

# Postępowanie w osteoporozie - diagnostyka

## Zasady postępowania diagnostyczno-leczniczego w osteoporozie u osób po 20 r.

### Spis treści

|        |                                                                        |    |
|--------|------------------------------------------------------------------------|----|
| A      | Wprowadzenie.....                                                      | 6  |
| B      | Zasady postępowania – wstęp.....                                       | 10 |
|        | Zasady postępowania – część główna.....                                | 11 |
| C 1.   | U kogo wykonywać badania w kierunku osteoporozy?.....                  | 11 |
|        | Jakie badania mogą być wykonywane w kierunku osteoporozy?.....         | 17 |
| 2.     | 2.1. Badanie densytometryczne kości.....                               | 17 |
|        | 2.1.1. Wskazania do badania densytometrycznego.....                    | 18 |
|        | 2.1.2. Zalecenia dotyczące lokalizacji badania densytometrycznego...21 |    |
| 2.2.   | Badanie radiologiczne kości.....                                       | 21 |
|        | Badania ultradźwiękowe kości.....                                      | 21 |
| 2.3.   | 2.3.1. Interpretacja wyników badania ultradźwiękowego.....             | 23 |
| 2.4.   | Markery metabolizmu kostnego.....                                      | 23 |
| 2.5.   | Inne badania.....                                                      | 24 |
|        | 2.5.1. Kiedy wykonywać kontrolne badania biochemiczne?.....            | 25 |
| 3.     | Jakie są wskazania do leczenia osteoporozy?.....                       | 25 |
|        | Jak leczyć osteoporozę?.....                                           | 29 |
| 4.     | 4.1. Co jest warunkiem skutecznego leczenia?.....                      | 29 |
|        | 4.2. Jakie leki są stosowane w leczeniu farmakologicznym?.....         | 30 |
|        | Jak długo stosować leczenie farmakologiczne?.....                      | 34 |
| 4.3.   |                                                                        |    |
| 5.     | Jak oceniać wyniki leczenia?.....                                      | 35 |
| 5.1.   | Ocena skuteczności leczenia.....                                       | 35 |
| 5.2.   | Jak interpretować kontrolne badanie DXA?.....                          | 36 |
| 5.3.   | Wybór metody kontrolnego badania DXA.....                              | 37 |
|        | Kiedy wykonać kontrolne badanie DXA?.....                              | 37 |
| 5.4.1. | Kiedy wykonać pierwsze kontrolne badanie DXA?.....                     | 39 |
| 5.4.2. | Kiedy wykonać kolejne kontrolne badanie DXA?.....                      | 40 |
|        | Jak opisywać wynik badania densytometrycznego?.....                    | 41 |
| 7.     | Podsumowanie.....                                                      | 42 |
| 8.     | Piśmiennictwo.....                                                     | 43 |
| 9.     | Ryciny.....                                                            | 50 |

## Wprowadzenie

W niniejszej pracy przedstawiono propozycję zasad kompleksowego postępowania w osteoporozie. Propozycja dotyczy wszystkich etapów decyzyjnych, od selekcji pacjentów wymagających diagnostyki w kierunku osteoporozy, do oceny skuteczności ich leczenia.

Świadomie nie użyto słowa „standardy”, a jedynie „zasady”, rezerwując określenie „standardy” dla ostatecznej formy, uzgodnionej przez Towarzystwa zainteresowane problemem osteoporozy, która będzie mogła być przedstawiona do dyskusji Narodowemu Funduszowi Zdrowia, będąc podstawą do optymalizacji finansowania działań diagnostyczno-leczniczych w tej chorobie. Konieczność przedstawienia wspólnej dla wszystkich Towarzystw Osteoporotycznych wersji „standardów” wydaje się oczywista. Brak wytycznych jest odczuwany jako duży problem wśród lekarzy zajmujących się osteoporozą. Nie ulega wątpliwości, że opracowanie dotyczące zasad

postępowania w osteoporozie wymaga oparcia poszczególnych decyzji na faktach medycznych, a nie jedynie na opiniach nawet największych autorytetów, co podkreślają przedstawiciele Towarzystw Osteoporotycznych. Tak też postępowano w niniejszym opracowaniu.

Warto jednak przez chwilę zastanowić się nad tym, co jest „faktem medycznym”, a co nim nie jest. Co do niektórych faktów istnieje pełna zgodność. Ten najprostszy to fakt istnienia osteoporozy, choroby, która stanowi ryzyko złamania kości. Faktem jest przeciwwłamaniowa skuteczność np. bisfosfonianów i kilku innych grup lekowych. Faktem jest również obecność niektórych czynników ryzyka złamania kości, jak np. zaawansowany wiek, czy niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów. Jest jednak cały szereg decyzji, które nie są oparte na faktach medycznych, a na ustaleniach gremiów decyzyjnych, członków międzynarodowych Towarzystw Osteoporotycznych. Przykładem wspólnych ustaleń, jest np. przyjęcie 10-letniego okresu oceny ryzyka złamania kości, przyjęcie 10-procentowego indywidualnego ryzyka złamania kości upoważniającego do podjęcia leczenia, przyjęcie oceny ryzyka złamania bliższego końca kości udowej (b.k.k.u.) za podstawę podejmowania decyzji leczniczych. Wymienione trzy przykłady zostały zaakceptowane. U podstaw tych decyzji leży względy ekonomiczne i wymagały konsensusu środowisk lekarskich zajmujących się osteoporozą. Nie jest jednak wcale oczywiste, że w każdym kraju, o różnych możliwościach finansowych, przedstawione zasady muszą być optymalne. Jednym z elementów dotyczących decyzji podejmowanych w czasie kontaktu z pacjentem chorym na osteoporozę, lub zagrożonym chorobą, jest sposób oceny ryzyka złamania kości. W obecnej pracy wykorzystano metodę jakościowej oceny czynników ryzyka złamania kości przy podejmowaniu decyzji leczniczych, wprowadzając do metody tej pewne modyfikacje. Oparto się na publikacji opracowanej przez Kanadyjskie Towarzystwo Osteoporotyczne i publikowanej w CMAJ w 2002 roku.

#### UWAGA:

Już po napisaniu opracowania ukazała się publikacja Kanadyjskiego Towarzystwa Osteoporotycznego zmieniająca postępowanie w osteoporozie (Siminoski K., Leslie W.D., Frame H. et al.: Recommendations for bone mineral density reporting in Canada. Can Assoc Radiol J, 2005, 56, 178-188). Zasadnicza różnica dotyczy wprowadzenia metody oceny 10-letniego ryzyka złamania kości na podstawie wyniku badania densytometrycznego kości i jedynie kilku klinicznych czynników ryzyka złamania kości: wieku, płci, obecności przebytego złamania niskoenergetycznego kości i stosowania glikokortykosteroidów. Na podstawie uzyskanych danych podzielono chorych na grupy małego, średniego i dużego ryzyka złamania kości. W porównaniu do poprzednich wytycznych ograniczono znacznie liczbę klinicznych czynników ryzyka złamania kości branych pod uwagę przy kwalifikacji chorych do leczenia. Artykuł nie podaje jednak informacji dotyczących wskazań do wykonania badania densytometrycznego kości. W obecnej metodzie, jeszcze większą niż poprzednio rolę przyznano badaniu densytometrycznemu kości. Autorzy podkreślają konieczność dalszych badań nad przydatnością wprowadzonej nowej metody postępowania. Znając ostatnie opinie Kanadyjskiego Towarzystwa Osteoporotycznego, autor obecnego opracowania nadal uważa, że prosta jakościowa metoda oceny ryzyka złamania kości jest przydatną metodą w ocenie wskazań do badań i leczenia osteoporozy. W związku z tym, w obecnym opracowaniu została utrzymana jakościowa metoda oceny ryzyka złamania kości. Dyskusji może podlegać jedynie wybór czynników ryzyka złamania kości, co może być modyfikowane w miarę otrzymywania nowych danych klinicznych.

W ciągu ostatnich miesięcy pojawiły się informacje przekazywane przez przedstawicieli polskich Towarzystw Osteoporotycznych o nowym sposobie oceny ryzyka złamania kości przy kwalifikacji chorych do leczenia. Nie zmieniona pozostała ocena ryzyka złamania kości w okresie najbliższych 10 lat i 10% indywidualnego ryzyka złamania kości, głównie bliższego końca kości udowej, w tym szyjki kości udowej na poziomie 10%, kwalifikującym do leczenia farmakologicznego. Proponuje się natomiast nowy sposób oceny siły działania poszczególnych czynników ryzyka złamania kości. Poszczególnym czynnikom ryzyka nadano wartość liczbową (z dokładnością jednego miejsca po przecinku). Nowością jest również ocena łącznego oddziaływania wspólnie występujących czynników ryzyka. Zamiast dodawania poszczególnych wartości liczbowych, tak jak się to czyni w innych stosowanych metodach półilościowych, proponuje się mnożenie tych wartości. Z dostępnych tabel odczytuje się przypisane konkretnym wartościom ryzyka względnego złamania kości (RW), ryzyko złamania kości w okresie najbliższych 10 lat. Mnożąc tę wartość przez współczynnik odpowiadający wartości Z-score dla danego pacjenta, otrzymuje się ostateczną wartość ryzyka złamania kości. Dyskusję na temat nowej metody przeprowadzono oddzielnie w pierwszej części opracowania pt. „Porównanie półilościowej i jakościowej metody oceny czynników ryzyka złamania kości w osteoporozie” i nie będzie ona powtarzana w obecnej, drugiej części. Zainteresowanych odsyłam do informacji z pierwszej części.

Podsumowując jedynie rozważania, autor chciałby powtórzyć, że nie wykazano uzasadnienia dla proponowanej, skomplikowanej metody wyliczeń. Jakościowa metoda, prosta w zastosowaniu pozwala w większości przypadków podjąć takie same decyzje lecznicze, jak metoda półilościowa. W sytuacji rozbieżności decyzyjnych, trudno jest jednoznacznie wykazać przewagę którejś z metod. Obecnie przedstawiono jedynie wnioski z poprzedniego opracowania:

#### WNIOSKI

1. Analiza metody półilościowej oceny czynników ryzyka złamania kości nie wykazała istotnej przewagi nad metodą jakościową w kwalifikacji do leczenia chorych na osteoporozę.
2. Metoda jakościowa jest znacznie prostsza w zastosowaniu niż metoda półilościowa w kwalifikacji do leczenia chorych na osteoporozę.
3. W większości symulowanych sytuacji klinicznych decyzje lecznicze były takie same, w niektórych tylko przypadkach różniły się. Część tych różnych decyzji jest trudna do interpretacji i do pełnej obiektywizacji.

4. Metoda jakościowa przez swą prostotę, a jednocześnie porównywalność wyników uzyskanych przy jej zastosowaniu do proponowanej obecnie metody półilościowej może być przydatna w codziennej praktyce, przynajmniej do czasu ostatecznych ustaleń przez Towarzystwa Osteoporotyczne.

5. Jaki by nie był ostateczny wybór, każda zaaprobowana metoda musi być weryfikowana w czasie przez środowisko lekarzy zajmujących się problemem osteoporozy. Po weryfikacji metoda może być pozostawiona bez zmian, odrzucona i zastąpiona inną lub zmodyfikowana.

6. Konieczna jest dalsza merytoryczna dyskusja nad metodą oceny ryzyka złamania kości i kwalifikacji do leczenia farmakologicznego chorych na osteoporozę.

W związku z przekonaniem autora o wystarczającej skuteczności metody jakościowej, w obecnym opracowaniu, uwzględniono metodę jakościową. Zasady zostały oparte na publikacjach medycznych dotyczących tego zagadnienia oraz na własnym kilkunastoletnim doświadczeniu z pracy z pacjentami z osteoporozą w Krajowym Centrum Osteoporozy. Zasady są uzupełnione licznymi komentarzami uzasadniającymi sposób podejmowania decyzji.

Zasady są opartym na podstawach naukowych opracowaniem mającym za zadanie pomóc lekarzom w ich codziennej pracy. Dokument, który ma być realizowany przez setki, jeżeli nie tysiące lekarzy, musi mieć prostą formę. Skomplikowane wyliczenia nie będą realizowane.

Do czasu opracowania przez Towarzystwa Osteoporotyczne wspólnej formy zasad postępowania w osteoporozie, która będzie mogła być przedłożona do dalszych uzgodnień z Narodowym Funduszem Zdrowia (opracowanie standardów) i zacznie obowiązywać jako oficjalny dokument zobowiązujący lekarzy do ścisłego przestrzegania poszczególnych zaleceń, prezentowana obecnie wersja zasad może służyć jako przewodnik postępowania dla wszystkich lekarzy zajmujących się problemem osteoporozy.

Zasady postępowania w osteoporozie dotyczą wszystkich dorosłych osób od 20 r.ż., a nie tylko kobiet w okresie pomenopauzalnym. Uwzględniono w obecnym opracowaniu decyzje diagnostyczno-lecznicze dotyczące kobiet przed menopauzą i mężczyzn, pomimo braku pełnej wiedzy na ten temat, ponieważ pewne zasady postępowania nie różnią się od tych w okresie pomenopauzalnym u kobiet. Chodzi przede wszystkim o ocenę czynników ryzyka złamania kości. Problemem może być podejmowanie decyzji leczniczych w młodszej grupie wiekowej, ponieważ brak jest danych, co do większości leków w tym okresie życia. Zdecydowana większość badań naukowych dotyczyła kobiet w okresie pomenopauzalnym. Osób młodszych dotyczy problem osteoporozy wtórnej, spowodowanej pewnymi chorobami i przyjmowanymi lekami. O części problemów nie mamy pełnej wiedzy, nie zwalnia nas to jednak od próby przedstawienia propozycji postępowania i w tych przypadkach. Podając dolną granicę wieku grupy, której dotyczy obecné opracowanie, podkreślono różnice w postępowaniu między osobami dorosłymi, a dziećmi i młodzieżą. Powodem podania konkretnej granicy wiekowej (20 r.ż.) jest częste korzystanie z oprogramowania densytometrycznego aparatów firmy Lunar, gdzie oprogramowanie dla dorosłych dotyczy osób właśnie powyżej 20 r.ż. Dla osób młodszych stosuje się program pediatryczny.

## UWAGA:

Należy postawić pytanie, czy jest miejsce na własną propozycję postępowania w osteoporozie? Według niektórych osób aktywnych w dziedzinie osteoporozy, w Polsce nie ma nawet uzasadnienia dla opracowania własnej, polskiej wersji standardów. Powinno się skorzystać z ogólnoświatowej propozycji. Ponieważ jest jednak tak wiele rozbieżności między opiniotwórczymi środowiskami (patrz np. dyskusja między Kanisem i ISCD: Lewiecki E.M., Miller P.D., Leib E.S. et al.: Response to „The perspectives of the International Osteoporosis Foundation on the official position of the International Society for Clinical Densitometry” by John A. Kanis et al. Osteoporos Int, 2005, 16, 579-580) nie wydaje się, aby w najbliższej przyszłości powszechny konsensus mógł nastąpić. W związku z tym autor sądzi, że sens takiej pracy istnieje. Sytuacja, kiedy nie są dostępne wskazówki pomagające postępować lekarzom w trudnych sytuacjach, a docierające z różnych stron informacje są często z sobą sprzeczne, nie jest właściwa i utrudnia podejmowanie decyzji diagnostyczno-leczniczych. Bliskie jest autorowi stanowisko ISCD dotyczące roli autorytetów opiniotwórczych w dziedzinie osteoporozy, które powinny chcieć wziąć na siebie ciężar podejmowania decyzji w sytuacjach, w których nauka nie zna do końca optymalnego rozwiązania. A takich sytuacji w osteoporozie jest wiele.

Autor opracowania ma również świadomość, że proponowanie obecnie prostej, jakościowej metody oceny czynników ryzyka złamania kości i wykorzystania ich w postępowaniu w osteoporozie nie idzie w kierunku proponowanym przez niektóre autorytety (patrz Kanis) i może być postrzegane jako nienowoczesne. Dążność do precyzyjnego opisywania rzeczywistości za pomocą wyliczeń matematycznych nie musi jednak przekładać się na wymierne korzyści. Autor jest przekonany, że wyniki symulacji zaprezentowane w części pierwszej opracowania potwierdzają te wątpliwości. Proponowany schemat postępowania autor traktuje jako formę przewodnika dla lekarzy, gotową do wykorzystania do czasu podjęcia wspólnej decyzji przez krajowe Towarzystwa Osteoporotyczne. To od decyzji lekarzy będzie zależało, czy będą chcieli skorzystać z opracowania, a przynajmniej z jego części.

## Wstęp

1. Przedstawiona wersja zasad jest propozycją postępowania w osteoporozie, która po poddaniu pod publiczną dyskusję powinna stać się wkładem do ostatecznej wersji przygotowanej przez wszystkie działające w Polsce Towarzystwa Osteoporotyczne.

2. Przygotowana ostateczna, wspólna wersja zasad, powinna zostać przedstawiona do oceny innym środowiskom medycznym, których działalność częściowo przynajmniej dotyczy osteoporozy.

3. Zasady zostały przygotowane na podstawie dostępnych danych medycznych i własnego doświadczenia autora. Głównym wzorem, na którym oparto przedstawioną propozycję jest praca: Brown J.P., CMAJ 2002, 167, Suppl. 10, S1-S24.
4. Ostateczna forma zasad będzie podlegała okresowej weryfikacji opartej na pojawiających się nowych danych.
5. W przypadku pojawienia się wytycznych proponowanych przez międzynarodowe Organizacje Osteoporotyczne (IOF, NOF, ISCD) stanowiska te będą uwzględniane w kolejnych wersjach opracowań.
6. Zasady (ich ostateczna forma) powinny stać się podstawą do podejmowania decyzji diagnostyczno-lecniczych dla lekarzy zajmujących się osteoporozą.
7. Ostateczna forma zasad powinna stać się podstawą do rozmów z NFZ w celu ustalenia optymalnego sposobu finansowania badania i leczenia osteoporozy.
8. Przestrzeganie zasad (ostatecznej formy) postępowania będzie podstawą do finansowania usług medycznych.
9. Lekarz leczący chorego z osteoporozą będzie miał prawo odstąpić od przyjętych zasad. Będzie to musiało być jednak uzasadnione w dokumentacji medycznej. Udokumentowane odstąpienie od zasad postępowania będzie podlegało ocenie płatnika (NFZ). W przypadku rozbieżności między oceną lekarza a płatnika, wątpliwości rozstrzygnie konsultant ds. osteoporozy (obecnie funkcji takiej nie ma, istnieje konieczność powołania konsultanta krajowego ds. osteoporozy), lub konsultant dziedziny spokrewnionej z osteoporozą.
10. Niezależnie od wyników rozmów z NFZ, wypracowane wspólnie zasady pozostaną aktualne. NFZ ma jedynie wpływ na stopień finansowania procedur.

## Część główna

Propozycja postępowania w osteoporozie dotyczy również mężczyzn. Brak jest tak szerokiej wiedzy na temat osteoporozy u mężczyzn, jaką mamy na temat kobiet w okresie pomenopauzalnym. Uważa się, że ryzyko złamania kości oceniane na podstawie badania DXA w zakresie b.k.k.u. czy kręgosłupa jest takie samo jak u kobiet [1, 2]. Posiadamy też informacje, że niektóre czynniki ryzyka złamania kości, takie jak przebyte złamanie osteoporotyczne kości, stosowanie glikokortykosteroidów, czy niska wartość wskaźnika masy ciała (BMI), mają podobne znaczenie jak u kobiet [1]. Alendronian został zarejestrowany do leczenia osteoporozy u mężczyzn [3]. Propozycja postępowania w osteoporozie dotyczy osób powyżej 20 r.ż.. Podkreślono w ten sposób różnice w postępowaniu między osobami dorosłymi, a dziećmi i młodzieżą. Powodem podania konkretnej granicy wiekowej (20 r.ż.) jest częste korzystanie z oprogramowania densytometrycznego aparatów firmy Lunar, gdzie oprogramowanie dla dorosłych dotyczy osób od 20 r.ż.. Dla osób młodszych stosuje się program pediatryczny.

### Opracowanie zostało oparte na przedstawionych niżej pytaniach:

1. U kogo wykonywać badania w kierunku osteoporozy?
2. Jakie badania mogą być wykonywane w kierunku osteoporozy?
3. Jakie są wskazania do leczenia osteoporozy?
4. Jak leczyć osteoporozę?
5. Jak oceniać wyniki leczenia?

### 1. U kogo wykonywać badania w kierunku osteoporozy?

Badania w kierunku osteoporozy należy wykonywać u osób zagrożonych złamaniem kości.

Tab. 1.

|   |                                                                                                                                                                            |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Bez jawnej klinicznie osteoporozy – celem postępowania jest ocena ryzyka złamania kości i zapobieganie pierwszemu złamaniu                                                 |
|   | Z jawną klinicznie osteoporozą – z przebyłym złamaniem kości o charakterze osteoporotycznym (niskoenergetycznym) - celem postępowania jest zapobieganie kolejnym złamaniom |

### Komentarz

Leczenie bez badań skринingowych (czy to przy użyciu którejś z metod ilościowych, czy jakościowej) jest z ekonomicznego punktu widzenia nieefektywne [4, 5]. Dla uniknięcia np. jednego złamania biodra, należałoby leczyć 1285 kobiet [5]. Leczenie jedynie osób z niską gęstością kości obniża koszty uniknięcia 1 złamania biodra o 65%. Ekonomiczna skuteczność badań skринingowych wzrasta wraz z

wiekami [4].

Podstawą rozpoczęcia badań w kierunku osteoporozy i oceny ryzyka złamania kości jest podejrzenie osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamania kości na podstawie:

Tab. 2.

- A Badania podmiotowego pacjenta
- B Badania przedmiotowego pacjenta

#### Komentarz

Nie ma klinicznych, typowych objawów podmiotowych sugerujących rozpoznanie osteoporozy. Bóle kości, w tym kręgosłupa są najczęściej spowodowane innymi przyczynami, jak np. zmiany zwyrodnieniowe. Bóle kręgosłupa w następstwie urazu mogą sugerować złamanie kręgu. Istotne jest uzyskanie informacji o czynnikach ryzyka osteoporozy i złamania kości (np. choroby, przyjmowane leki, używki). Objawy badania przedmiotowego, jak zniekształcenie kręgosłupa, klatki piersiowej, czy zmniejszenie wzrostu są objawami zaawansowanej choroby z przebytymi złamaniami kręgosłupa. Nie ma wczesnych klinicznych objawów sugerujących rozpoznanie osteoporozy.

Osoby, które wymagają zwrócenia uwagi na czynniki ryzyka osteoporozy to:

Tab. 3.

- A Kobiety w okresie pomenopauzalnym
- B Mężczyźni w wieku >50 r.ż.

#### Komentarz

Graniczne wartości wieku podane jako wskazanie do zwrócenia uwagi na potrzebę przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku osteoporozy zostały podane za pracą Brown'a [6]. Chodzi przede wszystkim o kliniczną ocenę stanu zdrowia i pozakliniczne czynniki ryzyka osteoporozy i złamania kości. Ma to uczulić lekarza i pacjenta na profilaktykę osteoporozy, w tym eliminację czynników ryzyka osteoporozy, takich jak np. stosowanie używek. Jest to konieczne oczywiście w każdym wieku. W rozmowach z pacjentem warto posłużyć się również argumentem zagrożenia osteoporozą.

Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego i badań dodatkowych ustalamy ryzyko osteoporozy i złamania kości, oceniając czynniki ryzyka, które dzielimy na „duże” i „małe”.

Tab. 4.

„Duże” czynniki ryzyka „Małe” czynniki ryzyka

|                                              |                                                      |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Wiek $\geq 65$ lat u kobiet                  | Reumatoidalne zapalenie stawów                       |
| Wiek $\geq 70$ lat u mężczyzn                | Aktualnie rozpoznana nadczynność tarczycy            |
| Przebyte złamanie osteoporotyczne            | Przewlekłe leczenie przeciwdrgawkowe, przez          |
| (niskoenergetyczne)                          | co najmniej pół roku                                 |
| Złamanie osteoporotyczne b.k.k.u. u rodziców | Przewlekłe stosowanie heparyny, przez co             |
|                                              | najmniej pół roku                                    |
| Leczenie glikokortykosteroidami w dawkach    | Niska podaż wapnia w diecie (mniej niż 1             |
| dawce $\geq 7,5$ mg przez ponad 3 miesiące   | szklanka produktów mlecznych dziennie w przeszłości) |
| Pierwotna nadczynność przytarczyc            | BMI < 19                                             |
| Wczesna menopauza (przed 45 r.ż.)            | Palenie papierosów ( $\geq 20$ papierosów dziennie)  |
| Skłonność do upadków                         | Nadużywanie alkoholu                                 |

Określenie „duże” i „małe” czynniki ryzyka złamania kości zostało oparte na pracy Brown'a [6]. W tabeli 5. zapożyczony częściowo z opracowania Badurskiego [7] przedstawiono porównanie poszczególnych czynników ryzyka złamania kości wg metody ilościowej i jakościowej. W tabeli prezentowanej w cytowanej pracy uwzględniono jedynie te czynniki, które są niezależne od wartości gęstości kości. W metodzie jakościowej i dotychczas stosowanych metodach ilościowych, wykorzystuje się różne czynniki ryzyka złamania kości, niezależnie od ich związku z gęstością kości. W dostępnej literaturze podawanych jest znacznie więcej czynników ryzyka złamania kości. Wybór zaprezentowany w tabeli 4 jest arbitralną decyzją autora, która uwzględniała m.in. możliwość oceny poszczególnych czynników w czasie wizyty pacjenta w gabinecie lekarskim, a w związku z tym możliwość ich praktycznego zastosowania. Tab. 5. Porównanie oceny czynników ryzyka złamania kości wg metody ilościowej [7] i jakościowej.

Metoda półilościowa  
(punktowa) Metoda  
Komentarz jakościowa

|    |                                                        | RW  | Mały/Duży                    |                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------|-----|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Przebyte złamanie po małym urazie po 50 r.ż.           | 1,7 | Duży<br>Bez granicy wiekowej | W metodzie jakościowej uwzględniono przebyte złamanie kości również przed 50 r.ż. Szczególne znaczenie przypisano złamaniu kręgosłupa i b.k.k.u. Istnieją rozbieżne informacje podające jako czynnik ryzyka złamanie u                |
| 2  | Przebyte złamanie b.k.k.u. u rodziców                  | 2,2 | Duży                         | rodziców lub jedynie u matki. Na obecnym etapie jest to bardziej <i>fakt</i> obserwacyjny, niż udowodniony w badaniach genetycznych<br>Wartość BMI może być użyta również u mężczyzn; przy niskim ciężarze                            |
| 3  | Ciężar ciała poniżej 58 kg                             | 1,8 | BMI < 19<br>Mały             | ciała, niskim wzroście i prawidłowym BMI trudno taką sytuację zaakceptować jako czynnik ryzyka złamania kości                                                                                                                         |
| 4  | Aktualne palenie papierosów                            | 1,7 | Mały                         | Najczęściej: $\geq 20$ papierosów dziennie                                                                                                                                                                                            |
| 5  | Niezdolność do samodzielnego wstania z fotela          | 2,5 | Duży                         | Można to uznać za próbę obiektywnej oceny skłonności do upadków                                                                                                                                                                       |
| 6  | Długotrwałe przyjmowanie glikokortykosteroidów         | 2,3 | Duży                         | Powszechnie zaakceptowany okres powyżej 3 miesięcy w dziennej dawce, co najmniej 7,5 mg<br>Brak dokładnie powszechnie przyjętej definicji „długotrwałości”;                                                                           |
| 7  | Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych     | 2,0 | Mały                         | propozycja autora - przez co najmniej ostatnie pół roku z perspektywą dalszego przyjmowania<br>Brak dokładnie powszechnie przyjętej definicji „długotrwałości”, propozycja autora - przez co najmniej ostatnie pół roku z perspektywą |
| 8  | Długotrwałe przyjmowanie leków sedatywnych i nasennych | 1,6 | Mały                         | dalszego przyjmowania                                                                                                                                                                                                                 |
| 9  | Nadużywanie alkoholu                                   | 1,7 | Mały                         | Najczęściej 2 drinki dziennie                                                                                                                                                                                                         |
| 10 | RZS                                                    | 1,8 | Mały                         | Bez komentarza                                                                                                                                                                                                                        |
| 11 | Przebyta nadczynność tarczycy                          | 1,7 | Mały                         | W wielu pracach badawczych aktualnie trwająca, jawna klinicznie                                                                                                                                                                       |
| 12 | Tętno spoczynkowe powyżej 80/min                       | 1,7 | Nie uwzględniono             | Za górną wartość prawidłową przyjmuje się najczęściej 90/min                                                                                                                                                                          |
| 13 | Zły stan zdrowia w ocenie własnej pacjenta             | 1,6 | Nie uwzględniono             | Bardzo subiektywna i zmienna ocena                                                                                                                                                                                                    |

### Komentarz

a) W metodzie półilościowej [7] nie określono lokalizacji złamania kości. Nie powinno być wątpliwości, co do znaczenia złamania kręgosłupa, czy szyjki kości udowej, ale złamanie palca ręki wątpliwości takie może budzić. Należy jednak przyjąć wszystkie lokalizacje złamania kości jako istotny czynnik ryzyka kolejnego złamania. Obecność przebitego złamania kręgosłupa i/lub b.k.k.u., ze względu na swą wagę kliniczną powinno być odmiennie interpretowane przy ustalaniu wskazań do leczenia, a decyzja o leczeniu farmakologicznym powinna być podjęta niezależnie od wyniku badania DXA [8]. Dyskusyjna jest granica wieku (50 lat), powyżej której przebyte złamanie osteoporotyczne kości odgrywa istotną rolę rokowniczą dla kolejnych złamań. Ponieważ proponowane przez autora zasady dotyczą

wszystkich osób po 20 r.ż., a nie tylko okresu pomenopauzalnego, nie została podana granica wiekowa. Złamanie kości przed 50 r.ż. zostało również uznane za czynnik ryzyka kolejnego złamania [9]. Chorzy ze złamaniem osteoporotycznym przed 50 r.ż./przed menopauzą będą wymagać diagnostyki w kierunku osteoporozy wtórnej. Wątpliwość budzi stosunkowo niska wartość RW dla przebytego złamania po małym urazie, równa wartości aktualnego palenia papierosów, czy częstości serca powyżej 80/min.

b) Problemem może być nie zawsze jednoznaczna ocena charakteru złamania kości – i nazwanie go złamaniemiskoenergetycznym. Często ocena lekarza jest subiektywna. Najczęściej funkcjonują dwa określenia złamania osteoporotycznego:

a) jako złamanie jednopoziomowe

b) jako złamanie po urazie, który w powszechnym odczuciu nie powinien spowodować złamania.

Oba określenia nie są bardzo precyzyjne. W przypadku wątpliwości, bezpieczniej jest uznać złamanie za osteoporotyczne i przeprowadzić badania w kierunku osteoporozy. W dostępnej literaturze medycznej wymieniane czynniki ryzyka złamania kości, dotyczące chorób i przyjmowanych leków są określane często mało precyzyjnie. W obecnej pracy zaproponowano uznanie za czynnik ryzyka złamania kości aktualną obecność chorób, przez co najmniej pół roku. Również leki będące czynnikiem ryzyka złamania przyjmowane, przez co najmniej ostatnie pół roku, zostały uznane za istotnie zwiększające ryzyko złamania kości. Takie postępowanie jest proponowane w wielu wielośrodkowych programach badawczych dotyczących oceny skuteczności leków w osteoporozie.

W tabeli 6. przedstawiono wymieniane przez różnych autorów czynniki ryzyka złamania kości.

|                                                    | [6] | [7] | [10] | [11] | [12] | [13] | [14] | [15] | [16] |
|----------------------------------------------------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| Płeć żeńska                                        |     |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Wiek                                               | X   |     | X    | X    |      | X    | X    |      | X    |
| Biała rasa                                         |     |     |      |      |      | X    | X    | X    |      |
| Szybka przemiana kostna                            |     |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Przedwczesna menopauza                             | X   |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Pierwotne lub wtórne zaburzenia miesiączkowania    |     |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Pierwotny lub wtórny hipogonadyzm u mężczyzny      | X   |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Przebyte złamanie                                  | X   | X   |      |      | X    | X    | X    | X    |      |
| niskoenergetyczne kości                            |     |     |      |      |      |      |      |      |      |
| Przebyte złamanie b.k.k.u. u rodziców              |     | X   |      |      |      | X    |      |      |      |
| Przebyte złamanie osteoporotyczne kości w rodzinie | X   |     |      |      |      |      |      |      |      |
| Złamanie kości u matki                             | X   |     |      |      | X    |      |      |      |      |
| Skłonność do upadków                               | X   |     |      |      |      |      |      |      |      |
| Zaburzenia widzenia                                | X   |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Zaburzenia nerwowo-mięśniowe                       | X   |     |      |      |      | X    | X    |      |      |
| Niesprawność kończyn dolnych                       |     |     | X    |      |      |      |      |      |      |
| Niezdolność do samodzielnego wstania z fotela      |     | X   |      |      |      |      |      |      |      |
| Niski ciężar ciała                                 | X   | X   |      | X    | X    | X    | X    |      | X    |
| Niski BMI                                          |     |     | X    |      |      |      | X    |      |      |
| Utrata ciężaru ciała o ponad 10% od 25 r.ż.        | X   |     |      |      |      |      |      |      |      |
| Zespół niedożywienia                               |     | X   |      |      |      |      | X    |      |      |
| Zły ogólny stan zdrowia w ocenie własnej pacjenta  |     | X   |      |      |      |      |      |      |      |

|                                                        |   |   |   |   |     |
|--------------------------------------------------------|---|---|---|---|-----|
| Tętno spoczynkowe powyżej 80/min                       | X |   |   |   |     |
| Długotrwałe unieruchomienie                            |   |   |   | X | X   |
| Leczenie sterydami                                     | X | X | X | X | X   |
| Długotrwałe przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych     | X | X |   |   |     |
| Przewlekłe leczenie heparyną                           | X |   |   |   |     |
| Długotrwałe przyjmowanie leków sedatywnych i nasennych |   | X |   |   |     |
| Nieprzyjmowanie estrogenów w okresie pomenopauzalnym   |   |   | X |   | X X |
| Pierwotna nadczynność przytarczyc                      | X |   |   |   | X   |
| RZS                                                    | X | X | X | X | X   |
| Przebyta nadczynność tarczycy                          | X |   |   |   |     |
| Palenie papierosów                                     | X | X | X | X | X X |
| Nadużywanie alkoholu                                   | X | X | X | X | X   |
| Nadmierne spożycie kawy                                | X |   |   |   |     |
| Niedobór witaminy D                                    | X |   |   | X | X   |
| Niskie spożycie wapnia w diecie                        |   | X |   | X | X   |

Poza podanymi w tabeli, wymieniane są następujące inne czynniki ryzyka: choroby zapalne jelit [17], choroba trzewna [18], mało aktywny tryb życia [19], cukrzyca typu 2 [20], czynnik genetyczny [21]. Kawa jest często wymieniana wśród czynników ryzyka osteoporozy. Według niektórych istnieje związek pomiędzy piciem kawy a zwiększonym ryzykiem złamania kości [22]. Według innym takiego związku jednak nie ma [23].

Szereg leków wymienianych jest jako czynniki zwiększające ryzyko osteoporozy. Najczęściej wśród leków o niekorzystnym wpływie na metabolizm kości wymieniane są: glikokortykosteroidy [24, 25], heparyna [26, 27], leki przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) [28]. Obniżenie gęstości kości obserwuje się również po heparynie niskocząsteczkowej [29, 30]

Pośród innych leków wymienia się: warfarynę [31], cyklosporynę [32], medroksyprogesteron [33], chemioterapeutyki [34]. Tiazydy zmniejszają utratę masy kostnej [35].

## 2. Jakie badania mogą być wykonywane w kierunku osteoporozy?

Tab. 7.

- 1 Badanie densytometryczne kości
- 2 Badanie radiologiczne kości
- 3 Badania ultradźwiękowe kości
- 4 Markery metabolizmu kostnego
- 5 Inne badania

### 2.1. Badanie densytometryczne kości

Podstawowym badaniem w kierunku osteoporozy i zwiększonego ryzyka złamania kości jest badanie densytometryczne kości wykonane metodą tzw. „osiowa” w zakresie b.k.k.u. i/lub kręgosłupa lędźwiowego.

## Komentarz

Znaczenie wyboru lokalizacji badania densytometrycznego kości. Toczy się dyskusja na temat definicji osteoporozy. Czy podstawą do rozpoznania choroby może być jedynie wynik badania gęstości kości w zakresie b.k.k.u. (T-score  $\leq -2,5$ ), czy też w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (również T-score  $\leq -2,5$ ). Według stanowiska WHO, podstawą definicji osteoporozy, jest wynik badania densytometrycznego b.k.k.u.. Podobne jest stanowisko Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) i Narodowej Fundacji Osteoporozy (NOF) Stanów Zjednoczonych. Obniżony wynik badania gęstości kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego, nawet przy wartości T-score  $\leq -2,5$  może świadczyć jedynie o zwiększonym ryzyku złamania kości. Akceptuje się również badanie kości przedramienia w ocenie zwiększonego ryzyka złamania kości. Analizując powyższe stanowiska, nie wydaje się jednak przekonujące stanowisko pozwalające rozpoznać osteoporozę jako chorobę na podstawie jedynie badania b.k.k.u. i jednocześnie dopuszczenie do decyzji leczniczych na podstawie badania kręgosłupa lędźwiowego, a nawet kości przedramienia. Dopuszczenie obu osiowych badań densytometrycznych (a

nawet badania przedramienia) do diagnostyki ryzyka złamania kości, a skoro do diagnostyki ryzyka złamań kości, to i do podejmowania na podstawie tych badań decyzji leczniczych, czyni dyskusję na temat definicji osteoporozy nieco akademicką. Celem obecnego opracowania nie jest jednak dyskusja nad definicją osteoporozy. Preferowanym badaniem w zakresie kości udowej jest badanie szyjki kości udowej, ponieważ nie we wszystkich aparatach densytometrycznych wykorzystywanych w naszym kraju, istnieje możliwość badania b.k.k.u.. Preferowaną analizą badania densytometrycznego w zakresie kręgosłupa lędźwiowego jest analiza kręgów L1-L4, chociaż wg własnych obserwacji, najczęściej wykonywane jest wciąż badanie w zakresie kręgów L2-L4. W pierwszych latach diagnostyki densytometrycznej było to jedyne zalecane badanie, a definicja densytometryczna osteoporozy dotyczyła właśnie tych kręgów. Obecnie, w większości badań naukowych oceniających skuteczność leków w leczeniu osteoporozy, preferowana jest analiza kręgów L1-L4. Analizę kręgów L2-L4 trudno jednak uznać za błędną. Należy mieć jedynie świadomość nieco innych wyników badania DXA wyrażonych wartością T- score analizowanych w różnych fragmentach kręgosłupa.

#### 2.1.1. Wskazaniem do badania densytometrycznego kości są:

Tab. 8.

- A Obecność, co najmniej jednego „dużego” czynnika ryzyka złamania kości
- B Obecność, co najmniej 2 „małych” czynników ryzyka złamania kości
- C Osteopenia w badaniu Rtg jakiegokolwiek fragmentu szkieletu stwierdzona w czasie badania
- D Wynik badania ultradźwiękowego wyrażony wartością T-score  $\leq -2,5$  uzyskanego w czasie badania przesiewowego

#### Komentarz

Badanie densytometryczne kości jest podstawowym badaniem w kierunku osteoporozy i oceny ryzyka złamania kości wg dotychczasowych metod postępowania. W metodzie półilościowej [7] rola konkretnego wyniku badania DXA jest inna. Podstawowy nacisk oceny ryzyka złamania kości kładzie się na ocenę klinicznych czynników ryzyka, wyrażonych tzw. ryzykiem względnym (RW). Ryzyko to jest inne dla każdego wieku. Przy braku klinicznych czynników ryzyka, mówi się o tzw. ryzyku populacyjnym. W ryzyku populacyjnym „ukryta” jest wartość T-score wyniku DXA, stąd, co najmniej m.in. im starszy wiek, tym większe ryzyko złamania kości. Metoda półilościowa wykorzystuje za to wartość Z-score, czego nie ma w dotychczas stosowanych metodach diagnostycznych. Strategia proponowana przez Kanisa [13] jest następująca. 1. Punktem wyjścia do wszelkich rozważań jest ocena klinicznych czynników ryzyka złamania kości dla danej osoby. W przypadku łącznego ryzyka złamania kości przekraczającego próg uzasadniający leczenie wynik badania DXA nie wpłynie na naszą decyzję leczniczą i badanie nie musi być wykonywane. Badanie może być wykonane jedynie dla późniejszej oceny skuteczności leczenia. 2. U osób z granicznym ryzykiem złamania, wynik badania DXA może istotnie wpłynąć na decyzje lecznicze i u tych osób są wskazania do badania densytometrycznego. 3. U osób z bardzo niskim łącznym ryzykiem złamania, u których z dużym prawdopodobieństwem wynik badania DXA nie zmieni decyzji leczniczej i dana osoba nie będzie leczona, nie ma wskazań do badania DXA.

Podsumowując, Kanis sugeruje, że mniejszość pacjentów będzie wymagała badania DXA przy podejmowaniu decyzji leczniczych [36]. Wykazano, że pacjenci kwalifikowani do leczenia na podstawie przebytego złamania kości o charakterze osteoporotycznym, odpowiadali na leczenie za pomocą bisfosfonianów [37]. Pacjenci ci mają, bowiem najczęściej niską gęstość kości.

Jeżeli jednak badanie DXA ma służyć ocenie skuteczności leczenia, to na początku leczenia powinno być wykonane u wszystkich chorych. Proponowane są też inne strategie postępowania przy kwalifikacji do badania densytometrycznego w kierunku osteoporozy. 1. International Society for Clinical Densitometry (ISCD): kobiety w wieku  $\geq 65$ , a u młodszych kobiet w okresie pomenopauzalnym z obecnymi czynnikami ryzyka złamania kości [38]. Dopuszcza się badanie b.k.k.u. i kręgosłupa lędźwiowego. 2. National Osteoporosis Foundation (NOF): kobiety w wieku  $\geq 65$  lat, a u młodszych z obecnym przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka złamania kości [39]. Zaleca się badanie b.k.k.u.. 3. United States Preventive Services Task Force (USPSTF): kobiety w wieku  $\geq 65$  lat niezależnie od obecności czynników ryzyka złamania kości [40]. Badanie skriningowe należy wykonywać u kobiet w wieku od 60 r.ż. z obecnym przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka złamania kości. 4. The American Academy of Family Physicians: kobiety w wieku 40-64 lat, które mają czynniki ryzyka osteoporozy [41]. 5. Kanadyjskie Towarzystwo Osteoporozy: kobiety w wieku  $\geq 65$  lat, obecność, co najmniej jednego „dużego” lub dwóch „małych” czynników ryzyka złamania kości [6].

#### Komentarz

Dostępność densytometrycznych badań diagnostycznych. Zakres wykonywanych badań densytometrycznych zależy m.in. od dostępności badania. Liczba densytometrów potrzebnych w diagnostyce osteoporozy w danym kraju zależy od zaplanowanej strategii postępowania. Odwrotnie, strategia postępowania zależy jednocześnie od możliwości diagnostycznych. Przy założeniu prowadzenia badań skriningowych w populacji kobiet w wieku 65 i więcej lat, w ciągu 10 lat potrzeba 11,2 aparatów na 1 milion mieszkańców [42].

U kobiet w wieku 65 lat i starszych ok. 35% z nich byłoby zakwalifikowanych do leczenia i wymagałoby kontrolnego badania DXA po 2 latach. Wymaga to dodatkowych ok. 5 densytometrów na 1 milion mieszkańców. Inna strategia zakłada wykonywanie badań jedynie u

osób obarczonych obecnością dodatkowych czynników ryzyka złamania kości. Przyjmując sugerowaną przez Grupę ds. Osteoporozy przy Parlamencie Unii Europejskiej z 10 listopada 2004 liczbę aparatów densytometrycznych w przeliczeniu na liczbę mieszkańców jako 10 aparatów na 1 milion mieszkańców (dane z 2003 roku mówią o ok. 4 aparatach/1 milion mieszkańców w Polsce), powinniśmy posiadać (wg danych GUS liczba mieszkańców wynosiła 30.06.2004 – 38 180 249 mieszkańców): ok. 380 aparatów densytometrycznych (do badań „osiowych”)

Nie znając pełnej liczby aparatów densytometrycznych w Polsce, należy pamiętać, że nie wszystkie aparaty są ogólnie dostępne. Przed przystąpieniem do dokładnego określenia strategii postępowania w Polsce, należy najpierw ustalić dokładny stan posiadania.

Tab. 9. Liczba potencjalnych kandydatów do badania densytometrycznego kości.

| Wiek  | Liczba kobiet | Liczba mężczyzn | Ogółem    |
|-------|---------------|-----------------|-----------|
| 65-69 | 896 185       | X               | 896 185   |
| 70-74 | 848 239       | 567 673         | 1 415 912 |
| 75-79 | 688 698       | 372 827         | 1 061 525 |
| 80-84 | 423 801       | 189 761         | 613 562   |
| ≥85   | 239 730       | 84 038          | 323 768   |
| Razem | 3 096 653     | 1 214 299       | 4 310 952 |

Rocznie przybywa w Polsce (wg danych GUS) ok. 80 000 – 100 000 osób w wieku  $\geq 65$  lat. Czy stać nas na przebadanie wszystkich kobiet po 65 r.ż. i mężczyzn po 70 r.ż. w ramach potencjalnej umowy podpisanej z NFZ, czyli na bezpłatne badania skryningowe? Najprawdopodobniej nie. W jakim zakresie NFZ może finansować badania skryningowe, zależy od przeznaczonej sumy pieniędzy na te badania. Znacząc możliwości finansowania, Towarzystwa Osteoporotyczne muszą ustalić kryteria kwalifikacji do bezpłatnych badań. Jednocześnie, znając trudności finansowe państwa, Towarzystwa Osteoporotyczne powinny ustalić minimum koniecznego finansowania badań w osteoporozie, zapewniając je bezpłatnie dla osób z największym ryzykiem złamania kości. Nie zmienia to postaci rzeczy, że z czysto medycznego punktu widzenia, badania skryningowe u kobiet w wieku  $\geq 65$  lat i u mężczyzn w wieku  $\geq 70$  lat byłyby wskazane. Nie wspomniano w wyliczeniach o mężczyznach, co w jeszcze większym stopniu zwiększa zapotrzebowanie na aparaty densytometryczne. Stać nas najprawdopodobniej na strategię dotyczącą diagnostyki, uwzględniającą poza wiekiem i odpowiednim wynikiem badania DXA, obecność dodatkowych czynników ryzyka złamania kości. Liczby te pokazują, jak trudnym problemem jest diagnostyka i leczenie osteoporozy w Polsce, w sytuacji, gdy w niektórych województwach (Warmińsko-Mazurskie, Podkarpackie i Opolskie, wg danych NFZ) nie ma żadnej Poradni Osteoporotycznej, która leczyłaby osteoporozę w ramach umowy z NFZ.

Zmniejszenie kosztów badań skryningowych można uzyskać pamiętając, że:

#### Wskazaniem do badania densytometrycznego kości nie są:

- a) menopauza
- b) bóle kości i stawów

Z obserwacji własnych widać, że bóle kości i stawów niezależnie od wieku, bywają powodem kierowania pacjentów na badanie DXA. Bardziej uzasadnionym badaniem w tych przypadkach jest badanie Rtg wybranego fragmentu szkieletu. Badanie DXA może być wykonane, ale nie jako pierwsze badanie rozpoczynające diagnostykę bólów kości.

#### Do jakiego wieku wykonywać badania densytometryczne kości?

Nie ma dokładnych informacji w literaturze odpowiadających na postawione pytanie. Badania warto wykonywać tak długo, jak długo wynik tego badania będzie nam przydatny dla podejmowania decyzji leczniczych. Planując np. zlecenie bisfosfonianów i spodziewając się efektu przeciwwłamaniowego w drugim roku leczenia, powinniśmy przewidzieć przyjmowanie leku, przez co najmniej 2 lata. Wskazówką mogą być międzynarodowe, wielośrodkowe programy badawcze oceniające skuteczność leków w leczeniu osteoporozy, w których górną granicą wiekową kwalifikującą do wzięcia udziału w badaniach jest najczęściej wiek 80-85 lat. Na badanie densytometryczne kości powinien kierować lekarz. Często inicjatorem wykonania badań densytometrycznych (mowa o badaniach odpłatnych) jest sam pacjent. Aktywność pacjenta jest nie do przecenienia, jednak to lekarz powinien zdecydować o konieczności przeprowadzenia badania (nawet odpłatnego), jak i o jego metodzie. Wykonywane z inicjatywy pacjenta badania stanowią czasami problem interpretacyjny i wpływają na niesłuszne decyzje lecznicze. Obserwuje się np., że nieprawidłowy wynik DXA, bez żadnych czynników ryzyka złamania kości u osoby 50-kilkuletniej bywa „wskazaniem” do podania bisfosfonianów. Biorąc pod uwagę małą wytrwałość w przyjmowaniu leków, zwłaszcza przez osoby bez jawnych objawów choroby, decyzję tę trudno uznać za właściwą.

#### 2.1.2. Zalecenia dotyczące lokalizacji badania densytometrycznego kości

Tab. 10.

U kobiet i mężczyzn w wieku  $\geq 65$  lat badanie w zakresie b.k.k.u.  
A

- U kobiet i mężczyzn w wieku < 65 lat badanie kręgosłupa lędźwiowego w zakresie kręgów L1-L4 w projekcji AP lub b.k.k.u. – badania uznane są za równoważne.
- B** Uwaga: U osób, u których przewidywane I badanie kontrolne będzie wykonywane w wieku  $\geq 65$  lat dla kobiet i  $\geq 70$  lat dla mężczyzn wskazane jest wykonanie badania b.k.k.u. W przypadku znanych lekarzowi ograniczeń do wykonania badania DXA kręgosłupa lędźwiowego (nasilone zmiany zwyrodnieniowe, niemożność oceny, co najmniej 2 kręgi kręgosłupa, duże zwapnienia naczyń, głównie aorty, rzutujące się na kręgosłup w czasie badania, duże deformacje kręgosłupa) należy wykonać badanie b.k.k.u. niezależnie od wieku. W przypadku niemożności, z jakiegokolwiek powodu, wykonania badania w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i b.k.k.u. (np. w znacznej otyłości), należy wykonać badanie densytometryczne w zakresie kości przedramienia
- E** Badanie b.k.k.u. i przedramienia należy wykonywać po stronie nie dominującej
- F** O ostatecznym wyborze lokalizacji badania densytometrycznego decyduje lekarz

### Komentarz

Wybór lokalizacji badania densytometrycznego kości. Istnieją rozbieżności opinii, co do optymalnej lokalizacji szkieletowej badania DXA. Większość autorów zaleca wykonywanie badań w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i/lub w zakresie b.k.k.u. Wieloośrodkowe badania oceniając skuteczność bisfosfonianów, leków z grupy SERM i kalcytoniny oceniały ich skuteczność na podstawie badania kręgosłupa lędźwiowego i b.k.k.u. Wg niektórych doniesień [43, 44] densytometryczne badania obwodowe (kości przedramienia) przewidują ryzyko złamania kości podobnie jak badania centralne (kręgosłup lędźwiowy, b.k.k.u.). Inne doniesienia sugerują, że ryzyko złamania najlepiej ocenia badanie DXA wykonane w tym miejscu, którego ma dotyczyć złamanie [45, 46]. Badania obwodowe nie są przydatne w monitorowaniu leczenia [47]. Niektórzy autorzy zalecają jednoczesne wykonywanie badania kręgosłupa lędźwiowego i b.k.k.u., a podstawą dla podejmowania decyzji leczniczych byłby niższy wynik gęstości wyrażony w T-score. W około 15% przypadków wartość BMD może być bowiem inna w różnych miejscach szkieletu [48, 49]. Z ekonomicznego punktu widzenia badanie w dwóch projekcjach nie zawsze jest jednak możliwe. Według m. in. NOF preferowanym miejscem badania, niezależnie od wieku jest badanie b.k.k.u. [45, 50].

### 2.2. Badanie radiologiczne kości

Wskazaniem do badania Rtg kości w osteoporozie jest:

Tab. 11.

- A Podejrzenie złamania kości  
B Bóle kości o niejasnej przyczynie

### 2.3. Badania ultradźwiękowe kości

Badania ultradźwiękowe nie mogą być uznane za badanie będące podstawą podejmowania decyzji leczniczych w osteoporozie. Badanie ultradźwiękowe nie mierzy zawartości minerału kostnego lub gęstości kości bezpośrednio. Wykazano, że badanie to przewiduje ryzyko złamań kości w zakresie biodra u kobiet w okresie pomenopauzalnym [51] i w okresie przed- i pomenopauzalnym [52], a także w zakresie kręgosłupa u kobiet w okresie przed i pomenopauzalnym [53]. W innych pracach stwierdzono, że badanie ultradźwiękowe jest, co najmniej tak dobrym badaniem jak ocena klinicznych czynników ryzyka złamania kości w przewidywaniu ryzyka osteoporozy [54, 55]. Ograniczeniem w stosowaniu tej metody jest brak akceptacji w rozpoznawaniu osteoporozy na podstawie badania ultradźwiękowego [56, 57]. Nie są ustalone jednak również rekomendacje dotyczące wskazań do leczenia na podstawie badania ultradźwiękowego. Ze względu na niską precyzję badania i powolne zmiany metabolizmu kostnego w badanych miejscach, badanie to nie jest bardzo przydatne w ocenie dynamiki zmian gęstości kości, w tym ocenie skuteczności leczenia. Istotne byłoby ocenić przydatność badania ultradźwiękowego jako badania skriningowego w rozpoznawaniu osteoporozy i ryzyka złamania kości. W jednej z publikacji nie wykazano ekonomicznej efektywności wykorzystania badania ultradźwiękowego w ustalaniu wskazań do badania DXA [58]. Badanie USG nie zostało zaliczone do standardów postępowania w osteoporozie.

W związku z powyższym, najprościej byłoby stwierdzić, że nie ma w ogóle miejsca dla badania ultradźwiękowego w diagnostyce osteoporozy.

Pomimo braku akceptacji badania ultradźwiękowego jako podstawy decyzji terapeutycznych, trudno pominąć jednak fakt obecności tej metody, jej dużej mobilności, ze względu na małe rozmiary sprzętu. W sytuacji bardzo ograniczonego dostępu w wielu rejonach Polski do badań densytometrycznych, tzw. „osiowych”, dotarcie z badaniem ultradźwiękowym do najdalszych zakątków kraju czyni badanie to

atrakcyjnym. Dlatego też, brak efektywności ekonomicznej badania ultradźwiękowego w jednych krajach, nie musi odpowiadać naszej sytuacji. Konieczna jest jedynie świadomość pewnych ograniczeń jej przydatności i właściwa interpretacja wyników. Dlatego też, należałoby dopuścić wykorzystanie badania ultradźwiękowego, ale tylko w przesiewowej diagnostyce osteoporozy. Jakiego byłoby finansowanie tej metody przez NFZ, byłoby określone w czasie rozmów z Towarzystwami Osteoporotycznymi. Badania ultradźwiękowe mogą być wykonane w ramach badań przesiewowych u osób bez żadnego „dużego” czynnika ryzyka złamania kości, u których występują, co najmniej 2 „małe” czynniki ryzyka złamania kości. U osób z obecnością co najmniej 1 „dużego” czynnika ryzyka złamania kości, nie należy wykonywać badania ultradźwiękowego, ponieważ ostateczna decyzja terapeutyczna wymaga, i tak, niezależnie od wyniku, wykonania badania DXA. Z punktu widzenia metody jakościowej oceny czynników ryzyka złamania kości, badanie ultradźwiękowe byłoby uzasadnione jedynie u kobiet przed 65 r.ż. i u mężczyzn przed 70 r.ż.. Wiek  $\geq 65$  lat u kobiet i  $\geq 70$  lat u mężczyzn jest „dużym” czynnikiem ryzyka złamania kości.

### 2.3.1. Interpretacja wyników badania ultradźwiękowego kości

Tab. 12.

- Wynik prawidłowy badania ultradźwiękowego u kobiet i mężczyzn ( $T\text{-score} \geq -1,0$ ), przy
- A nieobecności „dużych” czynników ryzyka złamania kości może być uznany za ostateczny i nie wymaga weryfikacji badaniem DXA
- Wynik badania ultradźwiękowego mieszczący się w granicach wartości  $T\text{-score}$  od  $<-1$  do  $>-$
- B 2,5, przy nieobecności „dużych” czynników ryzyka złamania kości nie wymaga weryfikacji badaniem DXA osiowym u kobiet i mężczyzn.
- Wynik badania ultradźwiękowego mieszczący się w granicach wartości  $T\text{-score}$  od  $<-1$  do
- C  $>-2,5$  przy obecności co najmniej 1 „dużego” czynnika ryzyka złamania kości wymaga weryfikacji osiowym badaniem DXA u kobiet i mężczyzn niezależnie od wieku
- Wynik badania ultradźwiękowego wyrażony wartością  $T\text{-score} \leq -2,5$  wymaga weryfikacji
- D badaniem densytometrycznym metodą tzw. osiową, wg zaleceń zawartych w tabeli 10,
- niezależnie od obecności lub nieobecności „dużych” czynników ryzyka złamania kości u kobiet i mężczyzn

### Komentarz

Treść tabeli 12. odnosi się do wyników badań wykonanych nie tylko z nielicznych wskazań podanych wcześniej, ale do wyników wszystkich badań wykonanych przez pacjenta. Autor wychodzi bowiem z założenia, że nie akceptując nawet badania ultradźwiękowego jako badania standardowego w diagnostyce osteoporozy, należy zaproponować sposób interpretacji tego wyniku pacjentom i lekarzom, którzy to badanie wykonali. Jak wspomniano wcześniej, metoda jest dostępna, nie została zakazana, a możliwość wykonania badania odpłatnie pozwala wykonać to badanie wielu osobom, nie obciążając budżetu NFZ.

Nie ma uzasadnienia dla wykonania badania ultradźwiękowego u osób, u których wykonano wcześniej badanie DXA.

### 2.4. Markery metabolizmu kostnego

Badanie markerów metabolizmu kostnego na obecnym etapie nie może być uznane za badanie rutynowo wykonywane ramach diagnostyki osteoporozy.

Badania markerów metabolizmu kostnego nie są wykorzystywane w badaniach skriningowych w kierunku osteoporozy i w rozpoznawaniu osteoporozy [59] ze względu na ograniczoną swoistość metody, pomimo że średnie wartości stężenia markerów metabolizmu kostnego są wyższe u pacjentów z osteoporozą niż u zdrowych osób. Osteoporoza może wystąpić niezależnie od nasilenia przemian kostnych. Wg niektórych autorów, wysokie wartości stężenia markerów stanowią czynnik ryzyka osteoporozy i uzasadniają jednak wykonywanie badań [60]. Ocena stężenia markerów metabolizmu kostnego może być pomocna w ocenie skuteczności leczenia farmakologicznego, informując o efektach leczenia zanim widoczne to będzie w badaniu DXA.

Badanie markerów metabolizmu kostnego nie jest zalecane w naszym kraju w diagnostyce osteoporozy jako badanie rutynowe ze względu na:

- bardzo małą dostępność metody
- wysoki koszt badania
- długi czas oczekiwania na wynik badania
- brak jednoznacznych kryteriów dotyczących podejmowania decyzji terapeutycznych na podstawie wyników badania.

Chociaż zaakceptowana jest ocena skuteczności leczenia osteoporozy na podstawie obniżania się stężenia markerów metabolizmu kostnego po 3-6 miesiącach leczenia, nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących podejmowania decyzji terapeutycznych na tej podstawie, zwłaszcza przy braku istotnego obniżenia stężenia markerów. Do lekarza należy jednak ostateczna decyzja zastosowania tej metody w diagnostyce osteoporozy. [23]

## 2.5. Inne badania

Następujące badania dodatkowe muszą być wykonane w ramach diagnostyki osteoporozy:

- a) morfologia krwi (jeżeli możliwe z rozmazem)
- b) OB lub CRP
- c) badanie ogólne moczu
- d) stężenie wapnia w surowicy (jeżeli możliwe wapnia zjonizowanego we krwi)

Badania morfologii, OB lub CRP i badanie ogólne moczu są powszechnie wykonywane przy każdej ocenie stanu zdrowia chorego. Nieprawidłowe wyniki badań mogą być wskazówką o chorobach będących przyczyną zaburzeń mineralizacji kości. Przykładem może być np. szpiczak mnogi, niewydolność nerek. Badanie wapnia jest najważniejszym badaniem biochemicznym. Najczęściej wystarczające jest badanie wapnia całkowitego. U chorych z zaburzeniami białkowymi, niewydolnością nerek przydatne jest oznaczanie stężenia wapnia zjonizowanego we krwi. Nie można rozpocząć leczenia osteoporozy za pomocą wapnia i witaminy D bez znajomości stężenia wapnia. Można bowiem przeoczyć rozpoznanie pierwotnej nadczynności przytarczyc, wymagającej innego leczenia (najczęściej operacyjnego). Niskie stężenie wapnia jest sygnałem do prowadzenia suplementacji wapniowej i witaminą D przed rozpoczęciem leczenia za pomocą bisfosfonianów. Kontrola stężenia wapnia w surowicy pozwala uniknąć hipo- i hiperkalcemii w czasie leczenia.

Następujące badania dodatkowe mogą być wykonane w ramach diagnostyki osteoporozy:

- a) stężenie fosforu w surowicy
- b) aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy
- c) wydalanie wapnia w dobowej zbiorce moczu

Stężenie fosforu i aktywność fosfatazy zasadowej w surowicy jest u większości pacjentów z osteoporozą prawidłowe, dlatego trudno uznać to badanie za rutynowe. W przypadku podejrzenia osteomalacji badania te powinny być wykonane. Badanie dobowego wydalania wapnia z moczem nie musi być, wg autora, wykonywane rutynowo. Na podstawie obserwacji wynikających z wieloośrodkowym badań naukowych oceniających skuteczność leczenia osteoporozy wydaje się, że ryzyko kamicy nerkowej w trakcie leczenia wapniem i witaminą D jest niewielkie, u osób które wcześniej nie miały rozpoznanej kamicy nerkowej. Badanie jest bardziej wskazane u osób, które miały wcześniej rozpoznaną kamicę nerkową, lub szczególnie, gdy mają ją obecnie. Ocena aktywności resorpcyjnej w kościach na podstawie dobowej kalciurii też nie jest jednoznaczna. Trudno jest bowiem jednoznacznie ustalić, czy obserwowana hiperkalciuria jest przyczyną osteoporozy, czy jej objawem. Ustępowanie hiperkalciurii w trakcie leczenia antyresorpcyjnego może sugerować to drugie. Ocena zmiany kalciurii w trakcie leczenia, jako sposób oceny skuteczności antyresorpcyjnego leczenia farmakologicznego, wydaje się jednak mało przydatna. [24]

Następujące badania muszą uzupełniać wymienione wcześniej badania w ramach diagnostyki osteoporozy wtórnej:

- a) badanie stężenia PTH i TSH w surowicy
- b) decyzję o wyborze innych badań podejmuje lekarz prowadzący diagnostykę wg ogólnie przyjętych zasad postępowania dotyczącego danej jednostki chorobowej

Wymienienie dwóch badań dodatkowych, tj. stężenia PTH i TSH w surowicy, wynika z oceny ich istotnej roli w rozpoznawaniu przyczyny dla osteoporozy wtórnej, tj. pierwotnej nadczynności przytarczyc i nadczynności tarczycy.

### 2.5.1. Kiedy wykonywać kontrolne badania biochemiczne?

Podstawowym badaniem kontrolnym w czasie leczenia osteoporozy jest oznaczanie stężenia wapnia w surowicy (jeżeli to możliwe wapnia zjonizowanego we krwi) dla optymalizacji dawki wapnia i witaminy D (w przypadku jej podawania) przede wszystkim w celu uniknięcia hiperkalcemii. Pierwsze kontrolne badanie powinno być wykonane nie później niż po 3 miesiącach. Dalsze badania zależą od decyzji lekarza leczącego, jednak nie rzadziej niż co 6 miesięcy.

Terminy badań kontrolnych nie są dokładnie określone w literaturze. Oznaczenie kontrolnego stężenia wapnia w surowicy proponuje się czasami znacznie wcześniej, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek, gdzie ryzyko hiperkalcemii pociąga za sobą ryzyko pogorszenia czynności nerek. Dlatego też u tych chorych należy pierwsze badanie kontrolne wapnia wykonać po 2 tygodniach. Przy prawidłowym pierwszym badaniu stężenia fosforu w surowicy, nie ma konieczności wykonywania kontrolnych badań stężenia fosforu. Wskazówką dla decyzji o terminach kontrolnych badań mogą być międzynarodowe wieloośrodkowe badania dotyczące oceny

skuteczności działania leków w osteoporozie. Najczęściej na początku leczenia (pierwszy-drugi rok) badania wykonywane są w odstępach 3-miesięcznych, później, co pół roku. Nie wydaje się, aby w codziennej praktyce, poza indywidualnymi przypadkami, należało wykonywać badania częściej.

### 3. Jakie są wskazania do leczenia osteoporozy?

Podstawowym kryterium oceny wskazań do leczenia farmakologicznego jest ocena ryzyka złamania kości.

Określenie „leczenie farmakologiczne” zostało użyte w znaczeniu najczęściej stosowanym w codziennej praktyce. Określenie te zarezerwowane jest m.in. dla leków antyresorpcyjnych, jak np. bisfosfoniany, czy leki z grupy SERM. Podawanie wapnia i witaminy D, jest zaliczane do profilaktyki osteoporozy i często nie jest uznawane za „leczenie”. Leczenie farmakologiczne, bez prawidłowej suplementacji wapnia i często witaminy D nie jest jednak skuteczne.

Proponowane obecnie uwzględnienie 10-letniego ryzyka złamania kości zostało powszechnie zaakceptowane. Ze względów ekonomicznych myśli się przede wszystkim o ryzyku dotyczącym złamania szyjki kości udowej, czy też innych fragmentów b.k.k.u. Przekroczenie 10% ryzyka złamania kości dla danej osoby w okresie najbliższych 10 lat, jest najczęściej akceptowane jako wskazanie do rozpoczęcia leczenia. Nie znając jednak częstości złamań kości, ani kosztów leczenia 25 złamań, jak i kosztów powikłań nieleczonych złamań kości, trudno wypowiadać się nam na temat ekonomii. Może np. dopiero 15% ryzyko złamania kości uzasadnia leczenie w Polsce? Decyzja o wyborze tych kryteriów może być różna w różnych krajach, w zależności od miejscowych warunków ekonomicznych.

Metoda jakościowa, jak również proste metody półilościowe stosowane dotychczas, zakładają obecność pewnych czynników ryzyka złamania kości i nieprawidłowego wyniku badania DXA (różnie wg różnych autorów) jako podstawy przy podejmowaniu decyzji leczniczych. Autor w pierwszej części opracowania („Porównanie półilościowej i jakościowej metody oceny czynników ryzyka złamania kości w osteoporozie”) próbował wykazać porównywalną przydatność metody jakościowej i proponowanej obecnie metody półilościowej w ocenie ryzyka złamania kości, a więc i w kwalifikacji do leczenia.

Metoda jakościowa zdała praktyczny egzamin od wielu lat w rozpoznawaniu np. toczenia trzewnego, reumatoidalnego zapalenia stawów, gorączki reumatycznej.

Proponuje się różne sposoby kalkulacji ryzyka osteoporozy i złamania kości.

1. The Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) [11]
2. The Osteoporosis Risk Assessment Instrument (ORAI) [15]
3. The Age, Body Size, No Estrogen score (ABONE) [16]

Testy SCORE i ORAI były porównywalne z metodą proponowaną przez z NOF [61]

W tabeli 13. przedstawiono wskazania do leczenia osteoporozy na podstawie wyniku badania densytometrycznego kości i oceny klinicznych czynników ryzyka złamania kości. [26]

| Czynniki ryzyka złamania kości           | Wskazania                                                                                                    |                                       |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Wynik DXA                                | Kliniczne                                                                                                    | Wskazania                             |
| A Każdy wynik badania DXA                | Przebyte złamanie osteoporotyczne kręgosłupa i b.k.k.u.                                                      | Leczenie                              |
| B T-score <-2,0 b.k.k.u.                 | A. Co najmniej 1 „duży” czynnik ryzyka złamania kości                                                        | Leczenie                              |
| B T-score <-2,0 b.k.k.u.                 | B. Co najmniej 2 „małe” czynniki ryzyka złamania kości                                                       | Leczenie                              |
| B T-score <-2,0 b.k.k.u.                 | C. Bez żadnego „dużego” i najwyżej 1 „małym” czynnikiem ryzyka złamania kości                                | Bez leczenia/profilaktyka osteoporozy |
| C T-score <-2,0 w kręgosłupie lędźwiowym | A. Co najmniej 1 „duży” czynnik ryzyka złamania kości u kobiety w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku < 70 lat  | Leczenie                              |
| C T-score <-2,0 w kręgosłupie lędźwiowym | B. Co najmniej 2 „małe” czynniki ryzyka złamania kości u kobiety w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku < 70 lat | Leczenie                              |
| C T-score <-2,0 w kręgosłupie lędźwiowym | C. Bez żadnego „dużego” i najwyżej 1 „małym” czynnikiem ryzyka złamania kości                                | Bez leczenia/profilaktyka osteoporozy |
| D T-score ≥-2,0 b.k.k.u.                 | Wszystkie przypadki, poza przebyłym złamaniem osteoporotycznym kręgosłupa i/lub b.k.k.u.                     | Bez leczenia/profilaktyka osteoporozy |

|                                                |                                                                                          |                                       |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| E T-score $\geq -2,0$ w kręgosłupie lędźwiowym | Wszystkie przypadki, poza przebyłym złamaniem osteoporotycznym kręgosłupa i/lub b.k.k.u. | Bez leczenia/profilaktyka osteoporozy |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

Przy badaniu DXA przedramienia decyzje lecznicze jak przy badaniu kręgosłupa lędźwiowego (patrz wskazania do badania przedramienia w tab. 10, p. D).

#### UWAGA:

Powyższe zalecenia, uwzględniające stan kliniczny i wynik badania densytometrycznego, zgodnie z intencją autora, dotyczą wszystkich dorosłych osób, zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

#### Komentarz

1. Proponuje się, za Delmasem [8] przyjąć przebyte złamanie osteoporotyczne kręgosłupa i b.k.k.u. za wskazanie do leczenia farmakologicznego, niezależnie od wyniku badania DXA. Pozostałe złamania osteoporotyczne, w tym złamanie Colles'a, uznano za „duży” czynnik ryzyka kolejnego złamania i oceniono przy podejmowaniu decyzji leczniczych, tak jak pozostałe „duże” czynniki ryzyka złamania kości, z koniecznością uwzględnienia wyniku badania DXA.

2. Przesunięto arbitralnie granicę wartości T-score =  $-2,0$  dla podejmowania decyzji leczniczych zarówno dla badania szyjki kości udowej, jak i kręgosłupa lędźwiowego, biorąc pod uwagę informacje wskazujące na występowanie złamań osteoporotycznych aż u ok. 55-75% osób bez spełnienia typowych kryteriów densytometrycznego rozpoznania osteoporozy (T-score  $\leq -2,5$ ) [10, 62, 63]. Jak dotąd IOF proponował stosowanie klasycznej wartości T-score =  $\leq -2,5$ , NOF przy nieobecności klinicznych czynników ryzyka złamania kości T-score =  $-2,0$ , a przy obecności któregoś z czynników ryzyka, nawet T-score =  $-1,5$ . Wszystkie te decyzje, należy sądzić, były podejmowane również w arbitralny sposób.

3. Osoby z wynikiem DXA wyrażonym wartością T-score =  $\leq -2,0$ , przy obecnym co najwyżej jednym „małym” czynnikiem ryzyka złamania kości, nie zostały zakwalifikowane do leczenia farmakologicznego. Sytuacja ta, przy zastosowaniu metody jakościowej, jest tylko hipotetyczna. Osoba ta nie miała wskazań do badania DXA (bez „dużego” czynnika ryzyka złamania, w domyśle jest to kobieta przed 65 r.ż. lub mężczyzna przed 70 r.ż.). Skoro w takiej sytuacji nie uważamy za wskazane wykonywanie badania DXA, to konsekwentnie, nie widzimy wskazań do leczenia.

4. Badanie DXA w zakresie przedramienia jest wykonywane jedynie w przypadku niemożności wykonania badania osiowego. Będą to tylko bardzo nieliczne przypadki. Nawet, jeżeli decyzje lecznicze nie są udokumentowane w literaturze, muszą być podejmowane. Jedyne, wg autora, rozsądne rozwiązanie w tej sytuacji, to korzystanie z zaleceń zarezerwowanych dla badań osiowych.

5. Z powodu braku jasnych wytycznych dotyczących kobiet przed menopauzą i mężczyzn w ogóle, należy zaproponować jakiś system postępowania. Dopóki nie pojawią się informacje dotyczące konieczności innego postępowania, powinniśmy postępować tak, jak w przypadku kobiet po menopauzie. Wydaje się, że większym błędem byłoby zaniechanie jakiegokolwiek postępowania, niż próba postępowania wg takich zasad, nawet jeżeli niedoskonałych. Co do jednego jesteśmy wszyscy zgodni, że u kobiet przed menopauzą i młodszych mężczyzn (nie ma ustalonej precyzyjnej granicy wieku) nie ma wskazań do przeprowadzenia badań skriningowych w kierunku osteoporozy. Każde podejrzenie osteoporozy w tym wieku (np. przebyte złamanie kości bez dużego urazu) każe podejrzewać osteoporozę wtórną. Z kolei choroba, czy leki będące potencjalnym ryzykiem osteoporozy, powinno skłaniać nas do profilaktyki osteoporozy. Istnieje też zgodność, co do braku konieczności badań przesiewowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym najczęściej aż do wieku 65 lat, przy braku istotnych czynników ryzyka złamania kości. U mężczyzn ta granica jest przesuwana najczęściej do 70 r.ż. 28

#### 4. Jak leczyć osteoporozę?

##### 4.1. Co jest warunkiem skutecznego leczenia?

Warunkiem skutecznego leczenia osteoporozy i zapobiegania złamaniu kości jest:

Tab. 14.

A Eliminacja potencjalnych czynników ryzyka osteoporozy

Zapewnienie prawidłowej podaży wapnia w łącznej dawce (dieta wraz z uzupełnieniem

B wapnia w lekach) ok. 1500 mg/dziennie u mężczyzn i kobiet po 50 r.ż.; ok. 1000 mg/dziennie u kobiet i mężczyzn przed 50 r.ż.; ok. 1500 mg u kobiet w okresie menopauzy

C U osób w wieku po 50 r.ż. podawanie wit. D3 w dobowej dawce 400-800 j

U osób starszych, z przewlekłą niewydolnością nerek wskazane jest podawanie aktywnych

D metabolitów witaminy D, najczęściej w dawce 0,25-0,5 µg/dz.

E Poprawa sprawności fizycznej chorego

Powyższe zalecenia wymagają zastosowania niezależnie od stopnia ryzyka złamania kości. Wchodzą w zakres profilaktyki osteoporozy.

#### Komentarz

Dotyczący stosowania leków zawierających wapń. Właściwa podaż wapnia zapobiega utracie masy kostnej u dorosłych. Wykazano to w grupie kobiet w okresie pomenopauzalnym [64, 65], u starszych kobiet w zakresie b.k.k.u. [66], u starszych mężczyzn [67]. Nie wykazano natomiast wpływu suplementacji wapnia na redukcję ryzyka złamania kości [68, 69]. Przy średnim spożyciu wapnia w diecie w Polsce ok. 400 mg/dziennie, zaleca się suplementację wapnia w ilości 600-800 mg/dziennie. Zaleca się spożycie ok. 1000 mg wapnia u kobiet w okresie przed menopauzą i u mężczyzn oraz 1500 mg wapnia u kobiet, które nie stosują estrogenów [70]. Nie należy przekraczać dobowej dawki wapnia w ilości 2000 mg [71]. Przy podawaniu wapnia w dawce większej niż 500 mg dziennie, dawka powinna być podzielona na dwie części. W Polsce najczęściej stosowanym preparatem wapnia jest węglan wapnia, zawierający 40% elementarnego wapnia. Zaleca się przyjmowanie węglanu wapnia w czasie posiłków. W stanach achlorhydrii wchłanianie wapnia jest zmniejszone, stąd przyjmowanie leku w czasie posiłku ułatwia wchłanianie. W przypadku chorych z niedoborem żelaza i następową niedokrwistością, zaleca się przyjmowanie wapnia w czasie śniadania, posiłku o najmniejszej zawartości żelaza. Węglan wapnia, zmniejsza bowiem istotnie wchłanianie żelaza z diety [72].

#### Komentarz

Dotyczący stosowania witaminy D3. Niedobór witaminy D charakteryzuje się hipokalcemią lub hipofosfatemią. Subkliniczny niedobór witaminy D jest częsty i może być przyczyną osteoporozy. Zapasy witaminy D zmniejszają się z wiekiem [73], szczególnie w czasie zimy. U osób starszych zmniejsza się produkcja endogennej witaminy D, jak i spożycie [74]. Jelitowa oporność na działanie kalcytriolu może być również przyczyną ujemnego bilansu wapniowego u starszych osób [75]. Niedobór witaminy jest częsty [76]. Rozpoznaje się go, gdy stężenie 25(OH)D3 jest poniżej 20 nmol/l. Kobiety w okresie pomenopauzalnym z niedoborem witaminy D miały niższą gęstość mineralną kości [77, 78]. Trzydzieści procent pacjentów ze złamaniem b.k.k.u. miało niedobór witaminy D [79]. Rekomendowana dawka witaminy D u osób w wieku 51-70 lat to 400 j/dziennie, a 600-800 j u osób starszych. 29 Podawanie witaminy D wymaga jednoczesnej suplementacji wapniowej. Skuteczność witaminy D jest widoczna szczególnie przy jej niedoborze. W czasie leczenia witaminą D obserwowano wzrost gęstości kości [80]. Wpływ witaminy D na redukcję częstości złamań kości jest opisywany różnie. Opisywano zmniejszenie częstości złamań kości [67] oraz brak pozytywnego wpływu na częstość złamań [81]. To drugie stanowisko jest powszechniej przyjmowane. Podawanie witaminy D może zwiększać siłę mięśniową i zmniejszać ryzyko upadków [82].

#### Komentarz

Dotyczący stosowania aktywnych metabolitów witaminy D. Starsze osoby są narażone na niedobór witaminy D z powodu mniejszej ekspozycji na światło słoneczne w porównaniu do osób młodych, zmniejszoną syntezę 25(OH)D3 w skórze i niską zawartość witaminy D w diecie [83]. Znaczna grupa osób w starszym wieku, pomimo prawidłowego stężenia witaminy D w surowicy, może być narażona na obniżone stężenie aktywnej postaci witaminy D w surowicy [84] z powodu zmniejszonej aktywności 1-hydroksylazy w nerkach [85]. Uzasadnia to stosowanie u osób starszych którejś z aktywnych postaci witaminy D, kalcytriolu lub alfacalcydolu.

U chorych z przewlekłymi chorobami wątroby w przypadku konieczności podawania witaminy D, wskazane jest podawanie kalcyfediolu.

#### Komentarz

Aktywność fizyczna jest istotnym elementem prawidłowego postępowania z chorym na osteoporozę i zapobiegania złamaniom kości. Pacjenci w starszym wieku z przebyłym złamaniem biodra byli mniej aktywni fizycznie przez całe dorosłe życie [86]. Wykazano mniejszą liczbę złamańiskoenergetycznych u mężczyzn z większą aktywnością fizyczną [87]. Aktywność fizyczna u dorosłych zmniejsza ryzyko upadku, a przez to ryzyko złamania kości [88]. Ćwiczenia u starszych osób muszą być indywidualizowane. Wyniki badań wykazały, że ćwiczenia fizyczne mogą zwiększać masę mięśni i ich siłę oraz redukować ryzyko upadków o ok. 25% u starszych osób [89]. Nie jest jednak pewne, czy takie ćwiczenia zmniejszają ryzyko złamań kości. Różnego rodzaju ćwiczenia fizyczne stymulują niewielki wzrost gęstości kości, co ustępuje po zaprzestaniu ćwiczeń. W czasie ćwiczeń fizycznych u osób starszych obserwowano zmniejszenie częstości złamania biodra, z jednoczesnym jednak zwiększeniem częstości złamań typu Colles'a.

#### 4.2. Jakie leki są stosowane w leczeniu farmakologicznym?

W przypadku spełnienia kryteriów kwalifikacyjnych zawartych w tab. 13, konieczne jest zastosowanie leczenia farmakologicznego. Wymienione poniżej leki są stosowane w Polsce w leczeniu osteoporozy, a nie w jej profilaktyce. W leczeniu farmakologicznym mającym na celu zmniejszenie ryzyka złamania kości (pierwszego i kolejnych) stosujemy:

Tab. 15.

|                                |                                                    |
|--------------------------------|----------------------------------------------------|
| A Bisfosfoniany                | Alendronian Osteoporoza ze złamaniami i bez złamań |
|                                | Risedronian Osteoporoza ze złamaniami i bez złamań |
| B Leki z grupy SERM Raloksyfen | Osteoporoza ze złamaniami i bez złamań             |
| C Ranelinian strontu           | Osteoporoza ze złamaniami i bez złamań             |

|                |                           |
|----------------|---------------------------|
| D Teriparatide | Osteoporoza ze złamaniami |
| E Kalcitonina  | Osteoporoza ze złamaniami |
| F HTZ          | Nieliczne sytuacje        |

### Komentarz

Alendronian jest skuteczny w zapobieganiu złamaniom kręgosłupa, biodra i złamaniom pozakręgosłupowym u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Zwiększa gęstość kości we wszystkich badanych fragmentach szkieletu. Alendronian stosowany w połączeniu z estrogenami lub raloksyfenem w większym stopniu zwiększa gęstość kości. Nie wykazano jednak zwiększenia skuteczności przeciwzłamaniowej leku [90]. Tygodniowa dawka leku (70 mg w tablecie) ma podobny wpływ na gęstość kości jak forma codziennej tabletki (po 10 mg) [91, 92]. Nie ma jednak danych na temat porównania przeciwzłamaniowego efektu tygodniowej formy leku. Skuteczność przeciwzłamaniową leku wykazano w wielu pracach [93, 94]. Skuteczność leku wykazano u kobiet z przebyłym złamaniem kręgosłupa [93], jak i bez przebytego złamania [95]. Alendronian zwiększa gęstość kości we wszystkich badanych miejscach szkieletu i istotnie (o 36%) zmniejsza ryzyko złamania kręgosłupa u kobiet z wyjściową wartością T-score  $< -2,5$  [96]. Wykazano zmniejszenie częstości pozakręgosłupowych złamań w ciągu roku u kobiet w okresie pomenopauzalnym przy T-score  $< -2,0$  [95]. Alendronian zapobiega utracie masy kostnej u zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym, nie wykazano jednak efektu przeciwzłamaniowego u tych kobiet. Najdłuższy opublikowany okres stosowania alendronianu to okres 10 lat [96, 97]. Największy wzrost gęstości kości obserwowano w pierwszych 5 latach. Efekt przeciwzłamaniowy utrzymywał się przez cały okres leczenia. W grupie pacjentów, u których odstawiono lek po 5 latach obserwowano stopniowy spadek skuteczności leku oceniany na podstawie gęstości kości i stężenia markerów metabolizmu kostnego. Sugeruje się możliwość zmniejszenia dawki leku o połowę po 5 latach leczenia. Jest to również okres, kiedy przy stabilizacji wyników DXA i stanu klinicznego chorego, można rozważać przerwanie leczenia. Wg niektórych po odstawieniu leku efekt, przynajmniej densytometryczny, utrzymuje się jeszcze przez 1 rok.

### Komentarz

Risedronian w dawce 5 mg dziennie jest skuteczny w zapobieganiu złamań kręgosłupowych, biodra i pozakręgosłupowych. W okresie 3-letniego leczenia zmniejsza ryzyko złamania kręgosłupa o 41-49% i złamań pozakręgosłupowych o 33-39% [98, 99]. Efekt przeciwzłamaniowy był widoczny już w pierwszym roku leczenia. Wykazano zmniejszenie ryzyka złamania biodra o 40% u osób z obniżoną gęstością kości [100]. U osób z przebyłym złamaniem kręgosłupa ryzyko złamania biodra obniżało się o 60%. Efekt przeciwzłamaniowy jest mniejszy przy gęstości kości wyrażonej w T-score powyżej  $-2,0$ . Po 7 latach leczenia (najdłuższe publikowane dane) utrzymuje się wzrost gęstości kości i działanie przeciwzłamaniowe [101]. Risedronian jest obecnie dostępny również w postaci tabletek podawanych w jednej dawce na tydzień [102].

### Komentarz

#### Stosowanie Selektywnych Blokerów Receptora

##### Estrogenowego (SERM)

Przedstawicielem tej grupy lekowej jest dostępny w Polsce raloksyfen. Leki z tej grupy mają aktywność w tkance kostnej, a nie w układzie rozrodczym [103]. Badania dotyczące osteoporozy przeprowadzono u kobiet w wieku 45-60 lat. W czasie 2-letniego leczenia obserwowano wzrost 31 gęstości kości we wszystkich badanych miejscach szkieletu, niezależnie od dawki leku - 30, 60 i 150 mg dziennie [104]. Podobne wyniki obserwowano w czasie 3-letniego leczenia [105]. W czasie 3-letniego leczenia kobiet z w okresie pomenopauzalnym (60 i 120 mg dziennie) obserwowano zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa, bez wpływu na złamania pozakręgosłupowe [106]. Po 4 latach leczenia (60 mg dziennie) obserwowano nadal zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa [107]. Nadal nie było jednak zmniejszenia ryzyka złamań pozakręgosłupowych. Zmniejszenie ryzyka złamania pozakręgosłupowego obserwowano jedynie w grupie kobiet z najcięższymi złamaniami kręgosłupa obecnymi przed rozpoczęciem leczenia [108]. W badaniach porównawczych stwierdzono mniejszy wpływ raloksyfenu (60 mg/dziennie) na gęstość mineralną kości w porównaniu do alendronianu (70 mg/tydzień) [109] i estrogenów (0,625 mg skoniugowanych estrogenów/dziennie) [110]. Po odstawieniu leku powraca ubytek masy kostnej [111].

### Komentarz

#### Stosowanie ranelinianu strontu

W dwa lata trwającym programie dotyczącym kobiet w okresie pomenopauzalnym, z co najmniej jednym przebyłym złamaniem kręgosłupa obserwowano wzrost gęstości kości w zakresie kręgosłupa. W drugim roku obserwacji zmniejszyło się ryzyko nowych złamań kręgosłupa w największej stosowanej dawce (2 g/dziennie) [112]. W trzyletnim programie obserwowano wzrost gęstości kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego i szyjce kości udowej oraz redukcję liczby nowych złamań kręgosłupa o 41% [113]. W innym programie, dotyczącym skuteczności ranelinianu strontu w osteoporozie u kobiet w okresie pomenopauzalnym stwierdzono redukcję liczby złamań kręgosłupa oraz wszystkich złamań pozakręgosłupowych w czasie 3 lat trwania programu. Stwierdzono jednocześnie redukcję liczby złamań biodra u kobiet najbardziej narażonych na ryzyko złamania kości, w wieku  $\geq 74$  lat i z wynikiem DXA w zakresie szyjki kości udowej  $\leq -3,0$  [114].

## Komentarz

Teriparatide (rekombinowany ludzki parathormon, fragment 1-34 parathormonu) jest lekiem o anabolicznym działaniu. Jest skutecznym lekiem zwiększającym gęstość mineralną kości w zakresie całego szkieletu [115, 116]. Obserwowano istotne obniżenie ryzyka złamania kręgosłupa i złamań pozakręgosłupowych [116]. Lek jest podawany podskórnie, został zarejestrowany do podawania nie dłuższego niż 2 lata. W Polsce istnieje możliwość wystąpienia do NFZ o refundowany zakup leku. Pacjenci z bardzo zaawansowaną osteoporozą, nieskutecznie leczeni innymi lekami, mogą być kandydatami do stosowania tego leku. Podejmowane są próby podawania teriparatydu w połączeniu z lekami antyresorpcyjnymi, głównie bisfosfonianami. Nie wykazano przewagi łącznego podawania obu leków [117]. Nie było również przewagi wcześniejszego podawania bisfosfonianu (alendronianu) przed parathormonem nad skutecznością samego parathormonu [118]. Mogą być podejmowane próby podawania bisfosfonianu po parathormonie. Skuteczność stosowania parathormonu po wcześniejszym leczeniu raloksyfenem i estrogenami była podobna jak stosowanie samego parathormonu [116].

## Komentarz

Kalcytonina jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu osteoporozy. W najdłuższym trwającym programie badawczym, w czasie 5-letniego leczenia obserwowano zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa o 36% w grupie chorych otrzymujących 200 j donosowo dziennie [119]. Nie wykazano zmniejszenia częstości złamań pozakręgosłupowych. Dawkowanie codzienne leku jest jedynym sposobem rekomendowanym obecnie przez producenta. Obecnie lek jest coraz rzadziej stosowany w leczeniu osteoporozy, a najczęściej stosowany sposób dawkowania to przerywane podawanie leku, 32 najczęściej 2-3 miesiące leczenia na przemian z 2-3 miesiącami przerwy. Taki sposób dawkowania nie został poparty żadnymi większymi pracami naukowymi. Sposoby innego podawania leku nie znajdują uzasadnienia, a stosując lek w taki nietypowy sposób, nie jesteśmy nawet w stanie wykazać jego skuteczności, poza obserwowanym czasami efektem przeciwbólowym. Lek znajduje obecnie zastosowanie głównie w leczeniu bólu po złamaniu kości [120] i w zespole Sudecka [121]. Obserwuje się wzrost gęstości kości w zakresie kręgosłupa, bez istotnych zmian w innych fragmentach szkieletu [119]. Lek bywa stosowany w migrenie [122], bólach fantomowych kończyn [123], w bólach pooperacyjnych [121].

## Komentarz

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)

Kobiety z przedwczesną menopauzą (najczęściej przed 45 r.ż.) mają zwiększone ryzyko osteoporozy [124]. Przyspieszona utrata masy kostnej u kobiet zaczyna się w okresie pojawienia się nieregularnych miesiączek, i trwa przez 4-5 lat, czasami do 10 lat [125]. HRT w okresie pomenopauzalnym jest skuteczna w hamowaniu utraty masy kostnej i jej zwiększaniu w tym okresie [126, 127]. Skuteczność przeciwlamaniowa dotyczy kręgosłupa i kości przedramienia u kobiet we wczesnym, kilkuletnim okresie pomenopauzalnym [128, 129]. Istotnym problemem ograniczającym stosowanie HTZ jest zwiększone ryzyko nowotworów sutka i jajników oraz powikłań naczyniowo-sercowych. Ze względu na ryzyko istotnych powikłań i niewielką skuteczność przeciwlamaniową, hormonalna terapia zastępcza nie jest obecnie uważana za leczenie pierwszego rzutu w osteoporozie. Ryzyko objawów ubocznych przewyższa spodziewane efekty stosowania HTZ w osteoporozie. Jedyną okolicznością uzasadniającą stosowanie HTZ w osteoporozie jest profilaktyka przeciwlamaniowa u kobiet w okresie pomenopauzalnym z objawami klimakterycznymi.

## Komentarz

Stosowanie fluorku sodu

Nie jest obecnie zalecany w leczeniu osteoporozy. Nie wykazano redukcji ryzyka złamania kręgosłupa i złamań pozakręgosłupowych u kobiet w okresie pomenopauzalnym [130], pomimo wzrostu gęstości kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego [131] i szyjki kości udowej [132]. Przedstawione powyżej leki są zalecane przede wszystkim w osteoporozie pomenopauzalnej.

## Czy u kobiet w okresie przed menopauzą, z osteoporozą wtórną można stosować powyższe leki?

Zostały przeprowadzone badania dotyczące leczenia osteoporozy posterydowej za pomocą alendronianu i risedronianu. W innych przypadkach rozpoznania osteoporozy wtórnej, pomimo braku przeprowadzonych badań sytuacja zmusza nas do podjęcia leczenia za pomocą dostępnych leków. Wybór któregoś z dostępnych leków musi zależeć już od decyzji lekarza leczącego.

## Czy u mężczyzn możemy stosować powyższe leki?

Alendronian został zarejestrowany do stosowania u mężczyzn z osteoporozą [3, 133].

## Inne leki u mężczyzn

Testosteron

U mężczyzn z hipogonadyzmem pierwotnym i wtórnym obserwowano wzrost gęstości kości w zakresie kręgosłupa lędźwiowego w czasie leczenia testosteronem [134, 135]. Testosteron jest skuteczny w podwyższaniu gęstości kości, szczególnie u mężczyzn z obniżonym stężeniem testosteronu przed leczeniem. Prace te były oparte na obserwacjach na niewielkich grupach mężczyzn. Leczenie za pomocą testosteronu nie jest powszechnie stosowane. Nie ma przekonujących danych na skuteczność testosteronu u starszych

mężczyzn z obniżoną gęstością kości i bez jawnego klinicznie hipogonadyzmu w leczeniu osteoporozy [136].

Propozycję leczenia w osteoporozie, przy uwzględnieniu obecności czynników ryzyka złamania kości i wyniku badania densytometrycznego przedstawiono na rycinach 1 i 2 (strona 48 i 49).

### 4.3. Jak długo stosować leczenie farmakologiczne?

Leczenie farmakologiczne u chorego z przebyłym złamaniem osteoporotycznym kości jest stosowane tak długo, jak długo jest skuteczne (patrz p. 5), nie dłużej jednak niż najdłuższe obserwacje danego leku w badaniach klinicznych.

#### Komentarz

Najdłuższe opisywane w literaturze stosowanie leków w leczeniu osteoporozy to:

1. Alendronian – 10 lat [96, 97]
2. Risedronian – 7 lat [101]
3. Raloksyfen – 4 lata [107]
4. Ranelinian strontu – 3 lata [113, 114]

Leczenie farmakologiczne u chorego bez przebytego złamania kości może trwać krócej, po czym może być podjęta próba odstawienia leku.

Leczenie farmakologiczne u chorego bez przebytego złamania kości może trwać krócej, po czym może być podjęta próba odstawienia leku. Spośród wymienionych leków problem ten dotyczy szczególnie bisfosfonianów, ponieważ jak dotąd, udokumentowano w literaturze medycznej ich najdłuższe stosowanie. Na podstawie dostępnych danych trudno jest jednoznacznie odpowiedzieć na postawione pytanie. Można zaproponować okres 5 lat, po których lek można odstawić, utrzymując pozostałe 34 postępowanie, takie jak w profilaktyce osteoporozy. Okres 5 lat został zaproponowany na podstawie publikowanych materiałów dotyczących alendronianu, z których wynika, że w czasie 5 lat lek ten wykazywał największą skuteczność przeciwzłamaniową [97]. Rozważa się nawet zmniejszenie do połowy dawki alendronianu po 5 latach leczenia.

### Kiedy wykonać kontrolne badanie DXA po odstawieniu leku?

Okres przerwy w leczeniu bisfosfonianami do podjęcia kolejnej decyzji na temat dalszego postępowania może trwać 2 lata. Obserwowano, utrzymywanie się niezmięnionej gęstości kości po jednym roku od odstawienia alendronianu [137]. Ze względów medycznych w okresie 2 lat można, więc nie wykonywać badania densytometrycznego kości, ponieważ po roku nie powinniśmy spodziewać się istotnego obniżenia gęstości kości. Ze względów psychologicznych, może być to trudne do zaakceptowania dla pacjenta, dlatego też w większości przypadków wykonamy kontrolne badanie najprawdopodobniej po jednym roku. Wskazaniem do ponownego zlecenia leku będzie istotne obniżenie gęstości kości w kontrolnym badaniu DXA. W przypadku pozostałych leków, kontrolne badanie powinno być wykonane po jednym roku, ponieważ po ich odstawieniu nie utrzymuje się działanie wpływające na gęstość kości, tak jak przy stosowaniu raloksyfenu [111] lub brak jest danych na ten temat.

W przypadku leczenia uznanego za nieskuteczne (patrz p. 5), należy zalecić podawanie leku z innej grupy lekowej.

## 5. Jak oceniać wyniki leczenia?

### 5.1. Ocena skuteczności leczenia polega na ocenie:

Tab. 16.

- A Stanu klinicznego
- B Wyników badania DXA

#### 5.1.A. Ocena stanu klinicznego:

- a) Nieobecność złamania kości w danym okresie leczenia nie jest wystarczającym dowodem na skuteczność leczenia.
- b) Wystąpienie złamania kości w pierwszym roku leczenia nie jest wystarczającym dowodem na brak skuteczności przeciwzłamaniowej leku.
- c) Wystąpienie złamania osteoporotycznego w drugim roku leczenia sugeruje brak skuteczności przeciwzłamaniowej leku.

Nieobecność złamania kości, chociaż bardzo ważna, nie jest wystarczającym dowodem na skuteczność leczenia farmakologicznego. Byłoby tak w przypadku corocznego występowania złamań u chorych z osteoporozą. Nieobecność złamania może wynikać również ze świadomego unikania przez chorego urazów.

Większość leków stosowanych w leczeniu osteoporozy wykazuje swoje przeciwzłamaniowe działanie od drugiego roku podawania. Skuteczność risedronianu w zakresie redukcji liczby złamań pozakręgosłupowych [138] i złamań kręgosłupa [139] opisywano już w pierwszych 6 miesiącach stosowania leku. W przypadku więc risedronianu, wystąpienie nowego złamania kości w drugim półroczu leczenia mogłoby sugerować brak skuteczności leku. Przed 35 podjęciem jednak ostatecznej decyzji o zmianie leku wskazana byłaby ocena prawidłowości w stosowaniu leku i leczeniu towarzyszącym.

Przed ostateczną oceną skuteczności leku konieczna jest ocena prawidłowego stosowania zaleconych leków, weryfikacja rozpoznania z uwzględnieniem nie rozpoznanej wcześniej osteoporozy wtórnej.

### 5.1.B. Ocena skuteczności leczenia polega głównie na ocenie wyników badania DXA

### 5.2. Jak interpretować kontrolne badanie DXA?

Wynik badania można uznać za istotnie różny od poprzedniego (niższy lub wyższy), kiedy różnica jest większa od *najmniejszej istotnej zmiany* dla danego fragmentu szkieletu. Przy różnicy wyników mniejszej lub równej *najmniejszej istotnej zmianie* wynik kontrolny należy uznać za niezmienny.

Warunkiem prawidłowej interpretacji kontrolnych wyników DXA jest znajomość najmniejszego błędu metody (LSC – the least significant change), aby uniknąć nieprawidłowej interpretacji zmian wyników. W przypadku nieposiadania przez daną pracownię obliczonych wartości najmniejszej istotnej zmiany, upoważnione Towarzystwa powinny zarekomendować wartości LSC dla każdego fragmentu szkieletu.

Tab. 17. Najmniejsza istotna zmiana wyniku uzyskana w Pracowni Densytometrycznej Akademii Medycznej w Warszawie przy użyciu aparatu Lunar DPX-L:

Błąd pomiaru LSC Rekomendowane

LSC

|                                        |      |       |      |
|----------------------------------------|------|-------|------|
| Kręgosłup L2-L4*                       | 0,88 | 2,51  | 3,0  |
| Szyjka kości udowej                    | 1,90 | 5,39  | 6,0  |
| Krętarz                                | 2,35 | 6,76  | 7,0  |
| Trójkąt Warda                          | 4,09 | 11,61 | 12,0 |
| Trzon kości promieniowej               | 1,26 | 3,13  | 4,0  |
| Część ultradystalna kości promieniowej | 2,70 | 7,66  | 8,0  |

\* LSC oznaczano dla L2-L4. Nie wyliczono LSC dla badania całego szkieletu. Liczbowa wartość rekomendowanego LSC została wyrównana do równych wartości (wygodniejszych w użyciu) „w górę”, a nie „w dół”, ponieważ z dużym prawdopodobieństwem można przyjąć, że błąd pomiaru w codziennej praktyce będzie raczej większy, a nie mniejszy niż uzyskany w czasie badań nastawionych wyłącznie na oznaczenie LSC. Jeżeli inne pracownie densytometryczne nie będą dysponowały wyliczonym LSC dla innych aparatów DXA, to w codziennej praktyce powinny znaleźć zastosowanie wyliczenia dla aparatu Lunar.

Wzór na wyliczenie LSC [140]:

$LSC = CV\% \times 2 \times 1,41$  gdzie CV jest współczynnikiem wariancji 36 Zmianę gęstości kości w zakresie danego fragmentu szkieletu należy liczyć jako procent zmiany (obniżenia albo podwyższenia) gęstości w porównaniu do wartości wyjściowej, a nie jako różnicę punktów procentowych.

Wzór na wyliczenie zmiany gęstości kości:

Przy wzroście gęstości kości:  $BMD(w \text{ g/cm}^2) \text{ kontrolnego badania} - BMD(w \text{ g/cm}^2) \text{ badania pierwszego} \div BMD(w \text{ g/cm}^2) \text{ badania pierwszego}$  (o uzyskany % wzrosła gęstość kości) Przy obniżeniu gęstości kości:  $BMD(w \text{ g/cm}^2) \text{ badania pierwszego} - BMD(w \text{ g/cm}^2) \text{ badania kontrolnego} \div BMD(w \text{ g/cm}^2) \text{ badania pierwszego}$  (%) (o uzyskany % obniżyła się gęstość kości) (Dla ułatwienia obliczeń odejmujemy niższą wartość gęstości kości od wyższej). W przypadku wykonania kontrolnego badania tym samym albo takim samym aparatem (w tej samej projekcji), zmianę wyników obliczamy wg podanych wzorów. W przypadku wykonania kontrolnego badania w tej samej projekcji, ale innym aparatem przedstawione wzory nie mogą być wykorzystane. Postępowanie polega w tych przypadkach na porównaniu obecnej wartości procentowej do wartości procentowej dla osób młodych i obliczeniu różnicy punktów procentowych. Uzyskaną różnicę należy również odnieść do *najmniejszej istotnej zmiany*. Tak uzyskany wynik jest obciążony dużym błędem, a decyzja terapeutyczna podjęta na jego podstawie może być niewłaściwa.

### 5.3. Wybór metody kontrolnego badania DXA:

Tab. 18.

- Badanie kontrolne musi być wykonane w *tym samym fragmencie szkieletu*, co badanie
- A poprzednie
- Za optymalne rozwiązanie należy przyjąć wykonanie kontrolnego badania DXA *tym samym*
- B aparatem densytometrycznym
- Jeżeli nie jest to możliwe, należy wykonać kontrolne badanie przy użyciu *takiego samego*
- C aparatu
- D Jeżeli nie jest to możliwe, należy wykonać badanie *innym aparatem*
- Jeżeli pierwsze badanie było wykonane w projekcji nie zalecanej (badanie kręgosłupa
- E lędźwiowego u osoby w wieku  $\geq 65$  lat), to optymalnym postępowaniem jest wykonanie badania DXA w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (dla porównania z badaniem
- poprzednim) i jednocześnie badanie b.k.k.u., tak aby w przyszłości móc wykonywać jedynie badanie b.k.k.u.

Badanie densytometryczne kości promieniowej może być wykorzystane do oceny skuteczności leczenia jedynie w przypadku braku możliwości wykonania badania b.k.k.u. (tylko w takich przypadkach powinno być wykonywane).

#### 5.4. Kiedy wykonać kontrolne badanie DXA?

Kontrolne badania densytometryczne powinno być wykonywać tylko u tych osób, u których występują czynniki powodujące utratę masy kostnej, jak np. stosowanie glikokortykosteroidów, czy w przypadku pierwotnej nadczynności przytarczyc, a także dla oceny efektów leczenia farmakologicznego. Najczęściej powinien to być okres co 2-3 lata.

W literaturze medycznej podaje się różne propozycje terminów wykonywania kontrolnych badań densytometrycznych kości. 1. Badanie densytometryczne kości może być wykonane po 1 roku leczenia. W przypadku braku skuteczności leczenia, należy ocenić sposób przyjmowania leków i ew. szukać przyczyny dla osteoporozy wtórnej [141]. Wg niektórych autorów, należy poczekać kolejny rok na następny kontrolny wynik badania [142]. 2. Badanie może być wykonane po 2 latach leczenia. Stwierdzono, że u pacjentów przyjmujących alendronian w dawce 5 mg/dziennie, pomimo spadku gęstości kości w zakresie biodra w pierwszym roku o 4%, w drugim roku większość chorych miała istotny wzrost gęstości kości [141]. 3. Inna propozycja postępowania dotyczy łącznej kontroli badania DXA i markerów metabolizmu kostnego [32]. Badanie stężenia markerów było powtarzane po pół roku leczenia. W przypadku spadku stężenia markerów (NTX w moczu o  $>50\%$  i CTX w surowicy o  $>30\%$ ) wynik ten był dowodem na skuteczność leków i badanie DXA mogło być powtórzone po 2 latach leczenia [143]. 4. Kolejna propozycja zakłada brak konieczności powtarzania badania DXA. Autorzy tej metody zakładają brak skutecznej propozycji zamiany nieskutecznej terapii na inną. Zakładają również, że w przypadku odstawienia leku utrata masy kostnej będzie większa, niż przy pozostawieniu nawet nieskutecznego leku. [38]

##### 5.4.1. Kiedy wykonać pierwsze kontrolne badanie DXA?

Tab. 19.

|   |                                                                                                                                                   |                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| A | Leczenie osteoporozy z przebyłym osteoporotycznym złamaniem kości kręgosłupa i b.k.k.u. niezależnie od wieku chorego i płci                       | Po 1 roku leczenia      |
| B | Leczenie osteoporozy z przebyłym osteoporotycznym złamaniem kości poza kręgosłupem i b.k.k.u. niezależnie od wieku chorego i płci                 | Po 2 latach leczenia    |
| C | Leczenie osteoporozy bez przebytego osteoporotycznego złamania kości niezależnie od wieku chorego i płci                                          | Po 2 latach leczenia    |
| D | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku $<65$ lat i mężczyzn w wieku $<70$ lat bez czynników ryzyka złamania kości                 | Po 3 latach             |
| E | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku $<65$ lat i mężczyzn w wieku $<70$ lat z czynnikami ryzyka złamania kości                  | Po 2 latach             |
| F | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku $\geq 65$ lat i mężczyzn w wieku $\geq 70$ lat bez czynników ryzyka złamania kości         | Bez kontrolnego badania |
| G | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku $\geq 65$ lat i mężczyzn w wieku $\geq 70$ lat z obecnymi czynnikami ryzyka złamania kości | Po 2 latach             |
| H | Prawidłowy wynik DXA u kobiet w wieku $\geq 65$ lat i mężczyzn w wieku $\geq 70$ lat                                                              | Bez badania kontrolnego |

I Prawidłowy wynik DXA u kobiet w wieku <65 lat i  
mężczyzn w wieku <70 lat

Kontrola po 3 latach

Przy podejmowaniu decyzji o kontrolnym badaniu DXA bierzemy pod uwagę względy; a) medyczne b) ekonomiczne c) „psychologiczne”. ad.a) Ze względu na stosunkowo dużą wartość LSC w badaniu szyjki kości udowej i najczęściej mniejsze roczne zmiany gęstości kości b.k.k.u., kontrolne badanie powinno być wykonane nie wcześniej niż po dwóch latach leczenia z medycznego punktu widzenia. ad.b) Względy ekonomiczne każą wykonać kontrolne badanie raczej po dwóch latach, ale brak pewnych danych na ten temat. ad.c) Ze względu na długi okres dwóch lat oczekiwania przez pacjenta na ocenę efektów leczenia, okres jednego roku wydaje się bardziej optymalny. Wybór 1 roku na wykonanie badania kontrolnego u osób z najbardziej zaawansowaną osteoporozą uwzględnił głównie aspekt „psychologiczny”, co może mieć duże znaczenie dla motywowania chorych do leczenia. Należy jednocześnie podejrzewać, że w najbardziej zaawansowanej osteoporozie, objawiającej się przebyłym złamaniem kości o istotnym znaczeniu klinicznym, istnieje największe ryzyko szybkiej przemiany kostnej i znacznie nasilonej resorpcji i ryzyko uchwytynych w badaniu DXA zmian gęstości kości już w czasie jednego roku. 39

## Komentarz

Dotyczący kontrolnego badania densytometrycznego przy pierwszym prawidłowym wyniku u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat

Dla pełnej oceny ryzyka i dynamiki choroby wskazane byłoby wykonanie zawsze 2 badań w określonych przedziałach czasowych, w tym przypadku 3 lata. Jest to decyzja arbitralna, a dokładna analiza ekonomiczna może tego nie potwierdzić.

### 5.4.2. Kiedy wykonać kolejne kontrolne badanie DXA?

Tab. 20.

|   |                                                                                                                                                                                     |                                      |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| A | Leczenie osteoporozy z przebyłym osteoporotycznym złamaniem kości niezależnie od wieku chorego i płci                                                                               | Badanie co 2 lata w trakcie leczenia |
|   | Leczenie osteoporozy bez przebytego osteoporotycznego złamania kości niezależnie od wieku chorego i płci                                                                            | Badanie co 2 lata w trakcie leczenia |
| B | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, bez istotnego obniżenia wyniku DXA w I kontrolnym badaniu                                | Bez kolejnych badań kontrolnych      |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, ale nadal w zakresie osteopenii | Kontrolne badanie po 2 latach        |
| C | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Kontrolne badanie po 1 roku          |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
| D | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
| E | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
| F | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
| G | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
| H | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
|   | Profilaktyka osteoporozy (osteopenia) u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat, z istotnym obniżeniem wyniku DXA w I kontrolnym badaniu, w zakresie osteoporozy          | Bez kontrolnego badania              |
| I | Prawidłowy kontrolny wynik DXA u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat z pierwszym wynikiem prawidłowym                                                                 | Bez dalszych badań                   |
|   | Prawidłowy kontrolny wynik DXA u kobiet w wieku <65 lat i mężczyzn w wieku <70 lat z pierwszym wynikiem prawidłowym                                                                 | Bez dalszych badań                   |

W przypadku pozytywnej oceny pierwszego kontrolnego badania densytometrycznego nie ma wskazań do częstszych, niż co dwa lata badań densytometrycznych. Jest to arbitralna propozycja autora. W przypadku obniżenia wyniku badania DXA w pierwszym roku

leczenia, należy rozważyć pomimo wszystko utrzymanie dotychczasowego leczenia, ponieważ w drugim roku, u części chorych obserwuje się wzrost gęstości kości. Ta zmiana wyników, jest wg niektórych powodem do niewykonywania pierwszego kontrolnego badania DXA po roku leczenia. Jak wspomniano wyżej, brano tu jednak pod uwagę „czynniki psychologiczne”. [40]

## 6. Jak opisywać badanie densytometryczne?

Opis badania jest przeznaczony przede wszystkim dla lekarza leczącego osteoporozę. W opisie badania DXA powinny znaleźć się następujące informacje:

- a) wartość bezwzględna gęstości kości (w g/cm<sup>2</sup>)
- b) wartość T-score
- c) wartość Z-score
- d) może być podana wartość wyrażona w % normy wiekowej i w odniesieniu do młodych zdrowych osób

Interpretacja wyniku badania (proponowane opisy):

- przy badaniu szyjki kości udowej i T-score  $\leq -2,5$  - rozpoznanie „osteoporozy”
- przy badaniu kręgosłupa lędźwiowego i T-score  $\leq -2,5$  „wynik badania sugeruje rozpoznanie osteoporozy”
- przy badaniu kości promieniowej i T-score  $\leq -2,5$  „obniżenie gęstości kości w zakresie kości promieniowej.

Dla pełnej oceny gęstości kości i podjęcia decyzji dotyczącej dalszego postępowania, konieczne wykonanie badania DXA w zakresie szyjki/biodra/kręgosłupa” (nie stosować określenia „osteoporozy”). Uwaga ta nie dotyczy osób, które z jakiegokolwiek powodu nie mogły mieć wykonanego badania metodą osiową.

- przy wszystkich badaniach i T-score  $> -2,5$  i  $< -1,0$  „osteopenia” lub „cechy osteopenii”
- przy wszystkich badaniach i T-score  $\geq -1$  „wynik gęstości kości prawidłowy”.

W przypadku kontrolnego badania informacja o zmianie gęstości kości wyrażona w procentach zmiany gęstości w porównaniu do wartości wyjściowej (a nie w punktach procentowych). W przypadku wykonywania badania DXA innym rodzajem aparatu nie istnieje możliwość porównania wartości bezwzględnych gęstości kości. Należy porównać jedynie wartości T-score, lub, co prostsze, wartości wyrażonej w procentach wartości szczytowej masy kostnej. Różnica punktów procentowych może nam określić zmianę wyniku gęstości kości w pewnym przybliżeniu.

Przy wartości T-score  $< -2,0$  - sugestia konieczności wykonania badań dodatkowych przed podjęciem ostatecznej decyzji o leczeniu.

Sugestie dalszego postępowania:

- czy konieczne kontrolne badanie densytometryczne i kiedy
- czy konieczne leczenie (bez podawania sposobu leczenia)
- czy konieczna profilaktyka osteoporozy (bez podawania sposobu profilaktyki)

W przypadku wartości Z-score  $< -2,0$  w zakresie b.k.k.u. i/lub kręgosłupa lędźwiowego wskazana informacja o „podejrzeniu osteoporozy wtórnej”.

Na podstawie definicji WHO, do rozpoznania osteoporozy upoważnia jedynie wynik badania DXA w zakresie szyjki kości udowej. Propozycja użycia określenia „sugeruje rozpoznanie osteoporozy” dla zmian w zakresie kręgosłupa lędźwiowego (T-score  $\leq -2,5$ ) wynika z przekonania o istotnym klinicznym znaczeniu badania DXA kręgosłupa lędźwiowego w rozpoznaniu zwiększonego ryzyka złamania kości, szczególnie kręgosłupa. A zwiększone ryzyko złamania kości to właśnie osteoporoza. Dla pacjentów i części lekarzy, nie używanie słowa „osteoporoza” w diagnostyce densytometrycznej przy badaniu kręgosłupa może być niezrozumiałe. Badanie DXA kręgosłupa lędźwiowego, jest obok badania b.k.k.u. od lat najpowszechniej wykonywanym badaniem densytometrycznym. Pomimo podobnego rozumowania, które można przeprowadzić w odniesieniu do pozostałych lokalizacji badania DXA, autor we wszystkich pozostałych przypadkach proponuje używać określenia „obniżona gęstość kości”. [41]

## 7. Podsumowanie

1. Zaprezentowana propozycja postępowania w osteoporozie charakteryzuje się:

- a. przedstawieniem propozycji postępowania na całym etapie diagnostyczno-leczniczym u chorego z osteoporozą – od pierwszego kontaktu z lekarzem do oceny skuteczności leczenia

- b. prostotą
- c. uwzględnieniem w podejmowaniu decyzji kobiet po 20 r.ż., a przed okresem menopauzy
- d. uwzględnieniem w podejmowaniu decyzji mężczyzn.

2. Do czasu wypracowania przez działające w Polsce Towarzystwa Osteoporotyczne wspólnej wersji standardów, zaakceptowanej następnie przez NFZ, zaprezentowana obecnie wersja zasad postępowania w osteoporozie, może służyć jako pomoc lekarzom w codziennej praktyce dotyczącej pacjenta z osteoporozą lub nią zagrożonego.

3. Do czasu wypracowania przez działające w Polsce Towarzystwa Osteoporotyczne wspólnej wersji standardów, zaakceptowanej następnie przez NFZ, wskazana jest dalsza merytoryczna dyskusja nad prezentowanym projektem i wszystkimi innymi dostępnymi projektami. [42]

#### Opracowanie:

Dr hab. med. Jerzy Przedlacki Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Akademia Medyczna w Warszawie Krajowe Centrum Osteoporozy ul. Syrokomli 32 03-335 Warszawa lub [jprzedlacki@amwaw.edu.pl](mailto:jprzedlacki@amwaw.edu.pl)  
ISBN: 83-89517-67-8 Nakład 200 egz. Druk i oprawa: Zakład Wydawniczo-Poligraficzny Jerzy Krawczyk, 02-830 Warszawa, ul. Gawota 13A [www.drukarz.net](http://www.drukarz.net)

#### Piśmiennictwo:

1. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al.: *Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men*. Calcif Tissue Int, 2001, 69, 218.
2. O'Neill T.W., Lunt M., Silman A.J. et al.: *The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women*. J Bone Miner Res, 2002, 17, 2214.
3. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S. et al.: *Alendronate treatment of osteoporosis in men*. N Engl J Med, 2000, 343, 604.
4. Ankjaer-Jensen A., Johnell O.: *Prevention of osteoporosis: cost effectiveness of different pharmaceutical treatments*. Osteoporos Int, 1996, 6, 265.
5. Visentin P., Ciravegna R., Fabris F.: *Estimating the cost per avoided hip fracture by osteoporosis treatment in Italy*. Maturitas, 1997, 26, 185.
6. Brown J.P., Josse R.G.: *2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada*. CMAJ 2002, 167 (Suppl 10), S1.
7. Badurski J.E.: Aktualne możliwości oraz wymogi diagnostyki i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Polska Fundacja Osteoporozy, Biuletyn Informacyjny, Nr 5/2005.
8. Delmas P.D.: *Treatment of postmenopausal osteoporosis*. Lancet, 2002, 359, 2018.
9. Wu F., Mason B., Horne A., et al.: *Fractures between the ages of 20 and 50 years increase women's risk of subsequent fractures*. Arch Intern Med, 2002, 162, 33.
10. Burger H., de Laet C.E.D.H., van Daele P.L.A. et al.: *Risk factors for increased bone loss in an elderly population*. Am J Epidemiol, 1998, 147, 871.
11. Cadarette S.M., Jaglal S.B., Kreiger N. et al.: *Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry*. CMAJ, 2000, 162, 1289 (za: Rosen H.N., Basow D.S.: Screening for osteoporosis, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).
12. Czerwiński E.: *Zasady rozpoznawania osteoporozy*. Medycyna po Dyplomie, 2005, 14, 141.
13. Kanis J.A., Borgstrom F., De Laet C. et al.: *Assessment of fracture risk*. Osteoporos Int, 2005, 16, 581.
14. Kanis J.A.: *Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk*. Lancet, 2002, 359, 1929.
15. Lydick E., Cook K., Turpin J. et al.: *Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density*. Am J Manag Care, 1998, 4, 37 (za: Rosen H.N., Basow D.S.: Screening for osteoporosis, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).
16. Weinstein L., Ullery B.: *Identification of at-risk women for osteoporosis screening*. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183, 547.
17. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Leslie W. et al.: *The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study*. Ann Intern Med, 2000, 133, 795.

18. Cellier C., Flobert C., Cormier C. et al.: *Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease (letter)*. Lancet, 2000, 3555, 806.
19. Gregg E.W., Cauley J.A., Seeley D.G. et al.: *Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women*. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. Ann Intern Med, 1998, 157, 1892.
20. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Ensrud K.E. et al.: *Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86, 32.
21. Schett G., Kiechl S., Redlich K. et al.: *Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture*. JAMA, 2004, 291, 1108.
22. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. et al.: *Risk factors for hip fracture in white women*. N Engl J Med, 1995, 332, 767. 43
23. Llooyd T., Rollings N., Eggle D.F. et al.: *Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women*. Am J Clin Nutr, 1997, 65, 1826.
24. Reid I.R., Heap S.W.: *Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy*. Arch Intern Med, 1990, 150, 2545.
25. Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S. et al.: *Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1995, 22, 1055.
26. Barbour L.A., Kick S.D., Steiner J.F. et al.: *A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1994, 170, 862.
27. Dahlman T.C.: *Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin*. Am J Obstet Gynecol, 1993, 168, 1265.
28. Farhat G., Yamout B., Mikati M.A. et al.: *Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients*. Neurology, 2002, 58, 1348.
29. Monreal M., Lafoz E., Olive A. et al.: *Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin*. Thromb Haemost, 1994, 71, 7.
30. Wawrzyńska L., Przedlacki J., Hajduk B. et al.: *Low-molecular-weight heparins, acenocoumarol and bone density*. Haemostasis, 2001, 31, 69. 31. Fiore C.E., Tamburino C., Foti R. et al.: *Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant*. South Med J, 1990, 83, 538. 32. Guanabens N., Pares A., Navasa M. et al.: *Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis*. J Hepatol, 1994, 21, 24. 33. Cundy T., Farquhar C.M., Cornish J. et al.: *Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81, 1014.
34. Pfeilschifter J., Diel I.J.: *Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management*. J Clin Oncol, 2000, 18, 1570.
35. Cauley J.A., Cummings S.R., Seeley D.G. et al.: *Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls*. Ann Intern Med, 1993, 118, 666.
36. Johansson H., Oden A., Johnell O. et al.: *Optimization of BMD measurements to identify high risk groups for treatment – a test analysis*. J Bone Miner Res, 2004, 19, 906.
37. Kanis J.A., Barton I.P., Johnell O.: *Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture*. Osteoporos Int, 2005, 16, 475.
38. Lewiecki E.M., Watts N.B., McClung M.R. et al.: *Official positions of the international society for clinical densitometry*. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89, 3651.
39. National Osteoporosis Foundation. *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis* (za: Rosen H.N., Basow D.S.: Screening for osteoporosis, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).
40. U.S. Preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services. Third Ed.* (za: Rosen H.N., Basow D.S.: Screening for osteoporosis, [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).
41. American Academy of Family Physician. *Age charts for periodic health examination*. American Academy of Family Physicians, Kansas City, MO, 1994 (za: Rosen H.N., Basow D.S.: Screening for osteoporosis. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)).
42. Kanis J.A., Johnell O.: *Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe*. Osteoporos Int, 2005, 16, 229.
43. Black D.M., Cummings S.R., Genant H.K. et al.: *Axial and appendicular bone density predict fractures in older women*. J Bone Miner Res, 1992, 7, 633.
44. Suris E.S., Miller P.D., Barrett-Connor E. et al.: *Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in*

*postmenopausal women: results from the national Osteoporosis Risk Assessment.* JAMA, 2001, 286, 2815.44

45. Cummings S.R., Black D.: *Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: A review of findings from prospective studies.* Am J Med, 1995, 98(Suppl 2A), 24.

46. Melton L.J. III, Atkinson E.J., O'Fallon W.M. et al.: *Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites.* J Bone Miner Res, 1993, 8, 1277.

47. Bouxsein M., Parker R.A., Greenspan S.L.: *Forearm bone mineral densitometry can not be used to monitor improvements in hip and spine bone density after 2,5 years of alendronate therapy.* Bone, 1998, 23, 312.

48. Davis J.W., Ross P.D., Wasnich R.D. et al.: *Evidence for both generalized and regional low bone mass among elderly women.* J Bone Miner Res, 1994, 9, 305.

49. Eastell R., Wahner H.W., O'Fallon W.M. et al.: *Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes.* J Clin Invest, 1989, 83, 168.

50. Filyton J.P.: *New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis.* National Osteoporosis Foundation. Med Health R I, 1999, 82, 110.

51. Bauer D.C., Gluer C.C., Cauley J.A. et al.: *Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women.* Arch Intern Med, 1997, 157, 629. 52. Khaw K.T., Reeve J., Luben R. et al.: *Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfol prospective population study.* Lancet, 2004, 363, 197.

53. Gluer C.C., Eastell R., Reid D.M. et al.: *Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: The OPUS study.* J Bone Miner Res, 2004, 19, 782.

54. Hodson J., Marsh J.: *Quantitative ultrasound and risk factor enquiry as predictors of postmenopausal osteoporosis: comparative study in primary care.* BMJ, 2003, 326, 1250.

55. Stewart A., Reid D.M.: *Quantitative ultrasound or clinical risk factors - which best identifies women at risk of osteoporosis?* Br J Radiol, 2000, 73, 165.

56. Diez-Perez A., Marin F., Vila J. et al.: *Evaluation of calcaneal quantitative ultrasound in a primary care settings as a screening tool for osteoporosis in postmenopausal women.* J Clin Densitom, 2003, 6, 237.

57. Varney L.F., Parker R.A., Vincelette A. et al.: *Classification of osteoporosis and osteopenia in postmenopausal women is dependent on site-specific analysis.* J Clin Densitom, 1999, 2, 275.

58. Marin F., Lopez-Bastida J., Diez-Perez A. et al.: *Bone mineral density referral for dual-energy X-ray absorptiometry using quantitative ultrasound as a prescreening tool in postmenopausal women from the general population: a cost-effectiveness analysis.* Calcif Tissue Int, 2004, 74, 277.

59. McLaren A.M., Hordon L.D., Bird H.A. et al.: *Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture.* Ann Rheum Dis, 1992, 51, 648.

60. Hansen M.A., Overgaard K., Riis B.J. et al.: *Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study.* BMJ, 1991, 303, 961.

61. Cadarette S.M., Jaglal S.B., Murray T.M. et al.: *Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry.* JAMA, 2001, 286, 57.

62. Badurski J.E., Nowak N.A., Lis J. i wsp.: *Epidemiologia osteoporozy u kobiet w aglomeracji Białegostoku (BOS): Gęstość kości a złamania.* Postępy Osteoartrologii, 2003, 14, 1.

63. Wainwright S.A. et al.: *A large proportion of fractures in postmenopausal women occur with baseline bone mineral density T-score > -2.5.* J Bone Miner Res, 2001, 16, 155.

64. Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.A. et al.: *A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women.* N Engl J Med, 1990, 323, 878.45

65. Reid I.R., Ames R.W., Evans M.C. et al.: *Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women.* N Engl J Med, 1993, 328, 460.

66. Storm D., Eslin R., Porter E.S. et al.: *Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial.* J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83, 3817.

67. Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. et al.: *Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and*

women 65 years of age or older. *N Engl J Med*, 1997, 337, 670.

68. Cumming R.G., Cummings S.R., Nevitt M.C. I. et al.: *Calcium intake and fracture risk: results from the Study of Osteoporotic Fractures*. *Am J Epidemiol*, 1997, 145, 926.

69. Owusus W., Willett W.C., Feskanich D. et al.: *Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men*. *J Nutr*, 1997, 127, 1782.

70. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *Optimal calcium intake*. *JAMA*, 1994, 272, 1942.

71. Whiting S.J., Wood R.J.: *Adverse effects of high-calcium diets in humans*. *Nutr Rev*, 1997, 55, 1.

72. Cook J.D., Dassenko S.A., Whittaker P.: *Calcium supplementation: effect on iron absorption*. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53, 106.

73. Tsai K.S., Wahner H.W., Offord K.P. et al.: *Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women*. *Calcif Tissue Int*, 1987, 40, 241.

74. MacLauhghlin J., Holick M.F.: *Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3*. *J Clin Invest*, 1985, 6, 1536.

75. Pattanaungkul S., Riggs B.L., Yergey A.L. et al.: Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 4023.

76. Thomas M.K., Lloyd-Jones D.M., Thandhani R.I. et al.: *Hypovitaminosis D in medical inpatients*. *N Eng J Med*, 1998, 338, 777.

77. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al.: *Positive association between 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults*. *Am J Med*, 2004, 116, 634.

78. Villareal D.T., Civitelli R., Chines A. et al.: *Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 72, 628.

79. Aaron J.E., Gallagher J.C., Anderson J. et al.: *Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of proximal femur*. *Lancet*, 1974, 1, 229.

80. Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F. et al.: *Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women*. *N Eng J Med*, 1992, 327, 1637.

81. The Record Trial Group. *Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomized Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial*. *Lancet*, 2005, 365, 1621.

82. Bischoff-Ferrari H.A., Stacheli H.B., Dick W. et al.: *Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial*. *J Bone Miner Res*, 2003, 18, 343.

83. Holick M.F.: *Vitamin D and the skin. Photobiology, physiology and therapeutic efficacy*. *J Bone Miner Res*, 1990, 5, 313.

84. Tsai K.S., Health III H., Kumar R. et al.: *Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis*. *J Clin Invest*, 1984, 73, 1668.

85. Slovik D.M., Adams J.S., Neer R.M. et al.: *Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients*. *N Engl J Med*, 1981, 305, 372.

86. Cooper C., Wickham C., Coggon D.: *Sedentary work in middle life and fracture of the proximal femur*. *Br J Ind Med*, 1990, 47, 69. 46

87. Joakimsen R.M., Fonnebo V., Magus J.H. et al.: *The Trompo Study: physical activity and the incidence of fractures in a middle-age population*. *J Bone Miner Res*, 2000, 15, 710.

88. Close J., Ellis M., Hooper R. et al.: *Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial*. *Lancet*, 1999, 353, 93.

89. Taaffe D.R., Duret C., Wheeler S. et al.: *Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults*. *J Am Geriatr Soc*, 1999, 47, 1208.

90. Lindsay R., Cosman F., Lobo R.A. et al.: *Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84, 3076.

91. Greenspan S.L., Bone G. 3rd, Schnitzer T.J. et al.: *Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis*. *J Bone Miner Res*, 2002, 17, 1988.

92. Schnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G. et al.: *Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis*. Aging, 2000, 12, 1.
93. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al.: *Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures*. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet, 1996, 348, 1535.
94. Pols H.A.P., Felsenberg D., Hanley D.A. et al.: *A multinational, placebo-controlled, randomized study of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT Study*. Osteoporos Int, 1999, 9, 461.
95. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al.: *Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial*. JAMA, 1998, 280, 2077.
96. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al.: *Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women*. N Engl J Med, 2004, 350, 1189.
97. Ensrud K.E., Barret-Connor E.L., Schwartz A. et al.: *Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension*. J Bone Miner Res, 2004, 19, 1259.
98. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al.: *Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial*. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA, 1999, 282, 1344.
99. Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. et al.: *Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis*. Osteoporos Int, 2000, 11, 83.
100. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D. et al.: *Effects of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women*. N Engl J Med, 2001, 344, 333.
101. Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. et al.: *Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int, 2004, 75, 462.
102. Harris S.T., Watts N.B., Li Z. et al.: *Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis*. Curr Med Res Opin, 2004, 20, 757.
103. Khovidhunkit W., Shoback D.M.: *Clinical effects of raloxifene hydrochloride in women*. Ann Intern Med, 1999, 130, 431.
104. Delmas P.D., Bjarnason N.H., Mitlak B.H. et al.: *Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentration, and uterine endometrium in postmenopausal women*. N Engl J Med, 1997, 337, 1641.
105. Johnston C.C. Jr, Bjarnason N.H., Cohen F.J. et al.: *Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three- 47 year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials*. Arch Intern Med, 2000, 160, 3444.
106. Ettinger B., Black D.M., Mitlak B.H. et al.: *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial*. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA, 1999, 282, 637.
107. Delmas P.D., Ensrud K.E., Adachi J.D. et al.: *Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87, 3609.
108. Delmas P.D., Genant H.K., Crans G.G. et al.: *Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial*. Bone, 2003, 33, 522.
109. Johnell O., Scheele W.H., Lu Y. et al.: *Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87, 985.
110. Prestwood K.M., Gunness M., Muchmore D.B. et al.: *A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85, 2197.
111. Neele S.J., Evertz R., De Valk-De R. et al.: *Effect of 1 year of discontinuation of raloxifene or estrogen therapy on bone mineral density after 5 years of treatment in healthy postmenopausal women*. Bone, 2002, 30, 599.
112. Meunier P.J., Slosman D.O., Delmas P.D. et al.: *Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87, 2060.
113. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al.: *The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med, 2004, 350, 459.

114. Reginster J.Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al.: *Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study*. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90, 2816.
115. Cosman R., Lindsay R.: *Therapeutic potential of parathyroid hormone*. Curr Osteoporos Rep, 2004, 2, 5.
116. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R. et al.: *Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med, 2001, 344, 1434.
117. Black D.M., Greenspan S.L., Ensrud K.E. et al.: *The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis*. N Engl J Med, 2003, 349, 1207. 118. Finkelstein J.S., Hayes A., Hunzelman J.L. et al.: *The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis*. N Engl J Med, 2003, 349, 1216.
119. Chestnut C.H. III, Silverman S., Andriano K. et al.: *A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study*. PROOF Study Group. Am J Med, 2000, 109, 267.
120. Gennari C.: *Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis*. Bone, 2002, 30, Suppl. 5, 67.
121. Appelboom T.: *Calcitonin in reflex sympathetic dystrophy syndrome and other conditions*. Bone, 2002, 30, Suppl. 5, 84.
122. Micieli G., Cavallini A., Martignoni E. et al.: *Effectiveness of salmon calcitonin nasal spray preparation in migraine treatment*. Headache, 1988, 28, 196.
123. Jaeger H.: *Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study*. Pain, 1992, 48, 21.
124. Cummings S.R., Kelsey J.L., Nevitt M.C. et al.: *Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures*. Epidemiol Rev, 1985, 7, 178. 48
125. Okano H., Mizunuma H., Soda M. et al.: *The long term effect of menopause on postmenopausal bone loss in Japanese women: results from a prospective study*. J Bone Miner Res, 1998, 13, 303.
126. Copper C., Stakkestad J.A., Radowicki S. et al.: *Matrix delivery transdermal 17beta-estradiol for the prevention of bone loss in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 1999, 9, 358.
127. Recker R.R., Davies K.M., Dowd R.M. et al.: *The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1999, 130, 897.
128. Lufkin E.G., Wahner H.W., O'Fallon W.M. et al.: *Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen*. Ann Intern Med, 1992, 117, 1, 128.
129. Writing Group for the Women's Initiative Investigators. *Risk 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.
130. Meunier P.J., Sebert J.L., Reginster J.Y. et al.: *Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study*. Osteoporos Int, 1998, 8, 4.
131. Gambacciani M., Sopinetti A., Taponeco F. et al.: *Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate: a long-term calcium-controlled study*. Osteoporos Int, 1995, 5, 467.
132. Riggs B.L., Hodgson S.F., O'Fallon W.M. et al.: *Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med, 1990, 322, 802.
133. Ringe J.D., Faber H., Dorst A.: *Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study*. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86, 5252.
134. Katznelson L., Finkelstein J.S., Schoenfeeeld D.A. et al.: *Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism*. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81, 4358.
135. Behre H.M., Kliesch S., Leifke F. et al.: *Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men*. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82, 2386.
136. Snyder P.J., Peachey H., Hannoush P. et al.: *Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age*. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84, 1966.
137. Greenspan S.L., Emkey R.D., Bone H.G. et al.: *Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Intern Med, 2002, 137, 875.
138. Harrington J.T., Ste-Marie L.G., Brandi M.L. et al.: *Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with*

*postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int, 2004, 74, 129

139. Roux C., Seeman E., Eastell R. et al.: *Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months*. Curr Med Res Opin, 2004, 20, 433

140. Gluer C-C., Blake G., Lu Y. et al.: *Accurate assessment of precision errors: How to measure the reproducibility of bone densitometry techniques*. Osteoporos Int, 1995, 5, 262

141. Lewiecki E.M.: *Nonresponders to osteoporosis therapy*. J Clin Densitom, 2003, 6, 307

142. Cummings S.R., Palermo L., Browner W. et al.: *Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry. Misleading changes and regression to the mean*. JAMA, 2000, 283, 1318

143. Rosen H.N., Moses A.C., Garber J. et al.: *Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients with bisphosphonates*. Calcif Tissue Int, 1998, 63, 363. 49