostnych w celu ich harmonizacji, standaryzacji oraz automatyzacji ograniczają pomiary markerów do C-końcowego telopeptydu kolagenu typu 1 (CTX, *collagen type 1 crosslinked C-telopeptide*) jako markera resorpcji i N-końcowego propeptydu prokolagenu typu 1 (P1NP, *procollagen 1 amino-terminal propeptide*) jako markera kościotworzenia. Pomiar markerów jest przydatny w monitorowaniu leczenia, w planowaniu przerwy w leczeniu (*drug holiday*), w ocenie zagrożeń złamaniami i podejrzeniu choroby nowotworowej. Założenia oznaczeń i interpretacji określają odpowiednie wymogi GLP (siła zalecenia — 7,4).
10. Istotną rolę w diagnostyce i leczeniu odgrywa ocena ogólnego stanu pacjenta, a zwłaszcza jego układu ruchu i stanu mięśni [sarkopenia, miopatie, zespół „kruchości” (*frailty*), ryzyko upadków], dokonywana najczęściej na podstawie pomiaru masy mięśniowej, prędkości chodu i siły uścisku ręki, testu „wstań — idź” (siła zalecenia — 9,1)].
11. Wybór leku (**etap II**) o najwyższej skuteczności przeciwzłamaniowej dla indywidualnego pacjenta powinien być dokonany przez lekarza specjalistę na podstawie wartości pomiaru BMD, optymalnie badań biochemicznych z uwzględnieniem wskazań rejestracyjnych i ewentualnych przeciwwskazań oraz kosztów leczenia. Do zadań specjalisty należy także ustalenie protokołu monitorowania leczenia, przeprowadzenie edukacji pacjenta i eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka złamań (siła zalecenia — 8,8).
12. Diagnostyka i leczenie osteoporozy u mężczyzn po 50. roku życia nie różni się zasadniczo od postępowania u kobiet po menopauzie. W leczeniu stosowane są podobne leki, z tym jednak, że niektóre nie mają zapisu rejestracyjnego pozwalającego na leczenie mężczyzn (np. ibandronian, raloksyfen). Podawanie testosteronu mężczyznom z niedoborem tego hormonu poprawia wartość BMD i sprawność ogólną, ale nie udowodniono redukcji ryzyka złamań pod wpływem takiego leczenia (siła zalecenia — 8,8).
- 13A. Bisfosfoniany to najczęściej stosowane leki antyresorpcyjne, o najlepiej udokumentowanym działaniu przeciwzłamaniowym w zakresie kręgow, BKKU i w innych lokalizacjach pozakręgowych. Warunkiem dobrej skuteczności leczenia bisfosfonianami jest wcześniejsze uzyskanie i utrzymanie normalizacji stężenia 25(OH)D w surowicy i bilansu wapniowo-fosforanowego (siła zalecenia — 8,1).
- 13B. Niezależnie od prowadzenia regularnego corocznego monitoringu terapii (pomiar BMD w tej samej lokalizacji, tym samym aparatem) po 3 latach stosowania

- bisfosfonianów dożylnych i po 5 latach podawania bisfosfonianów doustnych należy zweryfikować dotychczasową skuteczność, bezpieczeństwo i ewentualną dalszą celowość leczenia, rozważyć konieczność zmiany leku lub przerwę w leczeniu. Efektywność leczenia już w horyzoncie 3 miesięcy umożliwia pomiar markerów kostnych analizowanych porównawczo do wartości wyjściowych, w dalszym horyzoncie czasowym pomiar BMD (siła zalecenia — 8,8].
- 13C. Niepowodzenie terapii bisfosfonianem/-ami w dawkach terapeutycznych (alendronian, rizedronian, ibandronian, zoledronian) to wystąpienie nowego złamania po 12 miesiącach terapii lub obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany mierzonej w tym samym miejscu (siła zalecenia — 8,4).
14. Denosumab jest przeciwciałem hamującym dojrzewanie i funkcję osteoklastów, może być stosowany jako lek pierwszej linii lub po niepowodzeniu innych terapii u osób obu płci z osteoporozą. Może być podawany w terapii sekwencyjnej po leku anabolicznym, można go podawać także u chorych z niewydolnością nerek. Ze względu na odwracalność jego działania antyresorpcyjnego po odstawieniu leku po dłuższym leczeniu możliwy jest wzrost ryzyka złamań. Nie zaleca się przerw w leczeniu, a w przypadku konieczności przerwania leczenia chorego należy zabezpieczyć innym lekiem antyresorpcyjnym (siła zalecenia — 8,5).
15. Pochodne parathormonu (PTH), na przykład teryparatyd (leki anaboliczne), pomimo udokumentowanego pozytywnego działania przeciwzłamaniowego także w ciężkich osteoporozach wtórnych, są stosowane rzadko ze względu na ich wysoki koszt.
- W przypadku zakończenia leczenia (czas terapii ograniczony do 24 miesięcy) kuracja powinna być kontynuowana lekiem antyresorpcyjnym (bisfosfonian, denosumab) jako terapia sekwencyjna. Podawanie pochodnych PTH bezpośrednio po lekach przeciwresorpcyjnych nie jest zalecane (siła zalecenia — 8,9).
16. Hormonalne leczenie zastępcze (HLZ — estrogenowo-progestagenowe) u kobiet po menopauzie nie jest obecnie rekomendowane w leczeniu osteoporozy, pomimo że obniża ryzyko złamań. Także leki z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen-receptor modulators*) (np. raloksyfen), które zmniejszają ryzyko złamań kręgow, ze względu na możliwe objawy niepożądane są stosowane w sposób ograniczony (siła zalecenia — 8,2).
17. Ranelinian strontu jest lekiem o mieszanym mechanizmie działania, o udowodnionym działaniu przeciwzłamaniowym we wszystkich lokalizacjach. Jest skuteczny u osób obu płci z osteopenią, osteoporozą, a także u chorych najstarszych, powyżej 80. roku życia. Ze względu na możliwe powikłania zakrzepowo-zatorowe i wzrost ryzyka chorób serca i naczyń Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) wprowadziła ograniczenia w jego stosowaniu (siła zalecenia — 8,4).
18. W zapobieganiu i leczeniu osteoporozy istotną rolę odgrywa optymalizacja spożycia wapnia (ok. 1200 mg/dz.), 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 (minimum 800 j.m./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).
19. W leczeniu osteoporozy wtórnych, w zależności od przyczyny, zasadniczą rolę odgrywa skuteczne leczenie choroby podstawowej. W wielu przypadkach nie wyklucza to potrzeby leczenia zaniku kostnego (np. w przebiegu endokrynopatii, chorób nowotworowych). Zaleca się, uwzględniając złożoność poszczególnych chorób i indywidualny tryb postępowania, jeśli to możliwe ograniczenie lub eliminację leków powodujących osteoporozę, uzupełnienie niedoborów pokarmowych, kinezyterapię i eliminację dodatkowych czynników ryzyka złamań (siła zalecenia — 8,8).
20. Szczególnie częstą jatrogenną osteoporozą wtórną jest osteoporoza wywołana przewlekłym podawaniem glikokortykosteroidów (GKS) (GIO, *glucocorticoid-induced osteoporosis*). Zaleca się, by u wszystkich chorych otrzymujących prednizon (lub równoważnik) przez okres dłuższy niż 3 miesiące w dawce dziennej większej niż 2,5 mg określano ryzyko złamań i wdrażano postępowanie prewencyjne lub leczenie. U chorych po 50. roku życia otrzymujących > 5 mg prednizonu (lub równoważnika) dziennie przez dłużej niż 3 miesiące, u których występują czynniki ryzyka złamań, należy rozważyć prewencyjne podawanie bisfosfonianu, a u osób po 65. roku życia, otrzymujących 7,5 mg/dz. (lub więcej), nawet bez obecności innych czynników ryzyka złamań, takie postępowanie powinno być wdrażane obligatoryjnie. Dokonane złamanie jest zawsze wskazaniem do wdrożenia leczenia (siła zalecenia — 8,8).
- 21A. U chorych na cukrzycę ryzyko złamań jest zwiększone. Chory na cukrzycę typu 1 powinien mieć po 5 latach od chwili rozpoznania choroby wykonane badanie densytometryczne, które należy powtarzać w zależności od wyników co 2–5 lat. W cukrzycy typu 2 ryzyko złamań może nie korespondować z wartością BMD (siła zalecenia — 8,1).
- 21B. Kalkulator FRAX nie nadaje się do oceny ryzyka złamań u młodych chorych na cukrzycę typu 1, może być bardziej przydatny u starszych chorych z typem 2 cukrzycy, ale nie jest to narzędzie, którego przydatność została u takich chorych zweryfikowana (siła zalecenia — 8,2).
22. Osteoporoza w endokrynopatiach, nadczynności i niedoczynności tarczycy, w przebiegu nadczynności przytarczyc, chorób kory nadnerczy i osi podwzgórze–przysadka oraz hipogonadyzmu wymaga przede wszystkim specjalistycznego leczenia endokrynologicznego choroby podstawowej (siła zalecenia — 8,8).
23. 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 — wykonania biopsji kości z oceną histomorfometryczną. Chorzy na PChN powinni być diagnozowani i leczeni wyłącznie w ośrodkach specjalistycznych (siła zalecenia — 8,5).
24. Szczególną grupę stanowią chorzy z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego, chorzy po operacjach bariatrycznych, anorektycy, osoby utrzymujące skrajne diety wegańskie itp. W tych przypadkach zarówno leczenie gastroenterologiczne, jak i współpraca dietetyka oraz często psychologa mają znaczenie podstawowe (siła zalecenia — 8,6).
25. Istotną składową leczenia pacjentów we wszystkich etapach leczenia osteoporozy stanowi kompleksowe postępowanie rehabilitacyjne i prewencja upadków (siła zalecenia — 8,8).

Tabela 1

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy (opracowano na podstawie: [56])

Lek	Postać/dawka	Dawkowanie	Osteoporoza pomenopauzalna			Osteoporoza męska	GIO
			Zmniejszenie ryzyka złamań kręgowców	Zmniejszenie ryzyka złamań BKKU	Zmniejszenie ryzyka złamań pozakręgowych		
Alendronian	Tabletki 70 g	Doustnie 1 × na tydzień	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Ibandronian	Tabletki 150 g	Doustnie 1 × na miesiąc	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
	Ampułkostrzykawka 3 mg/3 ml	Dożylnie 1 × na 3 miesiące					
Ryzedronian	Tabletki 35 g	Doustnie 1 × na tydzień	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Zoledronian	Roztwór do infuzji 5 mg/100 ml	Dożylnie 1 × na rok	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Denosumab	Ampułkostrzykawka z automatycznym zabezpieczeniem igły 60 mg/1 ml	Podskórnie 1 × na 6 miesięcy	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie
Raloksyfen	Tabletki 60 g	Doustnie 1 × dziennie	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie
Teryparatyd*	Roztwór do wstrzykiwań 2 µg/80 µl — wstrzykiwacz 3 ml	Podskórnie 1 × na dobę	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak
Ranelinan strontu*	Granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej 2 g	Doustnie 1 × dziennie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie

GIO (*glucocorticoid-induced osteoporosis*) — osteoporoza wywołana podawaniem glikokortykosteroidów
*leki aktualnie niedostępne w Polsce

26. Prewencja złamań obejmuje wszystkich, także osoby z niskim ryzykiem złamań (< 5%). Zdrowy, aktywny ruchowo tryb życia, eliminacja używek, odpowiednia dieta, ograniczenie stosowania leków zwiększających ryzyko złamań, prewencja upadków i urazów, odpowiednia edukacja społeczeństwa stanowią podstawowy warunek ograniczenia ryzyka rozwoju osteoporozy i jej powikłań (siła zalecenia — 9,3).

KOMENTARZE

Ad 1 i 3.

U kobiet po menopauzie i u starszych mężczyzn (przyjmujemy > 65. rż.) złamanie niskoenergetyczne BKKU, a w innych lokalizacjach głównych przy istnieniu osteopenii jest już wskazaniem do wdrożenia leczenia i dalszej

diagnostyki różnicowej [2]. Podobne stanowisko przyjmują Siris i wsp. [11]. Stwierdzenie złamania niskoenergetycznego u osób w tej grupie wiekowej nie przesądza jednak o wyborze konkretnego leku. Podobnie jak wykazanie wysokiego ryzyka złamań (≥ 10%) stanowi potencjalnie „próg terapeutyczny”, z tym jednak że w tych przypadkach decyzje powinny być indywidualizowane ze względu na obecność innych czynników, na przykład innych chorób czy zaawansowanego wieku. U osoby powyżej 80. roku życia próg 10% może być zaniżony, inna jest też interpretacja pomiaru BMD (np. wartości *T-score* -2,5 u osoby 50-letniej i > 80-letniej) [12]. Progi interwencyjne, decyzyjne, refundacyjne ustalane są w różnych krajach w zależności od ryzyka populacyjnego, przyjętych algorytmów, często od wieku chorych, a także przesłanek ekonomicznych [13].

Ad 2.

Optymalna praktyka postępowania po złamaniach niskoenergetycznych BKKU (jest to grupa chorych leżących) zaopatrywanych operacyjnie w warunkach szpitalnych powinna być następująca:

1. Ogólna ocena stanu zdrowia pacjenta/ki pod kątem pogłębienia diagnostyki w podstawowym zakresie endokrynnym (np. PTH, TSH, witamina D) oraz chorób współistniejących i przyjmowanych przewlekle leków.
2. Ocena stanu nerek [szacunkowa ocena wielkości przesączania kłębuszkowego (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) > 40–50]] pod kątem ewentualnego podania parenteralnego bisfosfonianów w trybie hospitalizacji.
3. Dodatkowe badania rentgenowskie pod kątem zdiagnozowania nieznanych uprzednio złamań kompresyjnych trzonów kręgowych, ewentualnie wertebromorfometria.
4. Wykonanie możliwie dostępnego badania DXA (ograniczenia: częste współistnienia protezoplastyk stawów biodrowych i zmian wytwórczych L–S).
5. Równolegle uruchamianie pacjentów leżących (rehabilitacja) — pobyt nie krótszy niż 3 tygodnie.
6. Przed wypisem podanie denosumabu podskórnie lub zoledronianu lub ibandronianu dożylnie i/lub zalecenia doustnej terapii bisfosfonianowej, jeżeli stężenie witaminy D i równowaga wapniowo-fosforanowa na to pozwalają.
7. Jeżeli nie — ustalenie planu powtórnej hospitalizacji lub oceny ambulatoryjnej celem wdrożenia leczenia przeciwosteoporotycznego i/lub skierowanie chorego do poradni leczenia osteoporozy.

W przypadku złamań niskoenergetycznych w innych lokalizacjach można także przyjąć podane zasady i po zaopatrzeniu chirurgicznym kierować chorych do poradni leczenia osteoporozy. Zasady postępowania

w przypadkach złamań osteoporotycznych określono w wytycznych krajowych [14] i najnowszych wytycznych Europejskiej Ligi Przeciwrumatycznej (EULAR, *European League against Rheumatism*)/Europejskiej Federacji Towarzystw Ortopedycznych (EFORT, *European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology*) [6].

Brak wdrożenia kompleksowego leczenia bezpośrednio po złamaniu, w tym farmakoterapii osteoporozy lub brak skierowania chorego na dalsze leczenie, naraża go na zwielokrotnione ryzyko kolejnych złamań w niedalekiej przyszłości. U chorych o ograniczonej mobilności leczenie przeciwosteoporotyczne opiera się na preparatach stosowanych parenteralnie. W tym zakresie kolejnym czynnikiem dyskryminującym jest stan wydolności nerek, który pozwala lub nie na podanie bisfosfonianu.

Z drugiej strony monitorowanie chorych co 6 miesięcy celem podania denosumabu podskórnie (brak ograniczeń nerkowych) ułatwia nadzór na prawidłowym leczeniem, podażą witaminy D, wapnia oraz ogólnym stanem pacjentów. Realizacja odpowiednio zaplanowanego programu usprawniania (przynajmniej przez pół roku po złamaniu) stanowi podstawowy warunek kompleksowego leczenia [3, 4, 6].

Ad 4–6.

Podział zadań dla lekarzy opieki podstawowej i/lub lekarzy medycyny rodzinnej (etap I) i dla lekarzy specjalistów zajmujących się leczeniem osteoporozy (etap II) wynika z organizacji służby zdrowia w Polsce i ograniczonego dostępu do aparatury densytometrycznej DXA i diagnostyki biochemicznej [2–4].

Ad 7 i 8.

W ramach diagnostyki osteoporozy, określenia ryzyka złamań oraz w celu prawidłowego doboru leków, a także monitorowania leczenia „złotym standardem” pozostaje densytometria wykonana techniką DXA [5, 7].

Diagnostyka densytometryczna osteoporozy powinna być prowadzona na podstawie pomiarów wykonywanych na densytometrach centralnych, które podlegają ścisłej kontroli jakości. Wszystkie wyniki pomiarów kontrolnych (wykonywane minimum raz w tygodniu) fantomu kręgosłupa lędźwiowego powinny się mieścić w zakresie $\pm 1,5\%$ wcześniej ustalonego zakresu referencyjnego. Niezbędna jest również kontrola błędu powtarzalności pracowni, jakość badania gwarantuje także prawidłowe pozycjonowanie chorego.

U wszystkich pacjentów powinno się wykonywać pomiar w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i biodra (jeśli to możliwe) przynajmniej na pierwszej wizycie.

W przypadku pomiaru kręgosłupa lędźwiowego do interpretacji należy stosować odcinek L1–L4, jeśli to tylko możliwe. Różnica powyżej 1,0 w wartości *T-score* pomiędzy kręgami upoważnia do wykluczenia kręgu z analizy. Do interpretacji wyniku należy użyć co najmniej dwóch kręgów. W przypadku pomiaru BKKU do interpretacji należy wykorzystać całe biodro (*total hip*) lub szyjkę kości udowej, interpretując gorszy wynik z tych dwóch. Nie należy wykorzystywać trójkąta Warda ani krętarza większego. W przypadku niemożliwości wykonania/interpretacji pomiaru kręgosłupa lędźwiowego ani biodra do diagnostyki można zastosować pomiar przedramienia w lokalizacji dystalnej 33% długości. Pomiar ten można również stosować w przypadku nadczynności przytarczyc i w u pacjentów bardzo otyłych, których masa przekracza nośność stołu pomiarowego densytometru. Diagnostykę densytometryczną osteoporozy po 50. roku życia oparto na kryteriach WHO (*patrz* zalecenie 7). U dzieci oraz młodszych mężczyzn i kobiet (granica wieku nie jest ściśle określona < 40–50 lat zgodnie z zaleceniami *International Society for Clinical Densitometry*) należy stosować wskaźnik Z, traktując wartości *Z-score* w granicach od 2,0 do –2,0 jako prawidłowe. <http://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult/> data dostępu 25.09.2016.

Kontrola zmian BMD służy monitorowaniu terapii i pozwala na identyfikację pacjentów nieodpowiadających 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*), która jest wyliczana na podstawie powtarzalności pomiarów. Dla odcinka L1–L4 wynosi ona (dla poziomu ufności 90%) 4,4%, dla szyjki kości udowej 5,8%, a dla całego biodra 4,2%. Należy porównywać wyłącznie wyniki uzyskane w tej samej pracowni, na tym samym aparacie. W przypadku pomiarów seryjnych należy zastosować funkcję porównywania skanów.

Morfometria densytometryczna (VFA, *vertebral fracture assessment*) służy do oceny złamań trzonów kręgowych. Ocena powinna zawierać oznaczenie półilościowe stopnia zaawansowania złamania. W tym samym celu można zastosować zdjęcie rentgenowskie kręgosłupa w projekcji bocznej [7, 15].

Ad 9.

Wskazania do badania markerów obrotu kostnego są następujące [16–18]:

1. Kobiety po menopauzie z obniżoną masą kostną (BMD *T-score* < –2,5) — poszerzona diagnostyka.
2. Kobiety po naturalnej lub chirurgicznej menopauzie planowane do monitorowania leczenia terapiami antykatabolicznymi.
3. Inni pacjenci (zwłaszcza ze złamaniami) przewidziani do monitorowania leczenia.
4. Monitorowanie postępów terapii po 3 i 6 miesiącach.
5. Monitorowania zmian metabolizmu kostnego po przerwaniu terapii antykatabolicznych — pomocne w określeniu czasu trwania przerwy w leczeniu (*drug holiday*) [19].
6. Podejrzenie nowotworów kostnych.

Interpretacja badań markerów obrotu kostnego

Do oceny metabolizmu kostnego u kobiet po menopauzie wykorzystuje się dwa markery

obrotu kostnego: marker resorpcji — CTX oraz marker kościotworzenia — P1NP. Jako standardy oznaczeń przyjęto: oznaczanie markerów w próbkach surowicy pobranej od pacjentów na czczo, między 7 a 10 rano, za pomocą metody automatycznej, z błędem analitycznym mniejszym niż 5% [16–18].

Badania markerów obrotu kostnego przed rozpoczęciem leczenia

1. P1NP 128–2000 ng/ml — wynik dokumentujący przerzuty nowotworowe do kości.
2. Podwyższony metaboliczny obrót kostny u kobiet po menopauzie (CTX > 0,25 ng/ml P1NP > 0,62 ng/ml) — niezależny od BMD czynnik ryzyka złamań, zwiększa ryzyko złamania z małego na **średnie**, ze **średniego** na duże.

Krótkoterminowe efekty podwyższonego metabolicznego obrotu kostnego (3–6 miesięcy) to zmiany mikroarchitektury prowadzące do zagrożenia złamaniami kręgow, a długoterminowe (> 1 roku) to utrata masy kostnej i wzrost ryzyka wszystkich złamań osteoporotycznych.

Monitorowanie leczenia preparatami antyresorpcyjnymi

Krótkoterminowa (3–6 miesięcy) ocena zmian metabolizmu kostnego opiera się na identyfikacji istotnych klinicznie zmian stężeń markerów obrotu kostnego, to znaczy tych, które przekraczają tak zwany szum metody, czyli najmniejszą znaczącą zmianę (LSC). Zmiana ta wyznaczona dla standardowych oznaczeń CTX i P1NP wynosi 25%.

Krótkoterminowa ocena efektywności terapii antyresorpcyjnej

O skuteczności terapeutycznej leczenia antyresorpcyjnego **świadczy** zmiana wartości CTX lub CTX i P1NP większa niż LSC (> 25%).

Jeśli odsetek zmiany u pacjenta jest mniejszy niż 25%, należy zweryfikować dawkowanie leku, wapnia i witaminy D. Po korekcie dawkowania pomiar markerów należy powtórzyć po

6 miesiącach terapii. Jeśli nie wystąpiło nowe złamanie, a dawkowanie jest właściwe, należy rozszerzyć diagnostykę w kierunku osteoporoz wtórnych.

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 beleczkowej i wzrost ryzyka złamań kręgow [10]. Badanie markerów po 6 miesiącach od przerwania terapii wykazujące zmiany CTX przekraczające 25% wymaga szczególnej uwagi co do zmiany postępowania proanabolicznego (witamina D, aktywność fizyczna), a także antykatabolicznego.

Ad 10.

Rolą lekarza rodzinnego i geriatry, a także specjalisty rehabilitacji i/lub fizjoterapeuty jest określenie ryzyka upadków, stanu i sprawności układu ruchu (sarkopenia, *frailty*), zaplanowanie i prowadzenie rehabilitacji oraz edukacji pacjentów [20, 21].

Sarkopenia (dynapenia) jest to związany z wiekiem spadek masy i funkcji mięśni szkieletowych. Najczęściej jest oceniana na podstawie pomiaru masy mięśniowej, prędkości chodu i siły uścisku ręki [20]. Zespół słabości (kruchości, ang. *frailty syndrome*) to stan obniżonej zdolności do obrony przed czynnikami stresogennymi i zwiększonego ryzyka upadków, niepełnosprawności fizycznej i 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 (oceniana z uwzględnieniem płci i wzrostu), mała siła uścisku ręki [oceniana z uwzględnieniem płci i wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*)], siedzący tryb życia i zmęczenie [21]. 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 nasila 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 — powinna być przeprowadzona ocena zagrożenia i występowania sarkopenii i 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 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) [22].

Leczenie i profilaktyka sarkopenii i zespołu słabości obejmują przede wszystkim właściwą dietę i aktywność fizyczną, w tym trening siłowy (oporowy). Procentowy wzrost masy i siły mięśniowej pod wpływem treningu siłowego jest podobny 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 wzrasta 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 powyżej 80.–85. roku życia. Korzyści z treningu siłowego to zmiany w układzie ruchu: wolniejszy rozwój sarkopenii, zapobieganie rozwojowi osteoporozy i złamań oraz zwiększanie sprawności

ruchowej ułatwiającej w efekcie wykonywanie zwykłych, codziennych czynności.

Ad 11.

Zadaniem specjalisty jest wybór leku oparty na wynikach badania densytometrycznego (DXA), lokalizacji złamań (tab. 1), wynikach bilansu wapniowego, przy uwzględnieniu chorób współistniejących i — optymalnie, w miarę możliwości — aktywności markerów obrotu kostnego.

Zasadniczą rolę w wyborze leku odgrywają wskazania rejestracyjne, a także ewentualne przeciwwskazania, możliwości refundacji oraz preferencje pacjentów [4, 5, 7].

Ad 12.

Osteoporoza u mężczyzn

Osteoporozę tradycyjnie uznaje się za chorobę kobiet po menopauzie, jednak mężczyźni również są zagrożeni złamaniami osteoporotycznymi [3, 4, 23, 24].

Około 20–30% mężczyzn po 65. roku życia dozna złamania kręgu. Ryzyko złamania BKKU u mężczyzn po 70. roku życia stanowi blisko 1/3 ryzyka u kobiet (5–6% vs 16–18%). Śmiertelność po złamaniu biodra, ale także kręgow i innych złamaniach osteoporotycznych jest u mężczyzn około 2-krotnie większa niż u kobiet.

Najlepiej udokumentowanym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy u mężczyzn jest hipogonadyzm. Niedobór testosteronu prowadzi także do zwiększenia ryzyka złamań. Dlatego grupą mężczyzn obciążonych największym ryzykiem złamań są chorzy na raka gruczołu krokowego z ostrym hipogonadyzmem indukowanym leczeniem ablacyjnym (kastacja chirurgiczna lub farmakologiczna, terapia antyandrogenowa). Innymi wtórnymi przyczynami osteoporozy u mężczyzn, podobnie jak u kobiet, są choroby wymagające przewlekłego leczenia GKS.

Diagnostyka

Badanie densytometryczne metodą DXA kręgosłupa lędźwiowego i biodra zaleca się w szczególności u mężczyzn:

1. po 70. roku życia,
2. z klinicznymi czynnikami ryzyka złamań (w tym FRAX) lub z obniżeniem wzrostu o 2 cm lub więcej,
3. leczonych ablacyjnie z powodu raka stercza, niezależnie od wieku.

W każdym przypadku obniżenia wzrostu o 2 cm lub więcej i znacznej kifozy zaleca się ponadto RTG kręgosłupa lub morfometrię densytometryczną (VFA) w celu wykluczenia utajonych złamań trzonów kręgow. W badaniu FRAX ocenia się ryzyko złamań po 50. roku życia zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet [5].

Profilaktyka

Kompleksowa profilaktyka osteoporozy powinna obejmować wszystkich mężczyzn po 70. roku życia. Edukacja pacjenta powinna być ukierunkowana na prezentację zagrożeń, naukę pożądanego stylu życia i odżywiania oraz eliminację modyfikowalnych czynników ryzyka złamań i zapobieganie upadkom.

Uzupełnianie niedoboru testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem zwiększa BMD, jednak wpływ takiego postępowania na ryzyko złamań pozostaje nieznany. (Nie dotyczy mężczyzn leczonych ablacyjnie; rak gruczołu krokowego stanowi bezwzględne przeciwwskazanie do leczenia testosteronem.)

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne należy zastosować u mężczyzn:

1. z rozpoznaniem złamaniemiskoenergetycznym BKKU lub innym głównym złamaniem, w tym również z przypadkowo wykrytym, „niemy klinicznie” złamaniem kręgow, udokumentowanym radiologicznie;
2. zagrożonych dużym (> 10%) bezwzględnym 10-letnim ryzykiem złamań, obliczonym na podstawie algorytmu FRAXTM;
3. wskaźnik T kręgow lędźwiowych poniżej $-2,5$ SD należy traktować jako równoważny co najmniej średniemu ryzyku złamań;

4. w przypadku mężczyzn leczonych terapią ablacyjną (kastacja chirurgiczna i farmakologiczna, leki antyandrogenowe) z powodu raka prostaty, farmakoterapię osteoporozy należy rozważyć u chorych do 50. roku życia ze wskaźnikiem *Z-score* kręgow lędźwiowych lub szyjki kości udowej poniżej $-2,0$ SD, a u mężczyzn powyżej 50. roku życia — ze średnim 10-letnim ryzykiem złamań według FRAXTM-BMD lub *T-score* poniżej $-2,0$.

Wybór leku u mężczyzn [3–5, 24]

Kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko złamań osteoporotycznych u mężczyzn z osteoporozą niezależnie od ich stanu hormonalnego.

Ryzedronian i alendronian zwiększają 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 stanowić postępowanie z wyboru. W szerokiej populacji mężczyzn z osteoporozą denosumab zwiększa BMD analogicznie jak u mężczyzn leczonych ablacyjnie, a także porównywalnie do kobiet leczonych z powodu osteoporozy [25], jednak bezpośredni wpływ leczenia na ryzyko złamań nie jest dokładnie ustalony.

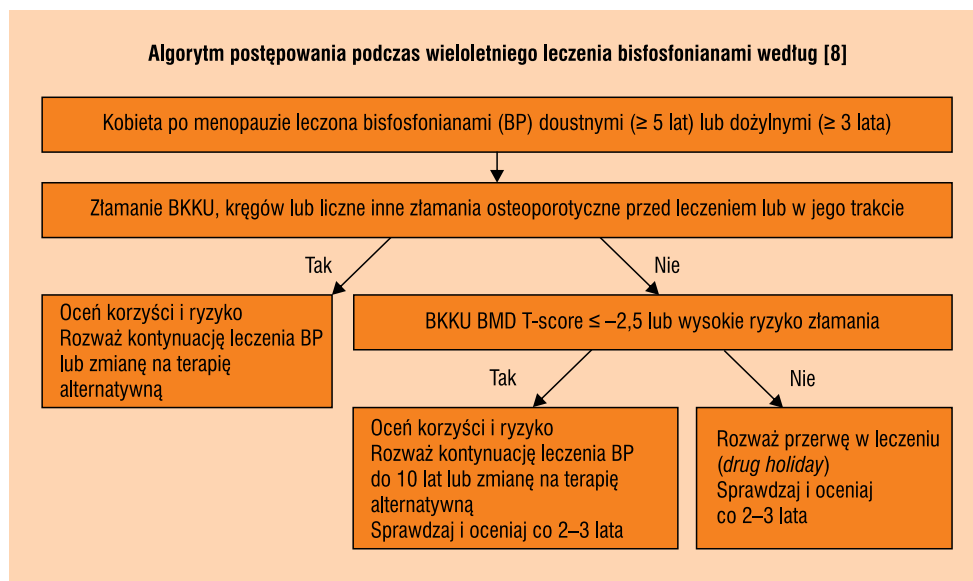
Teryparatyd (obecnie niedostępny w Polsce) ma rejestrację pozwalającą na zastosowanie u mężczyzn.

Refundacja

Obecnie w Polsce (2017) do leczenia osteoporozy u mężczyzn refundacją objęto generyczne preparaty alendronianu i ryzedronianu — także do leczenia mężczyzn w wieku powyżej 75 lat.

Ad 13A–C.

Bisfosfoniany doustne to najczęściej stosowane leki pierwszego rzutu [3–5, 7, 9]. Bisfosfoniany dożylnie podawane są zwykle u chorych,



Rycina 2. Algorytm postępowania podczas wieloletniego leczenia bisfosfonianami według Adler i wsp. [8]; BKKU — bliższy koniec kości udowej

u których istnieją przeciwwskazania do podawania leków drogą doustną (np. czynna choroba refluksowa) lub też istnieją szczególne wskazania do podania leku drogą dożylną (np. niemożliwa pionizacja chorego podczas polykania tabletek, brak dobrej współpracy ze strony pacjenta, który zapomina o przyjmowaniu leku lub przyjmuje go wraz z pokarmami oraz gdy istnieje potrzeba szybkiego zahamowania resorpcji kości). U większości chorych leczenie jest bezpieczne i prowadzi do redukcji ryzyka złamań (tab. 1). Zalecane jest monitorowanie skuteczności leczenia za pomocą pomiarów densytometrycznych (*patrz* zalecenie 8 i komentarz) oraz optymalnie, za pomocą pomiarów wskaźników biochemicznych (markerów) (*patrz* zalecenie 9 i komentarz). Brak skuteczności leczenia nie jest łatwy do zdefiniowania, eksperci polscy przyjęli definicję jak w punkcie 13C, ale są i inne [26]. Do rzadkich powikłań, które mogą się pojawić po wieloletnim leczeniu, należą atypowe złamania kości udowej oraz martwica żuchwy. W celu racjonalnej weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa leczenia (13B) proponujemy przyjęcie za ekspertami *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) [8]

algorytmu postępowania podczas leczenia bisfosfonianami, który przewiduje przerwanie leczenia, kontynuację lub też zmianę leku (ryc. 2). Proponuje się, by u osób bez wysokiego ryzyka złamań i wskaźnikiem *T-score* zbliżonym do $-2,5$ lub większym rozważyć przerwanie kuracji bisfosfonianem nawet na 2–3 lata (*drug holiday*), monitorując w tym czasie stan pacjenta (DXA, markery, złamania, nowe czynniki ryzyka złamań). W przypadku stwierdzenia braku skuteczności leczenia lub pojawienia się przeciwwskazań lek należy zastąpić innym, o innym mechanizmie działania.

Ad 14.

Denosumab może być podawany u kobiet i mężczyzn cierpiących na osteoporozę zarówno jako lek pierwszej linii, jak i lek w liniach kolejnych [4, 5, 7, 9], a także w terapii sekwencyjnej [27]. Jest przeciwciałem, które hamuje dojrzewanie i czynność osteoklastów, działa antyresorpcyjnie szybko, lecz odwracalnie. Leczenia denosumabem nie powinno się przerywać. Po dłuższym stosowaniu leku odnotowano w pierwszym roku po jego odstawieniu nie tylko obniżenie wartości BMD, ale i przypadki mnogich złamań

kręgow. W razie konieczności odstawienia leku zaleca się podawanie innych leków hamujących resorpcję (np. bisfosfonianów), jeśli możliwe — drogą dożylną [10].

Ad 15.

Pochodne parathormonu (PTH) (np. teryparatyd) to leki o silnym działaniu kościotwórczym. Teryparatyd nie jest jednak pozbawiony niewielkiego działania stymulującego resorpcję. Jest to lek zalecany w ciężkich osteoporozach ze złamaniami po uznaniu nieskuteczności innych leków, zwłaszcza w osteoporozie indukowanej glikokortykosteroidami [4, 7, 28]. Teryparatyd jest praktycznie niedostępny w Polsce ze względu na wysoką cenę i brak refundacji.

Ad 16.

Hormonalne leczenie zastępcze jest obecnie stosowane głównie w leczeniu objawów wypadkowych po menopauzie. Niemniej podawanie estrogenów hamuje resorpcję tkanki kostnej, zmniejsza ryzyko złamań, poprawia ogólną sprawność pacjentek. Ze względu na podwyższone ryzyko raka sutka i trzonu macicy nie zaleca się obecnie stosowania hormonalnej terapii zastępczej w terapii osteoporoz. Warto zaznaczyć, że zakończenie takiej terapii może powodować wzrost resorpcji w tkance kostnej podobny jak po menopauzie. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulator*), na przykład raloksyfen, zmniejszają ryzyko złamań kręgow (tab. 1) i nie powodują powikłań nowotworowych typowych dla estrogenów, jednak ze względu na wzrost ryzyka zakrzepic i „uderzeń gorąca” oraz brak refundacji są w Polsce rzadko stosowane [3–5, 9].

Ad 17.

Ranelinian strontu jest skutecznym lekiem redukującym ryzyko złamań we wszystkich lokalizacjach u kobiet z osteoporozą i osteopenią pomenopauzalną i u starszych mężczyzn (tab. 1). Lek ma mieszany mechanizm działania

zarówno hamujący resorpcję, jak i stymulujący kościotworzenie [3–5]. Jego zastosowanie jest jednak ograniczone ze względu na możliwe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w zakresie serca i naczyń. Lek obecnie w Polsce jest niedostępny.

Ad 18.

W prewencji i leczeniu standardowym osteoporozы zaleca się stosowanie wapnia (Ca) i witaminy D w ilości co najmniej 1200 mg/dobę (Ca) i 800 j.m./dobę (witamina D), ponieważ udokumentowano, że w tej dawce zmniejsza ryzyko złamania u kobiet po menopauzie i obu płci po 65. roku życia [29].

U osób z niedoborem witaminy D [stężenie 25(OH)D w surowicy < 20 ng/ml] należy podjąć leczenie dużymi dawkami witaminy D pod kontrolą 25(OH)D [30].

Wapń

Najlepszą drogą uzupełniania niedoborów Ca jest stosowanie właściwej, zbilansowanej diety (w polskiej diecie najbogatszym źródłem Ca jest mleko i jego przetwory; jedna szklanka mleka, jogurtu lub innych przetworów mlecznych zawiera 300 mg).

W przypadku ograniczenia spożycia produktów mlecznych należy Ca suplementować 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 większym niż 500 mg/dobę. Węglan wapnia powinien być podawany łącznie z posiłkiem, a w przypadku achlorhydrii, jak również stosowania inhibitorów pompy protonowej, powinno się zlecać cytrynian wapnia i podawać go na czczo.

Niepożądanym skutkiem ubocznym terapii są zaparcia, zmniejszona absorpcja innych minerałów, szczególnie żelaza. Preparaty soli wapnia są przeciwwskazane u osób z aktywną kamicą nerkową, hiperkalcemią

i hiperkalcemią. Nie potwierdzono doniesień o ewentualnym ryzyku powikłań sercowo-naczyniowych powiązanych z podawaniem wapnia w dawkach od 400 mg do 1400 mg dziennie [29].

Witamina D

Suplementacja witaminy D doustnie, w prewencji osteoporozy, w populacji u osób dorosłych w dawce minimum 800–1000 /dobę jest niezbędna w okresie niedostatecznej syntezy skórnej, to jest w Polsce od października do kwietnia, a u osób po 65. roku życia przez cały rok ze względu na obniżoną syntezę skórą. Witaminę D w zwiększonej ilości (tj. 4000 j.m./d.) należy podawać osobom po 75. roku życia, ponieważ ta ilość zmniejsza ryzyko złamań i upadków. Nie jest potrzebne rutynowe oznaczenie 25(OH)D przed rozpoczęciem suplementacji, o ile dawka witaminy D mieści się w granicach jej maksymalnej dopuszczalnej dawki (ULs, *upper intake levels*). Dla dorosłych i seniorów z prawidłową masą ciała ULs wynosi 4000 j.m./dobę, a otyłych nawet 10 000 j.m./dobę [31].

Rekomendowane dawki terapeutyczne witaminy D u osób ze stwierdzonym jej niedoborem wynoszą 7000–10 000 j.m./dobę lub 50 000 j.m./raz w tygodniu. Przewidywany czas jej stosowania powinien być planowany na co najmniej 1–3 miesiące. Pierwsze kontrolne badanie stężenia 25(OH)D powinno być wykonane nie wcześniej niż 6–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Ważne jest, aby przed podjęciem terapii zidentyfikować przyczynę niedoborów i współwystępujące zagrożenia zdrowia. U pacjentów z zaburzeniami wchłaniania jelitowego witamina D powinna być podawana w dużych dawkach doustnie albo domięśniowo lub poprzez stymulację skórnej syntezy witaminy D skóry naświetlaniami UVB [dawką powodującą niewielki rumień (MED, *minimal erythema dose*) 2–3 razy w tygodniu]. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub przewlekłą chorobą nerek istnieją wskazania do stosowania aktywnych metabolitów witaminy D:

kalcyfediolu w ciężkim uszkodzeniu wątroby oraz alfadiolu lub kalycitrolu w schyłkowej niewydolności nerek. W przypadku pacjentów z chorobami ziarniniakowymi (np. sarkoidoza) i pierwotną nadczynnością przytarczyc oraz współistnieniem niedoboru witaminy D należy ten niedobór ostrożnie uzupełniać, zwracając szczególną uwagę na ryzyko narastania hiperkalcemii. U tych chorych 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 [32].

Ad 19.

Złamanie w grupie chorych onkologicznych

Diagnostyka różnicowa patologii kostnych czy złamań niskoenergetycznych wymaga wzięcia pod uwagę etiologii związanej z chorobą nowotworową. Większość nowotworów może zajmować kości, z czego niektóre szczególnie często. Sztandarowym przykładem jest rak prostaty, w przebiegu którego zaburzenia kostne są częstą pierwszą manifestacją nowotworu [33]. Najczęściej rozsiew raka stercza do kośćca ma charakter licznych zmian ogniskowych o typie osteolitycznym i osteosklerotycznym. Niestety, klasyczne zdjęcia radiologiczne czy nawet tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny nie pozwalają na uwidocznienie obrazu, który w scyntygrafii kośćca jest nazwany „superscan” — charakteryzuje się on niemal równomiernym wychwytem znacznika, bez ewidentnych zmian ogniskowych. Dlatego u każdego mężczyzny diagnozowanego z powodu zaburzeń kostnych należy wykluczyć raka prostaty [co najmniej badanie urologiczne i określenie stężenia 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 do przyspieszonej menopauzy ze wszystkimi konsekwencjami niedoboru endogennych estrogenów. Ponadto w leczeniu raka piersi

u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, a także u mężczyzn w terapii raka prostaty stosuje się leki hormonalne hamujące produkcję hormonów w gonadach, są to przede wszystkim analogi gonadoliberyny (LHRH). Szczególnie nasilone zaburzenia gęstości mineralnej kości 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 lat). Podawanie inhibitorów aromatazy wymaga regularnej oceny mineralnej gęstości kości (BMD), a co za tym idzie — interwencji farmakologicznej w razie osteopenii czy osteoporozy [34, 35]. W trakcie leczenia analogami LHRH oraz inhibitorami aromatazy uzasadniona jest ciągła suplementacja wapnia i witaminy D₃, a w razie spadku wskaźników BMD — bisfosfonianów czy denosumabu w dawkach standardowych w profilaktyce złamań u chorych z osteoporozą. Szczególne znaczenie w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości mają bisfosfoniany stosowane jednak w dawkach ze wskazań onkologicznych [35]. Denosumab jest zarejestrowany w leczeniu osteoporozy wtórnej u mężczyzn leczonych terapią ablacyjną w przebiegu raka stercza.

Układowe zapalne choroby reumatyczne, takie jak reumatoidalne zapalenie stawów czy zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa prowadzą do wtórnej osteoporozy i znacznego podwyższenia ryzyka złamań [3, 4, 9, 36]. Wysokie ryzyko złamań powodowane jest tu także uszkodzeniem i zanikami mięśni, dysfunkcją stawów i zaburzeniami równowagi prowadzącymi do częstych upadków oraz działaniem niektórych leków [28]. Diagnostyka osteoporozy i ocena ryzyka złamań musi być indywidualizowana i dostosowana zarówno do obrazu choroby, jak i dających się rozpoznać czynników ryzyka złamań. Badanie DXA kręgow, a często i BKKU w przebiegu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa daje zafałszowane wyniki i nie powinno być

stosowane. W pomiarze DXA kości przedramion w reumatoidalnym zapaleniu stawów (jeśli jest możliwy do przeprowadzenia) ocenia się okołostawową osteoporozę miejscową. Obecność syndesmofitów w przebiegu innych spondyloartropatii zapalnych także uniemożliwia prawidłowy pomiar BMD w kręgach. Inne techniki obrazowo-pomiarowe, na przykład ilościowa tomografia komputerowa (QCT, *quantitative computed tomography*), mogą się tu okazać przydatne pod warunkiem ich walidacji (w przyszłości). Choroby, takie jak twardzina układowa, zapalenie wielomięśniowe czy toczeń, a także stosowane leczenie, mogą prowadzić do wzrostu ryzyka złamań. Zaleca się prawidłowe, efektywne leczenie choroby podstawowej, kinezyterapię, zastosowanie leków antyresorpcyjnych (jeśli istnieją wskazania) oraz eliminację modyfikowalnych czynników ryzyka złamań [3, 4, 28, 37].

Osteoporoza w przebiegu zakażenia HIV

Osteopenia i osteoporoza są powszechne wśród pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS, *acquired immunodeficiency syndrome*). Obserwowane zmniejszenie BMD i pogorszenie jakości tkanki kostnej przekładają się na istotny wzrost ryzyka złamań [38, 39]. Poza bezpośrednim niekorzystnym wpływem zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) na tkankę kostną, także leki antyretrowirusowe (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) powodują dalszy spadek BMD i wzrost ryzyka złamań. Uszkodzenie kości w przebiegu zakażenia HIV ma więc charakter kaskady, indukowanej bezpośrednim działaniem wirusa i amplifikowanej każdorazową zmianą schematu terapeutycznego, a zwłaszcza przerwami i powrotami do leczenia (problem złej adherencji).

Wyniki badań interwencyjnych wskazują na skuteczność bisfosfonianów (alendronianu i kwasu zoledronowego) w zwiększaniu masy kostnej u zakażonych HIV z wyjściowo małą masą kostną [40].

Ad 20.

Około 1% osób dorosłych otrzymuje z różnych wskazań glikokortykosteroidy (GKS), a większość chorych pozostaje bez prewencji złamań, bez leczenia osteoporozy.

Glikokortykosteroidy, zwłaszcza podawane ogólnoustrojowo przez okres dłuższy niż 3 miesiące, hamują proces kościotworzenia, wpływają negatywnie na bilans wapniowy, mogą powodować zaburzenia hormonalne, zwłaszcza hipogonadyzm i mogą powodować miopatię. Nie jest określona najmniejsza bezpieczna dawka GKS, a ryzyko złamań wzrasta wraz z dawką dzienną i czasem leczenia. U 30–60% leczonych rozwija się osteoporoza indukowana GKS (GIO), która pojawia się szybko, bo w pierwszych 3–6 miesiącach leczenia.

Po przerwaniu leczenia u części chorych, zwłaszcza młodszych, ryzyko złamań się zmniejsza. Ryzyko złamań nasila obecność innych czynników (starszy wiek, inne choroby, używki, upadki itd.). Należy podkreślić, że ryzyko złamań jest większe niż wskazują wskaźniki ubytku BMD. W algorytmie FRAX ujęto przewlekłe (> 3 miesięcy) leczenie GKS w dawce prednizonu (lub równoważnika) > 2,5 mg/dobę jako istotny czynnik ryzyka złamań.

Ocena ryzyka złamań jest wskazana u wszystkich otrzymujących GKS w podanych ilościach, z tym zastrzeżeniem, że FRAX służy do oceny ryzyka u osób 50-letnich lub starszych. Oszacowanie ryzyka złamań już w zakresie *średnim* u osoby przewlekłe stosującej GKS może być wskazaniem do farmakoterapii. U pacjentów z małym ryzykiem złamań i *T-score* powyżej $-1,5$ zaleca się rutynowy pomiar wzrostu co 3 miesiące, optymalnie: pomiar DXA BMD kręgów przed wdrożeniem GKS oraz po 6 i 12 miesiącach, zapewnienie dziennej podaży wapnia 1200–1400 mg (dieta + suplementacja), dziennej podaży witaminy D 800–2000 j.m. lub więcej celem utrzymania stężenia 25(OH)D w surowicy w zakresie optymalnym. Wskazane jest skuteczne leczenie choroby podstawowej i podawanie najmniejszych efektywnych dawek GKS w możliwie krótkim czasie.

Leczenie farmakologiczne osteoporozy powinno być wdrażane u wszystkich osób, u których wystąpiło złamanie niskoenergetyczne, bez względu na nieobecność czy obecność innych czynników ryzyka, z zastrzeżeniem, że u młodych kobiet z potencjałem rozrodczym taka decyzja powinna być ustalana indywidualnie z pacjentką. Także indywidualnie należy rozważyć włączenie leczenia u młodych kobiet z *Z-score* poniżej $-1,5$ i obecnością dodatkowych czynników (czynnika) ryzyka [niezależnie od BMD markery mogą identyfikować wysokie ryzyko złamań, małe BMI, wywiad rodzinny (osteoporoza), późne dojrzewanie, depresja, alkohol, anoreksja i inne].

Bezpieczeństwo leczenia osteoporozy wtórnej u dzieci bisfosfonianami pozostaje nadal nieokreślone i terapię taką należy uznać za ryzykowną, choć niekiedy stosowaną.

Rekomenduje się, by u wszystkich pacjentów po 50. roku życia otrzymujących GKS w dawce 5 mg/dobę lub większą w okresie przekraczającym 3 miesiące, z obecnością innych czynników ryzyka złamań wdrażać farmakoterapię prewencyjną (np. alendronian, ryzedronian, co jest zalecane, ale nie jest zgodne z zapisami rejestracyjnymi leków) wraz z rozpoczęciem leczenia GKS lub jak najszybciej po ich zastosowaniu. U osób starszych, powyżej 65. roku życia, otrzymujących dawkę większą niż 7,5 mg prednizonu dziennie zaleca się rutynowe podawanie bisfosfonianu prewencyjnie lub też, jeśli rozpoznano osteoporozę — leczniczo. Przeważa opinia, że prewencję farmakologiczną należy prowadzić tak długo jak długo trwa podawanie GKS, a leczenie tak długo jak długo występuje podwyższone ryzyko złamań [3, 4, 41]. W przypadku braku skuteczności leczenia alendronianem, ryzedronianem doustnie lub kwasem zoledronowym dożylnie u osób ze złamaniami należy rozważyć leczenie teryparatydem, podając go w dawce dziennej 20 μ g przez okres nie dłuższy niż 24 miesiące. Po leczeniu teryparatydem powinno się zastosować lek antyresorpcyjny (podanie leków w odwrotnej sekwencji

wywołuje efekt niekorzystny). W przypadku konieczności leczenia teryparatydem po podawaniu bisfosfonianu lub denosumabu lepiej zastosować leczenie skojarzone (*combo*), podając lek antyresorpcyjny i anabolizujący jednocześnie.

Miopatia i zwiększenie ryzyka upadków to dodatkowe, niezależne od stanu kości czynniki ryzyka złamań. W przebiegu przewlekłego leczenia GKS 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 wymienione rutynowe działania zmniejszające ryzyko złamań, szczególnie wskazana jest kinezyterapia i prewencja upadków. Niezbędnym minimum w prewencji i leczeniu GIO jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D. U osób otrzymujących farmakoterapię z powodu GIO należy prowadzić monitoring leczenia poprzez wykonanie pomiaru DXA, najlepiej w zakresie kręgosłupa (kość beleczkowa) przed wdrożeniem GKS lub wraz z rozpoczęciem terapii, a następnie po 6 i 12 miesiącach jej trwania i dalej w odstępach rocznych. Skuteczność leczenia bisfosfonianem można także potwierdzać, oznaczając markery kościotworzenia i resorpcji przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianem, a następnie już po 3 miesiącach terapii, wykazując różnice w stężeniach przekraczające najmniejszą znaczącą zmianę (według wskazań laboratorium). Leczenie teryparatydem można monitorować, mierząc stężenie propeptydu P1NP w surowicy.

Prostą metodą wykrywania klinicznie niemych złamań kręgosłupa jest pomiar wzrostu co 3 miesiące, co jednocześnie może dyscyplinować pacjentów, poprawiając *compliance* [3, 4].

U osób, które już wcześniej, niekiedy od wielu lat, otrzymują przewlekle GKS i u których nie prowadzono prewencji i/lub leczenia GIO, należy zastosować zasadę, że leczenie jest lepiej wdrożyć późno niż wcale [3, 4, 41].

Ad 21A i B.

Cukrzyca

U chorych na cukrzycę ryzyko złamań jest zwiększone. Szczególnie dotyczy to chorych na cukrzycę typu 1 (wzrost ok. 10-krotny), a w mniejszym zakresie (wzrost ok. 1,5 raza) chorych na cukrzycę typu 2 [42, 43]. Jest to wynikiem współistnienia czynników ryzyka swoistych (np. brak insuliny, zaawansowane produkty glikacji) i nieswoistych (np. otyłość) dla cukrzyki, a także częstszych upadków występujących u chorych z powikłaniami cukrzyki (miopatia, neuropatia, upośledzenie wzroku). Zatem chorzy ci, a szczególnie chorzy z typem 1 cukrzyki, powinni być diagnozowani w kierunku osteoporozy i odpowiednio leczeni.

Chory na cukrzycę typu 1 powinien mieć po 5 latach od chwili rozpoznania choroby wykonane badanie densytometryczne, które należy powtarzać w zależności od wyników co 2–5 lat.

Kalkulator FRAX nie nadaje się do oceny ryzyka złamania u młodych chorych na cukrzycę typu 1, może być bardziej przydatny u starszych chorych z typem 2 cukrzyki, ale nie jest to narzędzie, które zostało u takich chorych zweryfikowane.

U wszystkich chorych na cukrzycę konieczna jest suplementacja witaminy D zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

Uzasadnione jest wdrożenie leczenia przeciwlamaniowego u tych chorych na cukrzycę typu 1, u których wystąpiło złamanie osteoporotyczne, i tych, u których występuje obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) ($T\text{-score} \leq 2,5$).

Wydaje się, że rozsądne byłoby wdrożenie leczenia przeciwlamaniowego u tych chorych na cukrzycę typu 2, u których wystąpiło złamanie osteoporotyczne, którzy mają małą gęstość mineralną kości ($T\text{-score} \leq 2,5$), a także tych, u których występuje wysokie ryzyko złamania (ocenione na podstawie kumulacji czynników ryzyka). W grupie chorych na cukrzycę typu 2 BMD może pozostawać w zakresie normy lub jest nawet podwyższona

pomimo występowania niskoenergetycznych złamań. 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. U takich 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 bisfosfoniany nie są prawdopodobnie optymalnym leczeniem przeciwzłamaniowym u chorych na cukrzycę, szczególnie u tych z przewlekłą chorobą nerek i zwiększonym ryzykiem adynamicznej choroby kości. Lepszym lekiem wydaje się niekumulujący się denosumab. U chorych z adynamiczną chorobą kości w przyszłości zastosowanie znajdą być może przeciwciała przeciw sklerostynie [44, 45].

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

Ad 22.

Osteoporoza w endokrynopatiach

Choroby tarczycy

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, zwłaszcza u kobiet po menopauzie, może sprzyjać postępowi zaniku kostnego i zwiększać ryzyko złamań [45].

Pierwotna nadczynność przytarczyc

W przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc zawsze dochodzi do uszkodzenia układu szkieletowego i znacznego zwiększenia

ryzyka złamań, subkliniczna pierwotna nadczynność przytarczyc zaś stanowi jedną z najczęstszych wtórnych przyczyn zaniku kostnego [46].

Skuteczne leczenie operacyjne prowadzi do 10–12% przyrostu 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 na nie zgody opcję terapeutyczną stanowią bisfosfoniany. Jest to postępowanie wyłącznie objawowe — nie wpływa na sekrecję PTH i stężenie wapnia w surowicy [47].

Choroby kory nadnerczy

Nadczynność kory nadnerczy, zarówno pierwotna (zespół Cushinga), jak i wtórna (pochodzenia przysadkowego) (choroba Cushinga), zawsze przebiega z ciężką osteoporozą, analogiczną do osteoporozy posteroideowej (*patrz Ad. 20*), jednak przebieg osteoporozy w chorobie Cushinga i zespole Cushinga jest na ogół znacznie cięższy, co wynika z bardzo dużego stężenia endogenego kortyzolu, znacznie przewyższającego działanie farmakologicznych dawek GKS stosowanych w terapii. 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 [48–50].

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

Hipogonadyzm i opóźnione dojrzewanie płciowe [50–52]

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 znacznie niższa od populacyjnej.

Hipogonadyzm u kobiet i u mężczyzn przed 30. rokiem życia, 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 spadku BMD i wzrasta ryzyko złamań.

Ad 23.

Postępowanie u chorych z przewlekłą chorobą nerek

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 przewlekłą chorobą nerek 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 disorders*). Ponadto wykazano ostatnio, że FGF-23 (*fibroblast growth factor 23*), to jest fosfatonina wytwarzana przede wszystkim przez osteocyty i osteoblasty w kościach, uczestniczy oprócz nadmiernego wydzielania parathormonu (PTH) oraz niedoboru aktywnych metabolitów witaminy D w patogenezie CKD-MBD.

Postacie zaburzeń kostnych u chorych na przewlekłą chorobę nerek (PChN):

1. łagodna osteodystrofia nerkowa (prawidłowa mineralizacja i niewielkie przyspieszenie obrotu kostnego);
2. *osteitis fibrosa* (prawidłowa mineralizacja i zwiększony obrót kostny);
3. dynamiczna choroba kości (zmniejszony obrót kostny i komórkowości);
4. osteomalacja (nieprawidłowa mineralizacja i zmniejszony obrót kostny);
5. osteodystrofia mieszana (nieprawidłowa mineralizacja i zwiększony obrót kostny).

Ponadto u chorych na PChN mogą występować osteoporoza i osteopenia, osteomalacja, 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 wapnia i witaminy D (pod kontrolą parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej).

W razie podjęcia decyzji o leczeniu bisfosfonianami dawkę należy zredukować do połowy lub nawet do 1/3. Nie zaleca się podawania bisfosfonianów chorym z klirensiem kreatyniny poniżej 35 ml/min. Ponadto nie wiadomo, jak kumulacja bisfosfonianów może wpłynąć na ryzyko rozwoju dynamicznej choroby kości. Zdecydowanie lepszą opcją terapeutyczną wydaje się zastosowanie w tych przypadkach denosumabu. 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, takie jak na przykład parykalcitol. Stosowanie tych preparatów zmniejsza wydzielanie parathormonu u chorych z PChN i ryzyko złamań kości, nie wpływa natomiast (czego również oczekiwano) na zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych u tych chorych.

W zaawansowanych przypadkach PChN rozpoznanie osteoporozy bez biopsji kości jest obarczone dużym błędem, podobnie jak ocena ryzyka złamania. Dlatego też chorzy na PChN powinni być diagnozowani i leczeni wyłącznie w ośrodkach specjalistycznych [53].

Ad 24.

Niedobory pokarmowe są częstą przyczyną zarówno dysfunkcji mięśni, jak i negatywnych zmian jakościowych w tkance kostnej. Najgroźniejsze są niedobory pokarmowe pojawiające się w okresie młodości w czasie wzrostu kośćca i budowania szczytowej masy kostnej (np. młode anorektyczki, skrajne diety). Operacje bariatryczne mają charakter nieodwracalny i uzupełnienie niedoborów pokarmowych, którego staje się konieczne zazwyczaj po kilku latach po wykonaniu tych zabiegów, zwykle wymaga współpracy dietetyka, dodatkowej suplementacji witamin, soli wapnia, magnezu itd. [3, 4, 54] (*patrz także* zalecenie 18).

Ad 25.

Istotna jest rola specjalisty rehabilitacji w określeniu czynników ryzyka upadków oraz zaplanowanie i prowadzenie rehabilitacji, a także edukacji pacjenta.

Wraz z wiekiem dochodzi do zmian w obrębie wielu narządów i układów. Zmiany zwyrodnieniowe w obrębie stawów, zanik mięśni (sarkopenia), osteoporoza oraz zmiany inwolucyjne układu nerwowego i krążeniowo-oddechowego ograniczają możliwości funkcjonalne, w tym układu ruchu. Jednym z najbardziej zagrażających życiu człowieka jest zespół kruchości. Poważnym problem są upadki, których częstość wzrasta wraz z wiekiem, prowadząc do niepełnosprawności, niesamodzielności i przedwczesnej śmierci [20, 21].

Kompleksowa rehabilitacja ma na celu zapobieganie upadkom i złamaniom, a w przypadku ich wystąpienia leczenie skutków. Do

działań prewencyjnych należy zaliczyć promowanie codziennej aktywności ruchowej i edukacji pacjenta (świadomość czynników ryzyka upadku zewnętrznych i wewnętrznych) oraz ocena zaburzeń chodu i równowagi, częstości występowania upadków i ich konsekwencji.

W kompleksowym postępowaniu należy ocenić ryzyko upadku i kierować się oceną indywidualnych czynników ryzyka (eliminacja środowiskowych czynników ryzyka), odpowiednio dobrać intensywność aktywności ruchowej, zmodyfikować leczenie farmakologiczne. Ponadto ważne jest uświadomienie bezpiecznych zachowań w czynnościach dnia codziennego, właściwe żywienie oraz uzupełnienie niedoborów, szczególnie witaminy D.

Kompleksowa rehabilitacja polega na współpracy wielu członków zespołu rehabilitacyjnego: lekarza specjalisty rehabilitacji kierującego zespołem oraz fizjoterapeuty, psychologa, terapeuty zajęciowego, specjalisty żywienia, a w razie potrzeby innych specjalistów. Wszystkie działania są nakierowane na zmniejszenie czynników ryzyka upadku.

Do metod stosowanych przez fizjoterapeutów należą: kinezyterapia, której celem jest poprawa siły i współpracy mięśni poprzez ćwiczenia równoważne, koordynacyjne, gibkości, jak również ćwiczenia oddechowe, relaksacyjne, zwiększające zakres ruchów w obrębie stawów oraz fizykoterapia mająca za zadanie zmniejszenie bólu, poprawę ukrwienia i regulację napięć mięśniowych.

Do zadań terapeuty zajęciowego należy utrwalanie efektów uzyskanych podczas fizjoterapii w wykonywaniu czynności dnia codziennego (począwszy od samoobsługi, na uprawianiu sportu czy hobby skończywszy) i edukacja.

Osobom, które uległy upadkowi, szczególnie konieczna jest pomoc psychologa, podobnie jak tym z przewlekłym bólem czy obniżonym nastrojem i depresją.

Właściwe odżywianie i uzupełnianie niedoborów powinno być prowadzone przez specjalistę żywienia.

W rehabilitacji pacjentów dużą rolę odgrywa zaopatrzenie ortopedyczne w kule, laski, balkoniki, gorsety, stabilizatory, których zadaniem jest zmniejszenie bólu, stabilizacja i odciążenie.

Kompleksowa rehabilitacja zależy od czynników ryzyka upadków, wieku pacjenta i sprawności ogólnej, chorób współistniejących, obecności lub braku złamań. Lekarz specjalista rehabilitacji na podstawie wnikliwej analizy stanu pacjenta zleca zadania dla poszczególnych członków zespołu, koordynuje ich pracę i ocenia skuteczność [3, 4, 20, 21, 55].

W codziennej aktywności ruchowej zaleca się spacerować i ćwiczenia poprawiające: sprawność ogólną i siłę mięśni, gibkość, koordynację ruchów i równowagę ciała, zakres ruchów w stawach. Ćwiczenia muszą być wykonywane w bezpiecznych pozycjach, przy powolnym i ostrożnym ruchu. Osobom z osteoporozą nie

zaleca się ćwiczeń zgięcia i rotacji kręgosłupa, szczególnie szybkich i powtarzanych ruchów.

Czynności życia codziennego powinny być wykonywane według nowych, wyuczonych wzorców ruchowych eliminujących ruchy zgięcia i rotacji kręgosłupa.

PODSUMOWANIE

Zalecenia oraz komentarze ekspertów oparte na szerokim przeglądzie aktualnego piśmiennictwa i własnych doświadczeniach autorów zostały dostosowane do aktualnych zasad funkcjonowania służby zdrowia w Polsce z uwzględnieniem także ograniczeń w dostępie do świadczeń oraz leków refundowanych. Stanowią one aktualizację zaleceń z 2013 roku [3] i są kierowane głównie do lekarzy różnych specjalności zajmujących się leczeniem osteoporozy.

Conflict of interest: The guideline development process was conducted without financial support from any commercial organization, government and from any other sector.

PIŚMIENNICTWO

1. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. EU Review Panel of IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos. 2013; 8: 137, doi: [10.1007/s11657-013-0137-0](https://doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0), indexed in Pubmed: [24113838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113838/).
2. Marciniowska-Suchowierska E, Gluszek P, Badurski J, et al. Leczenie farmakologiczne osteoporozy w Polsce — dostępność, przyczyny braku jej wdrażania. Post Nauk Med. 2015; 12: 879–885.
3. Lorenc R, Gluszek P, Karczmarewicz E, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. Medycyna Praktyczna, wyd. specj. Reumatologia. 2013; 1.
4. Gluszek P, Lorenc R, 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, indexed in Pubmed: [24694725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24694725/).
5. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24(1): 23–57, doi: [10.1007/s00198-012-2074-y](https://doi.org/10.1007/s00198-012-2074-y), indexed in Pubmed: [23079689](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079689/).
6. Lems WF, Dreinhöfer KE, Bischoff-Ferrari H, et al. EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. Ann Rheum Dis. 2017; 76(5): 802–810, doi: [10.1136/annrheumdis-2016-210289](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210289), indexed in Pubmed: [28007756](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28007756/).
7. 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](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2), indexed in Pubmed: [25182228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25182228/).
8. 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](https://doi.org/10.1002/jbmr.2708), indexed in Pubmed: [26350171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26350171/).

9. Leszczynski P, Korkosz M, Pawlak-Bus K, et al. Diagnostyka i leczenie osteoporozy — zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne*. 2015; 1(1): 12–24.
10. McClung MR. Cancel the denosumab holiday. *Osteoporos Int*. 2016; 27(5): 1677–1682, doi: [10.1007/s00198-016-3553-3](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3553-3), indexed in Pubmed: [26932443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932443/).
11. 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](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2655-z), indexed in Pubmed: [24577348](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24577348/).
12. 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](https://doi.org/10.1002/jbmr.2531), indexed in Pubmed: [26390977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26390977/).
13. 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](https://doi.org/10.1007/s11657-016-0278-z).
14. Małdyk P, Górecki A, Czerwiński E. Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopediia Traumatologia Rehabilitacja*. 2012; 14(1 [6]): 95–101.
15. 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](https://doi.org/10.1007/s00198-015-3037-x), indexed in Pubmed: [25986381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25986381/).
16. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, et al. IFCC-IOF Working Group for Standardisation of Bone Marker Assays (WG-BMA). Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 2017; 467: 34–41, doi: [10.1016/j.cca.2016.06.036](https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.036), indexed in Pubmed: [27374301](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27374301/).
17. Obermayer-Pietsch B, Schwetz V. [Biochemical markers of bone metabolism and their importance]. *Z Rheumatol*. 2016; 75(5): 451–458, doi: [10.1007/s00393-016-0083-5](https://doi.org/10.1007/s00393-016-0083-5), indexed in Pubmed: [27146404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27146404/).
18. Vasikaran SD, Chubb SA. The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2016; 52(2): 222–225, doi: [10.1007/s12020-016-0900-2](https://doi.org/10.1007/s12020-016-0900-2), indexed in Pubmed: [26906711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26906711/).
19. 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](https://doi.org/10.1111/cen.13012), indexed in Pubmed: [26715263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715263/).
20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39(4): 412–423, doi: [10.1093/ageing/afq034](https://doi.org/10.1093/ageing/afq034), indexed in Pubmed: [20392703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20392703/).
21. 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, indexed in Pubmed: [11253156](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11253156/).
22. 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, indexed in Pubmed: [11844005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11844005/).
23. D'Amelio P, Isaia GC, D'Amelio P, et al. Male Osteoporosis in the Elderly. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 907689, doi: [10.1155/2015/907689](https://doi.org/10.1155/2015/907689), indexed in Pubmed: [26457082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457082/).
24. 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](https://doi.org/10.1210/jc.2011-3045), indexed in Pubmed: [22675062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675062/).
25. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR, et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4): 1335–1342, doi: [10.1210/jc.2014-4079](https://doi.org/10.1210/jc.2014-4079), indexed in Pubmed: [25607608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25607608/).
26. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012; 23(12): 2769–2774, doi: [10.1007/s00198-012-2093-8](https://doi.org/10.1007/s00198-012-2093-8), indexed in Pubmed: [22836278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836278/).
27. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9999): 1147–1155, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61120-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61120-5), indexed in Pubmed: [26144908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144908/).
28. 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](https://doi.org/10.1007/s00198-012-1958-1), indexed in Pubmed: [22434203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22434203/).
29. Marcinowska-Suchowierska E. Suplementacja wapnia i witaminy D w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u osób starszych. Korzyści i kontrowersje. In: Czerwiński E. ed. *Osteoporoza. Problem interdyscyplinarny*. PZWL, Warszawa 2015: 136–145.
30. Pludowski P, Misiorowski W, Konstanynowicz J, et al. Profilaktyka i leczenie niedoborów witaminy D — wybór właściwych rekomendacji. *Postępy Nauk Med*. 2016; 10: 738–746.
31. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.jsbmb.2017.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021), indexed in Pubmed: [28216084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216084/).
32. Marcinowska-Suchowierska E, Pludowski P. Vitamin D toxicity. *Postępy Nauk Med*. 2016; 10: 756–760.
33. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(13): 2918–2925, doi: [10.1200/JCO.2005.01.529](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529), indexed in Pubmed: [15860850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15860850/).
34. 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](https://doi.org/10.1186/bcr2768), indexed in Pubmed: [21172067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172067/).

35. Rathbone EJ, Brown JE, Marshall HC, et al. AZURE Investigators. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med*. 2011; 365(15): 1396–1405, doi: [10.1056/NEJMoa1105195](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105195), indexed in Pubmed: [21995387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21995387/).
36. 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](https://doi.org/10.1002/art.22117), indexed in Pubmed: [17009229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17009229/).
37. 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](https://doi.org/10.1530/EJE-10-0015), indexed in Pubmed: [20231368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20231368/).
38. Compston J. HIV infection and bone disease. *J Intern Med*. 2016; 280(4): 350–358, doi: [10.1111/joim.12520](https://doi.org/10.1111/joim.12520), indexed in Pubmed: [27272530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27272530/).
39. McGinty T, Mirmonsef P, Mallon PWG, et al. Does systemic inflammation and immune activation contribute to fracture risk in HIV? *Curr Opin HIV AIDS*. 2016; 11(3): 253–260, doi: [10.1097/COH.0000000000000275](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000275), indexed in Pubmed: [27008474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27008474/).
40. Rozenberg S, Lanoy E, Bentata M, et al. ANRS 120 Fosivir Study Group. Effect of alendronate on HIV-associated osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 96-week trial (ANRS 120). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28(9): 972–980, doi: [10.1089/AID.2011.0224](https://doi.org/10.1089/AID.2011.0224), indexed in Pubmed: [22353022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22353022/).
41. 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](https://doi.org/10.1007/s00198-012-1958-1), indexed in Pubmed: [22434203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22434203/).
42. 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](https://doi.org/10.1007/s00223-016-0175-x), indexed in Pubmed: [27444009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27444009/).
43. 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](https://doi.org/10.1093/aje/kwm106), indexed in Pubmed: [17575306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17575306/).
44. 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](https://doi.org/10.1007/s40520-014-0258-3), indexed in Pubmed: [25059454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25059454/).
45. 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](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.004), indexed in Pubmed: [24582100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582100/).
46. 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](https://doi.org/10.3961/jpmph.2014.47.1.36), indexed in Pubmed: [24570805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570805/).
47. Zanoocco 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](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.012), indexed in Pubmed: [28131138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131138/).
48. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab*. 2014; 32(2): 151–158, doi: [10.1007/s00774-013-0473-6](https://doi.org/10.1007/s00774-013-0473-6), indexed in Pubmed: [23700284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23700284/).
49. Tóth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 79(1): 1–11, doi: [10.1111/cen.12189](https://doi.org/10.1111/cen.12189), indexed in Pubmed: [23452135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23452135/).
50. 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](https://doi.org/10.1530/EJE-16-0289), indexed in Pubmed: [27412441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412441/).
51. Dutta D, Dharmshaktu P, Aggarwal A, et al. Severity and pattern of bone mineral loss in endocrine causes of osteoporosis as compared to age-related bone mineral loss. *J Postgrad Med*. 2016; 62(3): 162–169, doi: [10.4103/0022-3859.183170](https://doi.org/10.4103/0022-3859.183170), indexed in Pubmed: [27241810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27241810/).
52. Özbek MN, Demirbilek H, Baran RT, et al. Bone Mineral Density in Adolescent Girls with Hypogonadotropic and Hypergonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016; 8(2): 163–169, doi: [10.4274/jcrpe.2228](https://doi.org/10.4274/jcrpe.2228), indexed in Pubmed: [27087454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27087454/).
53. Ketteler M, Leonard MB, et al. KDIGO 2016. Clinical practice guideline. Update on diagnosis, evaluation, prevention and treatment of CKD-MBD. *Kidney Int*. ; 2016, doi: [10.1007/s00223-016-0175x...41-229-940-100](https://doi.org/10.1007/s00223-016-0175x...41-229-940-100).
54. Walicka M, Franek E, Marcinowska-Suchowierska E. Operacja bariatryczna — i co dalej? Trendy w Endokrynologii. 2015; 3(1): 11–16.
55. Camacho P, Petak S, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for The Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis — 2016. *Endocrine Practice*. 2016; 22 (Supplement 4): 1–42, doi: [10.4158/ep161435.gl](https://doi.org/10.4158/ep161435.gl).
56. Reginster JY. Antifracture efficacy of currently available therapies for postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2011; 71(1): 65–78, doi: [10.2165/11587570-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11587570-000000000-00000), indexed in Pubmed: [21175240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21175240/).