

# Obowiązujące wskazania do prewencji i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej – choroby miliona złamań

The current indications for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis – a million fractures disease

Ewa Sewerynek<sup>1,2</sup>, Michał Stuss<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Zaburzeń Endokrynych i Metabolizmu Kostnego Katedry Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Poradnia Endokrynologiczna i Leczenia Osteoporozy Regionalnego Ośrodka Menopauzy i Osteoporozy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM-CSW w Łodzi

## Streszczenie

Osteoporoza jest przewlekłą chorobą układu kostnego charakteryzującą się zmniejszeniem wytrzymałości tkanki kostnej, co z kolei prowadzi do zwiększenia ryzyka złamań. Obecnie na osteoporozę choruje ponad 30% kobiet po menopauzie. Choroba również wśród mężczyzn nie należy do rzadkości. Z uwagi na swój skąpoobjawowy przebieg złamanie niskoenergetyczne bywa często jej pierwszym symptomem. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez International Osteoporosis Foundation na osteoporozę choruje na świecie ponad 200 mln kobiet, w tym 20% w wieku 70 lat, 2/3 po 90. roku życia, a także 1/3 kobiet i jeden na pięciu mężczyzn po 50. roku życia doznają złamań w przebiegu osteoporozy. Kluczowe cele leczenia osteoporozy obejmują profilaktykę złamań niskoenergetycznych i ogólną poprawę jakości życia. Każdy pacjent z rozpoznaną osteoporozą wymaga, oprócz zapobiegania, zastosowania właściwego leczenia. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie aktualnych zasad postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w osteoporozie.

**Słowa kluczowe:** epidemiologia, rozpoznawanie, profilaktyka, leczenie

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 2: 45–55

## Wprowadzenie

Osteoporoza jest chorobą metaboliczną układu kostnego o cichym i podstępym przebiegu. Według wciąż obowiązujących densytometrycznych kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) osteoporozę definiuje się jako niską gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) wyrażoną parametrem *T-score*  $\leq -2,5$  odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*) w badaniu kręgosłupa (L2-L4 *Lunar* lub L1-L4 *Hologic*) lub szyjki kości udowej (*Neck*) lub *Total Hip* [1]. Przedstawiona powyżej definicja ma jednak istotne ograniczenia, ponieważ nie uwzględnia między innymi

przypadku wystąpienia złamania osteoporotycznego u pacjentów z prawidłowym BMD. Nie należy także zapominać, że 75% złamań osteoporotycznych towarzyszy pacjentom z densytometrycznymi cechami osteopenii. W 2001 roku *National Institute of Health* (NIH) *Consensus Development Panel* zaprezentował nową definicję, zgodnie z którą osteoporoza jest uogólnioną chorobą układu kostnego, wiążącą się ze spadkiem wytrzymałości kości, co wpływa na zwiększenie ryzyka złamań [2]. Na wytrzymałość kości ma wpływ zarówno BMD, jak i jakość tkanki kostnej. Wykazano, że u kobiet za ponad 50-procentowy spadek masy kostnej odpowiedzialna jest menopauza. Nie powinien zatem dziwić fakt, że obser-

Adres do korespondencji: Michał Stuss, Zakład Zaburzeń Endokrynych i Metabolizmu Kostnego, Katedra Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, tel./faks: 42 63 93 127, e-mail: mstuss@wp.pl

wowana dynamika utraty BMD jest największa w ciągu pierwszych kilku lat po wygaśnięciu czynności jajników i wynosi około 3% rocznie, a w szczególnej populacji, którą określa się jako „fast bone losers” nawet do 7%. Obecnie na osteoporozę choruje ponad 30% kobiet po menopauzie. Choroba również wśród mężczyzn nie należy do rzadkości [3]. Z uwagi na swój skąpoobjawowy przebieg, złamanie niskoenergetyczne bywa często jej pierwszym symptomem. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez *International Osteoporosis Foundation* na osteoporozę choruje obecnie na ponad 200 mln kobiet, w tym 20% w wieku 70 lat, 2/3 po 90. roku życia, a także 1/3 kobiet i jeden na pięciu mężczyzn po 50. roku życia doznają złamań w przebiegu osteoporozы [4–7]. W Europie w 2010 roku na osteoporozę chorowało 22 mln kobiet i 5,5 mln mężczyzn [8].

## Złamania osteoporotyczne

Jak wynika z danych epidemiologicznych życiowe ryzyko złamania osteoporotycznego oszacowano na 22,4% i 46,4% odpowiednio dla mężczyzn oraz kobiet [2]. W ciągu roku w USA dochodzi do 1,5 mln złamań w przebiegu osteoporozы, w tym, najwięcej, bo aż 750 tys. to złamania kręgow, zaś 250 tys. to złamania dalszej nasady kości promieniowej oraz tyle samo złamań biodra. Warto pamiętać o tym, że powyższa całkowita liczba złamań w ciągu roku jest większa niż łączna liczba udarów, zawałów oraz zdiagnozowanych przypadków raka sutka u kobiet, a ponadto złamanie osteoporotyczne są trzecią przyczyną śmiertelności, po nowotworach i chorobach układu sercowo-naczyniowego [9]. W 2010 roku w Europie wystąpiło 3,5 mln nowych złamań, w tym: 610 tys. złamań bliższego końca kości udowej (BKKU), 520 tys. kręgow, 560 tys. dalszego odcinka kości promieniowej oraz 1800 tys. innych [8]. Obecnie liczbę złamań BKKU w Polsce szacuje się na około 300 na 100 tys. kobiet i mężczyzn po 50. roku życia [10]. Zgodnie z innymi danymi w Polsce dochodzi do 30 tys. takich zdarzeń w ciągu roku. Powyżej 80. roku życia ryzyko powstania tego typu złamania wzrasta i wynosi 9,2% u kobiet oraz 4,9% u mężczyzn [11]. Dane prognostyczne są jeszcze bardziej niepokojące, ponieważ liczba złamań BKKU rośnie w postępie geometrycznym. W 1950 roku stwierdzono 1,66 mln złamań BKKU i przypuszcza się, że w 2050 roku dojdzie do 6,26 mln złamań, najwięcej w krajach Azji Południowo-Wschodniej, Afryki oraz Ameryki Łacińskiej [12].

Efektom złamań jest często długotrwałe unieruchomienie, co może skutkować wystąpieniem licznych powikłań, między innymi: pogorszeniem funkcji narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej, w szczególności upośledzeniem wentylacji i perfuzji płuc, oraz nasileniem niewydolności układu krążenia. W badaniu przepro-

wadzonym w Szwajcarii [13] wykazano, że całkowita liczba dni spędzonych w łóżku przez pacjentów (kobiet i mężczyzn) w ciągu roku z powodu osteoporozы była wyższa, niż w przypadku osób po udarach mózgu, zawałach serca oraz z rozpoznany rakiem piersi [13]. Za najgroźniejsze uznaje się złamanie BKKU. Udowodniono, że wśród kobiet, które doznały złamania BKKU aż 20% umiera w ciągu pierwszych 12 miesięcy, pozostałe 40% wymaga pomocy przy poruszaniu się, 30% jest unieruchomiona i aż 80% wymaga pomocy innych osób przy wykonywaniu codziennych czynności [14]. Śmiertelność po złamaniu BKKU u mężczyzn jest większa niż w populacji kobiet i wynosi około 30% w ciągu roku. Koszty leczenia osteoporozы są współmierne do rozmiaru problemu. Analiza ekonomiczna wykazała, że w 2000 roku leczenie złamań niskoenergetycznych kosztowało kraje Europy 21 mld euro i kwota ta będzie systematycznie rosła, aby w 2050 roku przekroczyć sumę 50 mld euro [15].

## Czynniki ryzyka osteoporozы

Kluczowym celem w terapii osteoporozы jest zapobieganie złamaniom. Jak już wcześniej wspomniano, złamanie bywają bardzo często pierwszym objawem osteoporozы, dlatego duże znaczenie ma wczesna identyfikacja związanych z nimi czynników ryzyka (tab. 1) [16].

Jeszcze 10–15 lat temu densytometria była metodą pozwalającą rozpoznać lub wykluczyć osteoporozę. Obecnie służy również jako ważne badanie diagnostyczne, ale niskie BMD to zaledwie jedno z kryteriów decydujących o włączeniu leczenia [15]. W trakcie diagnostyki nie wolno zapomnieć o chorobach i czynnikach prowadzących do osteoporozы wtórnej (tab. 1) [16].

Duży nacisk kładzie się na stworzenie uniwersalnego narzędzia umożliwiającego wiarygodną ocenę ryzyka złamań osteoporotycznych. Jednym z najczęściej stosowanych w Polsce kalkulatorów jest FRAX®. W oparciu o niektóre z podanych wcześniej czynników ryzyka złamań osteoporotycznych, wartość wskaźnika masy ciała (BMI, *Body Mass Index*) i/lub BMD, FRAX® oblicza 10-letnie bezwzględne ryzyko złamań osteoporotycznych (10-BRZ). Od 4 lat na stronie internetowej jest dostępna wersja kalkulatora FRAX® dostosowana do polskiej populacji. Zgodnie z aktualnymi polskimi zaleceniami postępowania diagnostyczno-leczniczego w osteoporozie proponowany jest podział pacjentów na 3 grupy w zależności od zakresu 10-BRZ: mały (< 5%), średni (5–10%) oraz duży (> 10%) [16]. W przypadku pacjentów z małym i średnim 10-BRZ można ograniczyć się jedynie do monitorowania i profilaktyki. Jednakże u pacjentów ze stwierdzonym dużym 10-BRZ, obliczonym na podstawie wieku i wartości BMD, a także u pacjentów ze złamaniem niskoenergetycznym, ze średnim ryzykiem złamań, wyliczonym w oparciu o wiek i BMD, ale poddawanych

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka wystąpienia osteoporozy oraz przyczyny osteoporozy wtórnej

Czynniki ryzyka osteoporozy	Osteoporoza wtórna
1. Zaawansowany wiek: kobiety > 65 lat, mężczyźni > 70 lat	1. Choroby gastroenterologiczne, między innymi: choroba trzewna glutenowa i zespoły złego wchłaniania, pierwotna marskość wątroby, stany niedożywienia i po rozległych resekcjach
2. Przebyte złamanie niskoenergetyczne (podczas upadku z wysokości własnego ciała lub przy niewielkim urazie)	2. Przewlekłe choroby nerek
3. Wartość wskaźnika masy ciała (BMI < 18 kg/m <sup>2</sup> )	3. Endokrynopatie, między innymi: pierwotny lub wtórny brak miesiączki, w tym: przedwczesna menopauza, hipogonadyzm, pierwotna nadczynność przytarczyc, nadczynność tarczycy, nadczynność kory nadnerczy
4. Przebyte złamanie osteoporotyczne BKKU u rodziców	4. Jadłowstręt psychiczny
5. Palenie tytoniu	5. Cukrzyca
6. Nadużywanie alkoholu (> 30 g/d.)	6. Wady wrodzone, choroby i urazy prowadzące do zaburzeń czynności układu ruchu
7. Ogólnoustrojowe leczenie GSK, obecnie lub w przeszłości (≥ 5 mg/d. prednizonu lub równoważna dawka innego GKS przez > 3 mies.)	7. Unieruchomienie z innych powodów
8. Leczenie przeciwdrgawkowe	8. Kolagenozy, między innymi: reumatoidalne i łuszczykowe zapalenie stawów, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, toczeń rumieniowaty układowy, twardzina układowa
9. Reumatoidalne zapalenie stawów	9. Swoiste i nieswoiste zapalenia kości i stawów
10. Przedwczesna menopauza naturalna (< 45. rż.), chirurgiczna lub farmakologiczna	10. Zaawansowana choroba zwyrodnieniowa stawów obwodowych i kręgosłupa
11. Częste upadki	11. Choroba Parkinsona
12. Zespół złego wchłaniania	12. Stwardnienie rozsiane
13. Nasilony metabolizm kostny	13. Choroba Alzheimera
14. Długotrwałe unieruchomienie	14. Choroby nowotworowe
15. Przewlekła niewydolność nerek	
16. Przeszczepienie narządu	
17. Niedobór estrogenów	
18. Podaż wapnia < 500 mg/d.	
19. Niedobór witaminy D	

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała; BKKU – bliższy koniec kości udowej; GSK – glikokortykosteroidy

leczeniu ablacyjnym (kastracji farmakologicznej, chirurgicznej, stosujących leki antyandrogenowe) ze względu na raka prostaty powinno się wdrożyć postępowanie skojarzone: farmakoterapię, leczenie złamań, rehabilitację oraz dodatkowo zaopatrzenie ortopedyczne.

## Profilaktyka i leczenie

### Zapotrzebowanie na wapń, witaminę D i magnez

Wdrożenie zasad zdrowego stylu życia ma kluczowe znaczenie zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu osteoporozy. Istotna jest odpowiednia dieta, regularna aktywność fizyczna oraz ograniczenie lub wyeliminowanie używek. Zalecane jest aby codzienna dieta zapewniała odpowiednie ilości potasu (> 3500 mg/dobę), białka (1,2 g/kg mc./dobę), magnezu (> 300 mg/dobę) oraz wapnia (ok. 1000 mg/dobę) [16]. Zalecana dobowo podaż wapnia dla kobiet w wieku około- i pomenopau-

zalnym oraz osób w podeszłym wieku może się wahać w granicach 1200–1500 mg/dobę, w zależności od wdrożonych zaleceń (WHO, NIH, Instytut Żywności i Żywienia). W ciele człowieka zgromadzony jest około 1 kg wapnia. Oprócz roli podporowej, czyli mineralizacji kości i zębów, pełni on także liczne funkcje metaboliczne, warunkując między innymi: sprawne przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowe, prawidłowe funkcjonowanie mięśni, układu nerwowego, procesów krzepnięcia krwi oraz licznych enzymów. Organizm dorosłego człowieka zawiera 20–35 g magnezu z czego ponad połowa jest magazynowana w układzie kostnym. Rola magnezu w regulacji metabolizmu tkanki kostnej jest często pomijana i bagatelizowana. Wykazano, że niedobór magnezu powoduje spadek stężeń aktywnej postaci witaminy D (kalcytriolu) i parathormonu (PTH) oraz wystąpienie oporności tkanek docelowych na powyższe hormony, co może spowodować zwiększenie aktywności osteoklastów i zmniejszenie osteoblastów, wzrost resorpcji kości i spadek kościotworzenia, a w konsekwencji obniżenie BMD.

Orchard i wsp. [17] wykazali związek pomiędzy niskim stężeniem magnezu i niskim BMD biodra oraz całego ciała (*Total Body*). W metaanalizie 12 badań klinicznych wykazano dodatnią korelację pomiędzy podażą magnezu i BMD całego biodra (*Total Hip*) oraz szyjki kości udowej [18]. Z kolei w innej metaanalizie [19] zespół badaczy zaobserwował, że pacjentki z osteoporozą pomenopauzalną mają istotnie niższe stężenie magnezu w surowicy niż zdrowa populacja kontrolna [19].

Z najnowszych badań wynika, że prawie 70% Amerykanów spożywa zbyt mało magnezu, a prawie 20% mniej niż połowę zalecanej wartości [20]. Statystyczny Polak spożywa dziennie niecałe 300 mg magnezu, przy czym kobiety mniej (około 250 mg/dobę) niż mężczyźni (około 350 mg/dobę), podczas gdy zalecana podaż tego minerału u mężczyzn powinna wynosić 420 mg/dobę, a u kobiet 320 mg/dobę [21]. Do składników diety obfitujących w magnez należą kakao i zawierające je produkty, fasola, groch, orzechy, płatki zbożowe, płatki kukurydziane, kasza gryczana i produkty zbożowe z mąki pełnoziarnistej [22]. W tradycyjnej polskiej diecie głównym źródłem magnezu są: ziemniaki, mleko i jego przetwory oraz produkty zbożowe [23].

Zapewnienie organizmowi odpowiedniej dawki witaminy D obniża ryzyko wystąpienia złamań oraz wywiera korzystny wpływ na układ nerwowo-mięśniowy, poprawiając koordynację i zapobiegając upadkom [16]. Omawiane efekty zostały dobrze udokumentowane i wielokrotnie udowodniono istnienie ujemnego związku pomiędzy ryzykiem upadków oraz/lub związanych z nimi złamań i zalecaną podażą witaminy D, często w połączeniu z solami wapnia. W jednym z badań metaanalizą objęto 45,8 tys. pacjentów, z których większość stanowiły kobiety w podeszłym wieku. Wykazano redukcję ryzyka upadków, mającą związek z suplementacją witaminy D, ale wyniki były najbardziej korzystne w przypadku stosowania łącznej suplementacji witaminy D i wapnia [24]. Inna metaanaliza, w której ocenie poddano populację prawie 70 tys. chorych o średnim wieku 69,9 roku, wykazała istotny związek pomiędzy suplementacją wapnia i witaminy D oraz redukcją ryzyka złamań, a na otrzymany wynik nie miały wpływu wiek oraz płeć. Wspomnianego efektu nie wykazano dla dawek witaminy D w ilości 400–800 IU/dobę, dopiero dawki większe niż 800 IU/dobę znacząco wpływały na obniżenie ryzyka złamań [25].

Ze względu na swoje pleiotropowe właściwości, witamina D jest aktualnie przedmiotem intensywnych badań. Jej adekwatna podaż odpowiada za utrzymanie prawidłowego metabolizmu kostnego oraz zachowanie równowagi wapniowo-fosforanowej. Uważa się, że jej zbyt niskie stężenie lub zbyt mała podaż mogą mieć wpływ na patogenezę wielu schorzeń, w tym: układów krążenia i oddechowego (np. astmy), różnych nowotworów (np. jelita grubego, sutka oraz gruczołu krokowego), chorób

psychicznych (np. depresji, schizofrenii), stanów infekcyjnych (np. infekcji górnych dróg oddechowych i gruźlicy), chorób o podłożu autoimmunologicznym (m. in. cukrzycy typu 1, stwardnienia rozsianego, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego-Crohna, toczenia rumieniowatego układowego) oraz sarkopenii, osteomalacji (krzywicy u dzieci) i osteoporozy [26].

Witamina D może być przyjmowana z pożywieniem oraz syntezowana w skórze pod wpływem promieniowania UVB, jednakże w strefie klimatów umiarkowanych kluczową rolę w uzupełnianiu jej niedoborów pełni droga pokarmowa. Warto pamiętać, że wydajność syntezy skórnej zmniejsza się wraz z wiekiem. Wykazano, że u ludzi w podeszłym wieku (> 70. rż.) synteza skórna witaminy D ulega 4-krotnemu zmniejszeniu przy porównywalnej ekspozycji na promienie słoneczne w porównaniu z populacją osób młodszych. Synteza skórna witaminy D obniża się odwrotnie proporcjonalnie do wieku pacjentów (> 59 lat) i koloru ich skóry. Zaobserwowano także, że osoby rasy białej w wieku produkcyjnym (29–51 lat) syntetyzują w miesiącach letnich zaledwie 600 IU witaminy D3/dobę, a uzupełnienie niedoboru może nie być możliwe nawet po 3-tygodniowej regularnej ekspozycji na promienie słoneczne [27].

Od kilku lat problem niedoboru witaminy D jest powszechnie nagłaśniany w mediach, jednakże nie znajduje to odzwierciedlenia w skuteczności walki z tym zjawiskiem. Jak udowadniają wyniki badań, niedobór witaminy D stwierdza się u 28–100% zdrowych Europejczyków oraz u znacznie większego odsetka osób chorych [28, 29]. Bruyere i wsp. po przebadaniu 8500 europejskich kobiet uzyskali średnie stężenie 25(OH)D (stabilnego metabolitu witaminy D służącego jej ocenie) 24,4 ng/ml, które różniło się istotnie między poszczególnymi krajami, nawet tymi, które na pierwszy rzut oka są pod wieloma względami podobne, na przykład Hiszpanią i Francją [28]. W przebadanej przez autorów niniejszej pracy populacji młodych kobiet z Łodzi i okolic, budujących szczytową masę kostną (20–30 lat) średnie stężenie witaminy D wyniosło zaledwie 16,55 ng/ml [30].

Jak już wcześniej wspomniano, na niedobór witaminy D może mieć wpływ nie tylko nieadekwatna synteza skórna, ale również dieta uboga w witaminę D, która często zawiera zbyt małe ilości wapnia. Jak wynika z badania EPOLOS (*European Polish Osteoporosis Study*) aż 65,7% Polek spożywa poniżej 1000 mg wapnia dziennie [31]. W badaniu przekrojowym na populacji około 500 pacjentek z osteoporozą lub leczonych z powodu zaburzeń endokrynnych wykazano, iż z pokarmem dostarczane jest jedynie 700 mg wapnia dziennie i tylko około 200 IU witaminy D/dobę [32].

Zgodnie z obecnymi zaleceniami [16, 33] wszyscy dorośli pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat bez stwierdzonego niedoboru, powinni otrzymywać witaminę D w dawce

**Tabela 2.** Zalecane dawki suplementacyjne witaminy D dla zdrowej populacji w zależności od wieku [33]

Pora roku		Synteza skórna		Zalecane dawki	
		X-III	IV-IX	IX-IV	IV-IX
Dorośli	Do 65. rż.	-	+	800-2000 IU/d.	-
	Po 65. rż.	-	-	800-2000 IU/d.	
Dzieci i młodzież	1-18 lat	-	+	600-1000 IU/d.	-
Noworodki i niemowlęta (0-12 mies.)	0-6 mies.	-	-	400 IU/d. – karmione piersią, karmione mlekiem modyfikowanym (łącznie dawka)	
	6-12 mies.	-	-	400-600 IU/d. z uwzględnieniem podaży w diecie	
Ciąża (od II trymestru) i laktacja		-	+	1500-2000 IU/d.	-

800–2000 IU/dobę, przez cały rok (tab. 2). Osoby dorosłe < 65. roku życia mogą przyjmować wyżej wymienioną dawkę w sezonie jesienno-zimowym, czyli od września do kwietnia. W przypadku ludzi młodych (1.–18. r.ż.) zalecane dawki witaminy wynoszą 600–1000 IU/dobę. Niemowlętom i noworodkom (0–6 miesięcy) powinno się podawać 400 IU witaminy D dziennie, jednakże należy brać pod uwagę witaminę D przyjmowaną z mlekiem modyfikowanym i/lub poprzez karmienie piersią. Dawkę 400–600 IU/dobę starszym niemowlętom (6–12 miesięcy) powinny zapewniać łącznie pokarm oraz suplementy.

Nie wolno zapomnieć o suplementacji witaminą D kobiet w ciąży lub karmiących, które od II trymestru powinny przyjmować 1500–2000 IU/dobę. Trzeba mieć także na uwadze, że zapotrzebowanie na tę witaminę rośnie proporcjonalnie do wartości wskaźnika BMI i jest wyższe u ludzi z ciemnym kolorem skóry, którym oraz osobom pracującym w godzinach nocnych zaleca się podać witaminy D w dawce 1000–2000 IU/dobę przez cały rok. Z kolei dorośli z nadmierną masą ciała, zwłaszcza w podeszłym wieku, powinni przyjmować dawkę 1600–4000 IU/dobę, a osoby nieletnie z otyłością mniejsze dawki 1200–2000 IU/dobę.

Odrębnego podejścia wymaga wyrównywanie niedoboru witaminy D. Prawidłowe i zalecane stężenie witaminy D w surowicy wynosi 30–50 ng/ml. Dawka terapeutyczna tej witaminy w sytuacji ciężkiego niedoboru (< 10 ng/ml) może wynieść nawet 50 tys. IU/tydzień, natomiast przy umiarkowanych (10–20 ng/ml) i lekkich (20–30 ng/ml) niedoborach można ją ograniczyć do 2000–3000 IU/dobę. Dawki lecznicze zaleca się podawać do chwili uzyskania optymalnego (prawidłowego) stężenia 25(OH)D, co trwa z reguły około 3 miesięcy, a następnie proponowane jest obniżenie dawki do podtrzymującej.

### Leki antyresorpcyjne i proanaboliczne

W leczeniu farmakologicznym osteoporozy wyróżnia się dwie grupy leków: antyresorpcyjne oraz proanaboliczne. Mechanizm działania pierwszej z nich opiera się

głównie na inhibicji aktywności osteoklastów: komórek kościogubnych, z kolei leki grupy drugiej mają za zadanie nasilać działanie komórek kościotwórczych.

### Hormonalna terapia zastępcza

W związku ze starzeniem się społeczeństwa 1/3 długości życia kobiet przypada na okres po menopauzie. Do tkanek estrogenozależnych należą również kości. Fuller Albright jako pierwszy wykazał istotny udział estrogenów w regulacji utrzymania stężenia wapnia i metabolizmu kości [34]. Rozpoczęło to ciąg badań, które przyczyniły się do podawania estrogenów w celu hamowania resorpcji kości. Mechanizm działania estrogenów polega na hamowaniu poszczególnych etapów osteoklastogenezy.

Już w pierwszych latach po utracie miesiączki brak ochronnego wpływu estrogenów powoduje nasilenie resorpcji kości co przekłada się na zwiększenie ryzyka złamań. W ostatnich latach poglądy na temat stosowania estrogenowej lub estrogenowo-gestagennej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) stały się bardzo kontrowersyjne [35]. Oczekiwania co do ochronnego udziału HTZ na układ krążenia były przesłanką do dużych badań populacyjnych.

Badanie HERS (*The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), z udziałem około 2800 kobiet w różnym czasie od przebytej menopauzy, dostarczyło cennych danych wskazujących na ryzyko związane ze stosowaniem HTZ [36]. Należy jednak podkreślić, że badana grupa była niejednorodna, wśród uczestniczek występowały nadmierna masa ciała i przebyte łagodne zmiany w piersiach, część była czynnymi palaczkami, a ponadto do analizy włączono także kobiety, u których od menopauzy upłynęło ponad 10 lat. W badaniu HERS wykazano wzrost ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych, a które było większe w pierwszym roku leczenia, przy stosowaniu wyższych dawek estrogenów i łącznej terapii estrogenowo-gestagennej.

Obawy dotyczące niekorzystnego działania HTZ zwiększyły się po ogłoszeniu wyników badania *Women Health Initiative* (WHI) [37], którego ramie estrogenowo-

-gestagenne przerwano przed czasem z powodu większej liczby incydentów kardiologicznych. Dodatkowych argumentów przeciw HTZ dostarczyły wyniki badań, w których stwierdzono wzrost ryzyka zachorowania na raki piersi, jajników i pęcherzyka żółciowego u kobiet stosujących estrogenowo-gestageną terapię zastępczą przez okres powyżej 5 lat.

Jednakże, niewątpliwą korzyść powyższych badań stanowiło wykazanie zmniejszenia ryzyka złamań osteoporotycznych [38–41]. Pomimo tego efektu HTZ nie jest obecnie leczeniem z wyboru osteoporozy pomenopauzalnej. Wynika to z dostępności innych grup leków wykazujących skuteczność przeciwłamaniową o dobrym profilu bezpieczeństwa. Jedynie HTZ może być stosowana w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek z objawami wypadowymi. Można rozpatrywać przyjęcie HTZ jako I linię w profilaktyce i leczeniu złamań u kobiet poniżej 60. roku życia, zwłaszcza z wczesną i przedwczesną menopauzą. Wdrażanie leczenia HTZ po 60. roku życia nie jest rekomendowane [42, 43].

Obecnie trwają badania dotyczące stosowania małych lub ultra małych dawek estrogenów, które powodują mniej działań niepożądanych. Przykładem jest badanie HOPE (The Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen study), będące dużym, randomizowanym badaniem klinicznym, w którym wykazano, iż stosowanie skoniugowanych estrogenów końskich (CEE, *conjugated equine estrogens*) (0,45 i 0,3 mg/dobę), z lub bez octanu medroksyprogesteronu (MPA, *medroxyprogesterone acetate*) (1,5 mg/dobę), chroniło przed ubytkiem masy kostnej w kręgosłupie i szyjce kości udowej oraz redukowało obrót kostny u kobiet po menopauzie [44].

### Selektywne modulatory receptorów estrogenowych

Długotrwałe stosowanie estrogenów wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka piersi. Selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) nie posiadają struktury estrogennej lecz działają jako agoniści lub antagoniści receptorów estrogenowych w zależności od tkanki docelowej [45].

Pierwszy SERM – tamoksyfen stosowany jest od przeszło 30 lat w leczeniu i w prewencji raka piersi w grupie kobiet wysokiego ryzyka [44]. Raloksyfen to pierwszy SERM stosowany u kobiet w leczeniu i profilaktyce osteoporozy pomenopauzalnej w Europie i USA. Wykazano spadek stężeń markerów obrotu kostnego i wzrost BMD, przekładający się na 30–50% redukcję ryzyka złamań kręgowych, lecz brak efektu na złamania pozakręgowo, w tym złamania BKKU. Działanie obu związków przeciw złamaniom było porównywalne [46].

Warunkiem stosowania SERM jest brak objawów wypadowych, dlatego można go włączyć do terapii kilka lat

**Tabela 3.** Skuteczność przeciwłamaniowa leków stosowanych w leczeniu osteoporozy w zależności od lokalizacji złamań osteoporotycznych

Terapia	Kręgosłup	Szyjka	Pozakręgowo
Estrogeny	+	+	+
Alenderonian	+	+	+
Risedronian	+	+	+
Ibandronian	+		
Zoledronian	+	+	+
Kalcytonina	+		
Raloksyfen	+		
Ranelinan strontu*	+	+	+
Teryparatyd*	+	+	+
Denosumab	+	+	+

\*Mechanizm inny niż antyresorpcyjny

po utracie miesiączki. U młodszych kobiet próbowano podawać nowe preparaty z grupy SERM (np. bazedoksyfen) z estrogenami w celu eliminacji objawów klimakterium, prewencji ubytku masy kostnej, spadku stężeń estrogenów oraz w celu unikania podawania progestagenów. Kombinację estrogenów z preparatami z grupy SERM określono jako swoiste tkankowo kompleksy estrogenowe (TSEC, *tissue-selective estrogen complex*) [44]. Są one lepiej tolerowane i bezpieczniejsze od klasycznej HTZ [47, 48].

### Bisfosfoniary

Bisfosfoniary (BPS) należą do najczęściej stosowanych leków I linii w terapii osteoporozy. Pod względem biochemicznym i chemicznym są to syntetyczne analogi pirofosforanów o działaniu silnie antyresorpcyjnym [49]. Efekt terapeutyczny osiągają na drodze bezpośredniej: hamując aktywność i indukując apoptozę osteoklastów oraz pośrednio, modulując działanie osteoblastów [50]. Poza pierwotnymi oraz niektórymi wtórnymi postaciami osteoporozy, BPS są wykorzystywane w terapii wielu innych chorób: szpiczaka mnogiego, przerzutów nowotworów do kości, choroby Pageta oraz hiperkalcemii. Wykazano, iż BPS zmniejszają ryzyko wystąpienia złamań kręgów i złamań pozakręgowych, w tym BKKU [51]. Mimo że są stosowane w leczeniu osteoporozy od 1995 roku wciąż są lekami I linii, a w czasie przeszło 20 lat stosowania ich rozwój wiąże się z coraz rzadszymi schematami podawania. W postaci doustnej są dostępne do podawania codziennego, co tydzień lub co miesiąc. W postaci dożylnnej można je podawać co 3 miesiące (ibandronian) i raz w roku (zoledronian) (tab. 3 i 4).

Trzeba podkreślić, że rozpoczęcie terapii osteoporozy BPS powinno się poprzedzać, a następnie uzupełniać ade-

**Tabela 4.** Wskazania rejestracyjne leków stosowanych w leczeniu osteoporozy (OP)

Terapia	OP pomenopauzalna	OP męska	OP posteroïdowa
Alendronian*/**	TAK	TAK	TAK
Risedronian*/**	TAK	TAK	TAK
Zoledronian i.v. 1 ×/12 mies.	TAK	TAK	TAK
Teryparatyd*	TAK	TAK	TAK
Denosumab s.c. 1 ×/6 mies.	TAK	TAK	
Ranelinian strontu	TAK	TAK	
Raloksyfen	TAK		
Ibandronian ***/***	TAK		
Kalcytonina*	TAK		

\*Codziennie; \*\*1 ×/tydzień; \*\*\*1 ×/miesiąc; \*\*\*\*i.v. co 3 mies., i.v. (intravenous) – dożylnie; s.c. (subcutaneous) – podskórnice

kwatną do zaleceń suplementacją wapnia, witaminy D, a także, jak sugerują zaprezentowane powyżej wyniki badań, również magnezu. Celem takiego postępowania jest odpowiednia mineralizacja nowo utworzonej tkanki kostnej oraz zapobieganie wtórnej niedoczynności przytarczyc. Zdecydowana większość obecnie stosowanych leków została przebadana na populacjach stosujących wspomnianą suplementację wapnia z witaminą D [52, 53], a zatem można przypuszczać, że bez wspomnianej suplementacji ich wykazana skuteczność byłaby dużo mniejsza. Jednakże pośrednie dowody, w postaci zmian stężeń markerów kostnych, mogą świadczyć o korzyściach płynących ze skojarzonej terapii BPS oraz preparatami wapnia i witaminy D [52, 54]. Koster i wsp. [55] wykazali, że u kobiet po menopauzie z osteopenią oraz niedoborem witaminy D przyrost BMD po zastosowaniu etidronianu jest mniejszy.

Problem nieadekwatnego spożywania wapnia i witaminy D wśród pacjentów przyjmujących BPS wydaje się być dość powszechny. Wyniki amerykańskich badań wskazują, że w ciągu jednego roku aż 73% pacjentów stosujących BPS nie zakupiła wystarczającej ilości suplementu wapnia i witaminy D, aby móc zapewnić sobie zaleconą dzienną podaż, a 40% nie wykupiła ww. suplementów wcale [56].

## Denosumab

Denosumab to nazwa pierwszego, ludzkiego, monoklonalnego przeciwciała dopuszczonego do leczenia osteoporozy. Do jego stworzenia przyczyniło się odkrycie w 1997 roku układu RANK–RANKL–osteoprotegeryna (OPG), który odgrywa istotną rolę w metabolizmie kości [57]. RANKL to ligand dla receptora RANK (*receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B ligand*), który produkowany jest przez osteoblasty, po połączeniu z receptorem RANK na osteoklastach powoduje uaktywnienie proliferacji i dojrzewania całej linii preosteoklastycznej. Osteoprotegeryna, również produkowana przez osteoblasty, blokuje wiąza-

nie RANKL z receptorem RANK na osteoklastach, hamując tym samym osteoklastogenezę. Denosumab wiąże się z cząsteczkami RANKL, nie dopuszczając do połączenia liganda z receptorem i na skutek tego dochodzi do zahamowania tworzenia się i przeżycia osteoklastów oraz do ich apoptozy. W wyniku tego zmniejsza się resorpcja kości oraz rośnie się ich gęstość mineralna. Wykazano, że denosumab zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych, w tym złamań BKKU [58]. Lek ten jest także skuteczny w różnych stadiach upośledzenia czynności nerek i w tym aspekcie ma zdecydowaną przewagę nad BPS, których nie powinno się stosować przy spadku filtracji kłębuszkowej nerek GFR < 30 ml/min [59, 60]. Ponadto denosumab nie upośledza gojenia się złamań i nie powoduje progresji miażdżycy u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [61]. Na podstawie wyników badania rejestracyjnego FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months trial*) stwierdzono, że lek ten jest bezpieczny dla chorych i może być stosowany jako lek I linii u pacjentów (kobiet i mężczyzn) również w przypadku nietolerancji leków doustnych [58]. Dostępne są już wyniki 10-letniej obserwacji chorych leczonych denosumabem [62, 63]. Zarówno w badaniu typu *head-to-head* (denosumab versus alendronian – DECIDE trial) [64], jak i u pacjentek wcześniej leczonych BPS, wykazano jego silniejsze działanie w porównaniu z BPS (alendronianem, risedronianem, zoledronianem) [65–67]. Stwierdzono, że denosumab nie tylko poprawia BMD, ale również polepsza mineralizację macierzy kostnej [63]. Jednakże w ostatnich badaniach wykazano, iż przerwa w przyjmowaniu denosumabu może zwiększać ryzyko mnogich złamań kręgow, w szczególności u chorych, którzy doznali ich już wcześniej. Należy mieć to na uwadze planując odstąpienie od terapii. Wskazane jest podanie leku antyresorpcyjnego o silnym działaniu w celu utrwalenia efektu, na przykład kwasu zoledronowego we wlewie kroplowym. Wymaga to jednak dalszych badań.

**Tabela 5.** Wskazania rejestracyjne i refundacyjne do stosowania preparatu denosumab

Osteoporoza – leki	
Wskazania rejestracyjne ≠ refundacyjne!	
Prolia – wskazania/Prolia – wskazania refundacyjne	
Wskazania – charakterystyka produktu	Wskazania refundacyjne Kobiety z osteoporozą po menopauzie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań</li> <li>• Leczenie osteoporozy u mężczyzn</li> <li>• Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia złamań</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Po 60. rż.</li> <li>• Z <math>T\text{-score} \leq -2,5</math> mierzone metodą DXA</li> <li>• Ze złamaniem osteoporotycznym</li> <li>• Po niepowodzeniu leczenia BPS lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych BPS</li> </ul> <p><b>Wszystkie 4 kryteria powinny być spełnione</b></p>

DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) – podwójna absorpcjometria rentgenowska; BPS – bisfosfoniary

W przypadku denosumabu należy różnicować wskazania rejestracyjne od zasad refundacyjnych (tab. 5). W kwalifikacji do refundacji u kobiet po 60. roku życia można brać pod uwagę nie tylko złamania kręgow czy biodra, ale także obecność złamań osteoporotycznych o innej lokalizacji: dystalny odcinek kości promieniowej, żeber, kości ramiennej, piszczelowej czy kości miednicy. Najważniejsze przeciwwskazania do stosowania doustnego BPS to: czynna choroba wrzodowa żołądka, stan po resekcji żołądka, zaburzenia połykania, choroba refluksowa, uczulenie na lek oraz brak możliwości utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 min. Diagnoza typowej choroby refluksowej może być postawiona wyłącznie na podstawie charakterystycznych objawów, zgagi i odbijania, pieczenia w przełyku przynajmniej raz w tygodniu, bez wykonywania badań diagnostycznych. Pod pojęciem niepowodzenia w leczeniu BPS rozumie się: wystąpienie nowego złamania niskoenergetycznego oraz istotne obniżenie BMD mimo leczenia BPS przez ponad rok.

### Ranelinian strontu

Ranelinian strontu (RS) to lek o złożonym działaniu. Stymuluje procesy kościotworzenia, a ponadto hamuje resorpcję kości oraz zmienia stan równowagi obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości [68, 69]. W oparciu o wyniki badania SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention Trial*) wykazano, iż RS zmniejsza ryzyko złamań kręgowych [68], a w badaniu TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis Trial*), że redukuje ryzyko złamań szyjki kości udowej [70]. Obecnie dostępne są dane dotyczące skuteczności 10-letniej terapii RS [71]. Warto podkreślić, że dla RS wykazano efektywność terapeutyczną także w grupie kobiet z densytometrycznymi cechami osteopenii [71]. Lek ten jest zarejestrowany do leczenia osteoporozy zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [72]. Przeciwwskazaniami do stosowania preparatu są: prze-

byty incydent choroby zakrzepowo-zatorowej, niestabilna dławica piersiowa, nieustabilizowane nadciśnienie tętnicze, stan po udarze i zawale serca. Grupa docelowa leku, mogącego być preparatem I linii, została z chwilą rozszerzenia przeciwwskazań znacznie ograniczona.

### Teryparatydy

Teryparatydy (fragment 1–34 cząsteczki ludzkiego rekombinowanego parathormonu) to lek o działaniu anabolicznym, podawany w codziennych iniekcjach podskórnych. Aktywuje remodelowanie tkanki kostnej, z przewagą kościotworzenia, prowadząc do wzrostu BMD, poprawy mikroarchitektury kości gąbczastej i wytrzymałości kości [73]. W badaniu *Pivotal Fracture Trial* podawanie teryparatydu w dawce 20 mg/dobę zredukowało ryzyko złamania kręgow o 65% oraz złamań pozakręgowych o 35% [74]. Ze względu na anaboliczne działanie teryparatydu i silne działanie przeciwzłamaniowe lek ten jest dedykowany do leczenia zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej z licznymi złamaniami. Jediną przeszkodą do jego powszechnego stosowania w Polsce jest wysoki koszt leczenia. Ponieważ w badaniach doświadczalnych na zwierzętach przy długim stosowaniu wzrosło ryzyko mięsaka kości (*osteosarcoma*), lek ten można podawać w Europie przez 18 miesięcy, a w USA przez 24 miesiące. Jest przeciwwskazany w leczeniu dzieci i dorosłych z ryzykiem nowotworu kości.

### Podsumowanie

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami w codziennej diecie należy uwzględnić odpowiednią podaż białka, potasu, magnezu oraz oczywiście wapnia i witaminy D [16]. Uzupełnienie ewentualnych niedoborów wapnia i witaminy D powinno każdorazowo poprzedzać włączenie leczenia przeciwzłamaniowego, co ma szczególne znaczenie



przy stosowaniu leków antyresorpcyjnych, w tym BPS i denosumabu, gdyż zapobiega powstawaniu hipokalcemii i wtórnej nadczynności przytarczyc. Ze względu na niską absorpcję BPS z przewodu pokarmowego i ich wysokie powinowactwo do jonów wapnia, należy każdorazowo podkreślić pacjentowi aby przyjmował preparat na czczo i nie łączył go z suplementem zawierającym wapń ani z inhibitorem pompy protonowej. Z uwagi na powszechny niedobór witaminy D niezadkim zjawiskiem jest osteomalacja lub proces złożony – osteomalacja z osteoporozą. U pacjentów z osteomalacją również może występować niskie BMD, jednakże włączenie odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia może przyczynić się do szybkiego przyrostu masy kostnej, wyrównania parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz ustąpienia ewentualnych dolegliwości bólowych. Denosumab jest pierwszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu osteoporozy zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Ze względu na rzadkie podawanie, czyli co pół roku, charakteryzuje się dobrym przestrzeganiem

zasad terapii – powyżej 80% dawek jest przyjmowanych w ciągu roku leczenia [75]. W przypadku przerwania leczenia, ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka mnogich złamań kręgow, wskazane jest podanie innego leku o działaniu antyresorpcyjnym. Terapia HTZ może być stosowana jedynie u kobiet z osteoporozą i objawami wypadowymi. Alternatywą jest możliwość podawania preparatów z grupy SERM. Ranelinian strontu jest jedynym lekiem o działaniu anaboliczno-antyresorpcyjnym. Jego stosowanie w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej musi jednak uwzględnić przeciwwskazania i możliwość ewentualnych powikłań. Teryparatyd to lek o udokumentowanym działaniu anabolicznym, jednak ze względu na koszt leczenia jest w Polsce rzadko stosowany. Kalcytonina została wycofana z leczenia osteoporozy ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Abstract

Osteoporosis is a chronic disease of the osseous system characterised by decreased strength of bone tissue, which in turn leads to increased fracture risk. Currently, osteoporosis affects more than 30% of post-menopausal women, but in men is also not uncommon. Due to its oligosymptomatic course, low-energy fracture is often the first symptom. According to data published by the International Osteoporosis Foundation, more than 200 million women are suffering from osteoporosis in the world today, including 20% at age of 70 and 2/3 after 90-years of age. In addition, up to 1/3 of women and one in five men over 50 years of age will experience osteoporotic fractures. Key objectives of osteoporosis treatment include the prevention of low-energy fractures and overall improvement of quality of life. Any patient with diagnosed osteoporosis requires, besides prevention, the application of proper treatment. This article provides a summary of the current guidelines of diagnostics and treatment of osteoporosis.

**Key words:** epidemiology, diagnosis, prevention, treatment

Gin. Perinat. Prakt. 2016; 1, 2: 45–55

### Piśmiennictwo

1. Kanis J.A., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>, Christiansen C., Johnston C.C., Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 1994; 9: 1137–1141.
2. Kanis J.A., Johnell O., Oden A., Dawson A., Laet C. de, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos. Int.* 2001; 12: 989–995.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1994; 843: 1–129.
4. Kanis J.A. University of Sheffield, UK. WHO Technical Report 2007; 66.
5. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. i wsp. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporos. Int.* 2000; 11: 669–674.
6. Melton L.J. 3<sup>rd</sup>, Atkinson E.J., O'Connor M.K., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Bone density and fracture risk in men. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13: 1915–1923.
7. Melton L.J. 3<sup>rd</sup>, Chrischilles E.A., Cooper C., Lane A.W., Riggs B.L. Perspective. How many women have osteoporosis? *J. Bone Miner. Res.* 1992; 7: 1005–1010.
8. Hernlund E., Svedbom A., Ivergard M. i wsp. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch. Osteoporos.* 2013; 8: 136.
9. Riggs B.L., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17: 505–511.
10. Badurski J., Czerwinski E., Marcinowska-Suchowierska E. i wsp. Epidemiologia złamań osteoporotycznych w Polsce i na świecie. *Osteoartrologia Kliniczna. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań* 2011: 101–11.
11. Jaworski M., Lorenc R.S. Risk of hip fracture in Poland. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13: CR206–210.

12. Cooper C., Campion G., Melton L.J. 3<sup>rd</sup>. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos. Int.* 1992; 2: 285–289.
13. Lippuner K., Overbeck J. von, Perrelet R., Bosshard H., Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos. Int.* 1997; 7: 414–425.
14. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am. J. Med.* 1997; 103: 12S–17S; discussion 17S–19S.
15. Kanis J.A., Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos. Int.* 2005; 16: 229–238.
16. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Wydanie specjalne: *Reumatologia. Medycyna Praktyczna* 2013.
17. Orchard T.S., Larson J.C., Alghothani N. i wsp. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014; 99: 926–933.
18. Farsinejad-Marj M., Saneei P., Esmailzadeh A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2016; 27: 1389–1399.
19. Zhan Y., Chen R., Zheng W. i wsp. Association between serum magnesium and anemia: china health and nutrition survey. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2014; 159: 39–45.
20. Fulgoni V., Nicholls J., Reed A. i wsp. Dairy consumption and related nutrient intake in African-American adults and children in the United States: continuing survey of food intakes by individuals 1994–1996, 1998, and the National Health And Nutrition Examination Survey 1999–2000. *J. Am. Diet. Assoc.* 2007; 107: 256–264.
21. Jarosz M., Bułhak-Jachymczuk B. Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008.
22. Włodarek D. *Dietetyka*. Wydawnictwo Format AB, Warszawa 2005.
23. Brzozowska A. Składniki mineralne. W: Gawęcki J., Hryniewiecki L. (red.). *Żywność człowieka. Podstawy nauki o żywieniu*. 198<sup>th</sup> ed. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998.
24. Murad M.H., Elamin K.B., Abu Elnour N.O. i wsp. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 2997–3006.
25. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340: b5463.
26. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 26–34.
27. Godar D.E., Pope S.J., Grant W.B., Holick M.F. Solar UV doses of adult Americans and vitamin D(3) production. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3: 243–250.
28. Bruyere O., Malaise O., Neuprez A., Collette J., Reginster J. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 1939–1944.
29. Marcinowska-Suchowierska E., Walicka M., Talalaj M., Horst-Sikorska W., Ignaszak-Szczepaniak M., Sewerynek E. Vitamin D supplementation in adults – guidelines. *Endokrynol. Pol.* 2010; 61: 723–729.
30. Sewerynek E., Stuss M. Ocena zaopatrzenia w witaminę D u kobiet w czasie akumulacji szczytowej masy kostnej. XXV Wielodyscyplinarne Forum Osteoporotyczne. 24 maja 2014 Warszawa.
31. Skowronska-Jozwiak E., Jaworski M., Grzywa A., Lorenc R., Lewinski A. Influence of calcium intake on bone mineral density and incidence of fractures in treatment-naive women from Lodz urban area – a part of EPOLOS study. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2014; 21: 201–204.
32. Bryszewska A., Łukowska J., Brzozowski K., Siejka A., Sewerynek E. Quantitative assessment of dietary calcium and vitamin D levels in patients of the outpatient's Clinic of Endocrinology and the Regional Centre of Menopause and Osteoporosis in Lodz. 10<sup>th</sup> Baltic Bone and Cartilage Conference, Poznań, 6–8 czerwca 2013. *Poster Abstracts Book*: 8.
33. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. i wsp. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol. Pol.* 2013; 64: 319–327.
34. Albright F., Bloomberg E., Smith P. Postmenopausal osteoporosis. *Trans. Assoc. Am. Physicians.* 1940; 55: 298–305.
35. Horst-Sikorska W., Wawrzyniak A. The role of hormonal therapy in osteoporosis. *Endokrynol. Pol.* 2011; 62: 61–64.
36. Hulley S., Grady D., Bush T. i wsp. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605–613.
37. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. i wsp. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321–333.
38. Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. i wsp. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701–1712.
39. Bagger Y.Z., Tanko L.B., Alexandersen P. i wsp. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34: 728–735.
40. Cauley J.A., Robbins J. Chen Z. i wsp. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729–1738.
41. Stevenson J.C. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? *Hum. Reprod.* 2006; 21: 1668–1671.
42. Binkowska M., Debski R., Paszkowski T., Sendrakowska M., Zgliczynski W. Guidelines for menopausal hormone therapy: Recommendations of the Polish Menopause and Andropause Society – state of knowledge as of December 2013. *Prz. Menopauzalny* 2014; 13: 1–12.
43. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz. Menopauzalny* 2014; 13: 213–20.
44. Lindsay R., Gallagher J.C., Kleerekoper M., Pickar J.H. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002; 287: 2668–2676.
45. McClung M.R. New management options for osteoporosis with emphasis on SERMs. *Climacteric* 2015; 18 (supl. 2): 56–61.
46. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. i wsp. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295: 2727–2741.

47. Lobo R.A., Pinkerton J.V., Gass M.L.S. i wsp. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil. Steril.* 2009; 92: 1025–1038.
48. Villiers T.J. de, Pines A., Panay N. i wsp. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric.* 2013; 16: 316–337.
49. Russell R.G., Croucher P.I., Rogers M.J. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos. Int.* 1999; 9 (supl. 2): S66–S80.
50. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 80–100.
51. Schwartz A.V., Bauer D.C., Cummings S.R. i wsp. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J. Bone. Miner. Res.* 2010; 25: 976–982.
52. Boonen S., Bouillon R., Haentjens P., Vanderschueren D. Optimizing the benefits of bisphosphonates in osteoporosis: The importance of appropriate calcium intake. *Treat. Endocrinol.* 2006; 5: 375–383.
53. Ringe J.D., van der Geest S.A., Moller G. Importance of calcium co-medication in bisphosphonate therapy of osteoporosis: an approach to improving correct intake and drug adherence. *Drugs Aging* 2006; 23: 569–578.
54. Papaioannou A., Kennedy C.C., Dolovich L., Lau E., Adachi J.D. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. *Drugs Aging* 2007; 24: 37–55.
55. Koster J.C., Hackeng W.H., Mulder H. Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996; 51: 145–147.
56. Dawson-Hughes B., Bradshaw M.P. Bisphosphonate users do not purchase enough calcium to ensure sufficient supplementation [abstract no. SU422]. 27<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; 2005 Sep 23–27; Nashville (TN).
57. Tolar J., Teitelbaum S.L., Orchard P.J. Osteopetrosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2839–2849.
58. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. i wsp. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 756–765.
59. Block G.A., Bone H.G., Fang L., Lee E., Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J. Bone. Miner. Res.* 2012; 27: 1471–1479.
60. Jamal S.A., Ljunggren O., Stehman-Breen C. i wsp. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J. Bone. Miner. Res.* 2011; 26: 1829–1835.
61. Tarantino U., Celi M., Feola M., Liuni F.M., Resmini G., Iolascon G. A new antiresorptive approach to the treatment of fragility fractures: long-term efficacy and safety of denosumab. *Aging Clin. Exp. Res.* 2013; 25 (supl. 1): S65–S69.
62. Bone H.G. Late-Breaking Abstract Presentations. Ten Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension Trial. Presented at: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2015 Annual Meeting; Oct. 9–12, 2015; Seattle.
63. Papapoulos S., Lippuner K., Roux C. i wsp. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos. Int.* 2015; 26: 2773–2783.
64. Brown J.P., Prince R.L., Deal C. i wsp. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone. Miner. Res.* 2009; 24: 153–161.
65. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. i wsp. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 72–81.
66. Brown J.P., Roux C., Ho P.R. i wsp. Denosumab significantly increases bone mineral density and reduces bone turnover compared with monthly oral ibandronate and risedronate in postmenopausal women who remained at higher risk for fracture despite previous suboptimal treatment with an oral bisphosphonate. *Osteoporos. Int.* 2014; 25: 1953–1961.
67. Miller P.D. Denosumab Compared With Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates: Efficacy and Safety Results From a Randomized Double-blind Study. Presented at: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) 2015 Annual Meeting; Oct. 9–12, 2015; Seattle.
68. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. i wsp. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 459–468.
69. Marie P.J., Ammann P., Boivin G., Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif. Tissue Int.* 2001; 69: 121–129.
70. Reginster J.Y., Seeman E., Vernejoul M.C. de i wsp. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2816–2822.
71. Reginster J., Kaufman J., Goemaere S. i wsp. Maintenance of anti-fracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2012; 23: 1115–1122.
72. Ringe J.D., Dorst A., Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 267–272.
73. Hodsman A.B., Bauer D.C., Dempster D.W. i wsp. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 688–703.
74. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. i wsp. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1434–1441.
75. Silverman S.L., Siris E., Kendler D.L. i wsp. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study. *Osteoporos. Int.* 2015; 26: 361–372.