

Osteoporoza – detecție, prevenire și tratament

Osteoporosis – detection, prevention and treatment

DR. IULIANA POPOVICI, ȘEF LUCR. DR. LĂCRĂMIOARA OCHIUZ,
CONF. DR. ILEANA CORNELIA COJOCARU

*Disciplina de Tehnologie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași*

REZUMAT

Osteoporoza este o afecțiune cronică a sistemului osos, caracterizată prin diminuarea masei osoase și anomalii de microarhitectură ale țesutului osos având ca rezultat fragilitatea osoasă și creșterea riscului de fractură. Această afecțiune constituie o problemă de sănătate publică mondială, afectând toate aspectele vieții chiar și cele mai simple activități cotidiene, căreia i se acordă o atenție din ce în ce mai mare. Se apreciază în prezent un număr de peste 150 de milioane de oameni suferă de osteoporoză. După vârsta de 50 de ani, 40% dintre femei și 13% dintre bărbați dezvoltă cel puțin o fractură osteoporotică.

Cuvinte cheie: osteoporoză, afecțiune cronică, sistem osos.

ABSTRACT

Osteoporosis is a chronic disease of the skeletal system, characterized by decrease in bone mass and deformities of the osseous tissue, resulting in bone fragility and an increased risk of fractures. This disease is a global health problem, affecting all aspects of life, even the most simple daily activities, which is given more and more attention. Today it is estimated that over 150 million people have osteoporosis. After the age of 50, 40% of women and 13% of men develop at least one osteoporotic fracture.

Key words: osteoporosis, chronic disease, bone system.

INTRODUCERE

Osteoporoza (gr. *osteon* = os + *poros* = piatră poroasă + - *oză*) este o afecțiune cronică a sistemului osos, caracterizată prin diminuarea masei osoase și anomalii de microarhitectură ale țesutului osos având ca rezultat fragilitatea osoasă și creșterea riscului de fractură. Această afecțiune constituie o problemă de sănătate publică mondială, afectând toate aspectele vieții chiar și cele mai simple activități cotidiene, căreia i se acordă o atenție din ce în ce mai mare. Din date oferite de O.M.S. este deja cunoscut fenomenul de îmbătrânire a populației pe fondul creșterii speranței de viață în țările dezvoltate. Statisticile O.M.S. arată că în 1960 numărul persoanelor de peste 60 de ani era de aproximativ 250 de milioane, în 2020, numărul acestora va ajunge la aproximativ 1 miliard. Acest fenomen are consecințe și asupra tipului de patologie, osteoporoza și alte afecțiuni ale sistemului osos ocupând un loc din ce în ce mai important în patologia clinică. În ianuarie

2000, O.M.S. a declarat perioada 2000-2010 „*Decada Osului și Articulațiilor*“, luând în considerație implicațiile socio-economice ale afecțiunilor osoase și ale articulațiilor, caracterizate de o simptomatologie foarte dureroasă, invalidantă reversibilă sau ireversibilă, de multe ori cauzatoare de dizabilități fizice.

Se apreciază în prezent un număr de peste 150 de milioane de oameni suferă de osteoporoză. După vârsta de 50 de ani, 40% dintre femei și 13% dintre bărbați dezvoltă cel puțin o fractură osteoporotică. În Europa și S.U.A sunt înregistrate anual 2,3 milioane de fracturi osteoporotice, la femei, numărul fracturilor de natură osteoporotică diagnosticat într-un an este mai mare decât numărul total al accidentelor cerebrale, infarctelor miocardice și de cancer mamar. Se estimează că în următorii 50 de ani numărul fracturilor osteoporotice se va dubla, considerându-se că una din trei femei va suferi o fractură de natură osteoporotică (1-3).

Adresă de corespondență:

Dr. Iuliana Popovici, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității, Nr. 16, Iași

În România, numărul pacienților cu osteoporoză este de aproximativ 1,5 milioane (4).

Toate aceste date statistice prezente și de perspectivă au stat la baza realizării unei strategii internaționale coerente și susținute în vederea profilaxiei, depistării precoce și tratamentului osteoporozei.

TEHNICI DE DIAGNOSTICARE

Aprecierea densității minerale osoase (D.M.O.) (engl.: B.M.D. = Bone Mineral Density) este utilă atât pentru diagnosticarea, cât și pentru evaluarea eficacității unui tratament.

În practica medicală sunt folosite următoarele metode paraclinice de determinare a D.M.O:

1. Examenul radiologic;
2. Osteodensitometria (DEXA);
3. Tomografia cantitativă computerizată (QCT);
4. Densitometria cu ultrasunete;
5. Markerii biochimici ai turnover-ului osos;
6. Analiza hisomorfometrică (5).

Examenul radiologic, deși este metoda cea mai accesibilă, are o sensibilitate redusă, putând evidenția modificări ale densității osoase doar atunci când acestea depășesc 30%. Prin examenul radiologic sunt confirmate fracturile și pot fi evidențiate semne sugestive pentru osteoporoză:

- deformări ale corpurilor vertebrale;
- subțierea corticalei osoase;
- creșterea transparenței osului trabecular;
- diminuarea numerică a travelelor orizontale etc.

Osteodensitometria sau absorbtimetria duală cu raze X, cunoscută și sub numele de *DEXA* (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) – este metoda de referință, recomandată de O.M.S., în aprecierea densității osoase. Principiul acestei metode constă în utilizarea unei surse de raze X care produce un fascicul fonic bienergetic cu două componente de energie: înaltă și joasă. Se obține un flux fonic înalt colimat care facilitează obținerea unor imagini cu rezoluție mare (fig. 1.).



Figura 1. Testul osteodensitometriei osoase prin metoda DEXA

Această metodă a dobândit acceptanța în întreaga lume deoarece:

- permite explorarea rapidă a pacientului (minute/secunde);

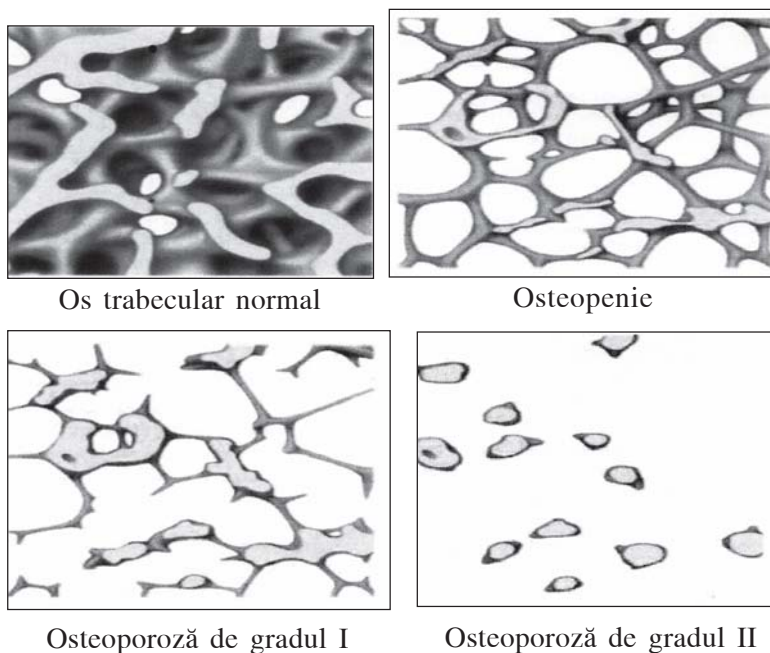


Figura 2. Tipuri și grade de rarefiere a osului trabecular la pacienți cu osteopenie/osteoporoză (3)

- are o precizie și o sensibilitate foarte bune;
- doza de iradiere este mică (3 Mrem);
- reproductibilitate înaltă.

Rezultatele osteodensitometriei sunt exprimate ca un scor T sau ca un scor de deviație standard. Scorurile T cu mai puțin de o deviație standard indică un risc redus de fractură. Scorurile între 1-2 deviații standard sunt indicatori ai **osteopeniei** (condiția de reducere a masei osoase: gr. *osteon* = os + *penia* = sărăcie, fig. 2.), iar scorurile mai mari de 2.5 deviații standard de la normal, confirmă diagnosticul de osteoporoză (fig.3.).

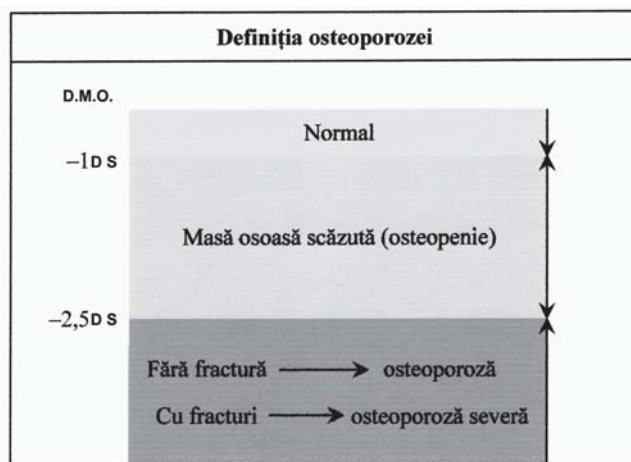


Figura 3. D.M.O. exprimată ca deviație standard sub zero a maximului densității osoase (3)

Celelalte metode de diagnosticare menționate sunt puțin folosite, fiind disponibile doar în câteva centre universitare (6-7).

CLASIFICARE

Se disting două tipuri de osteoporoză:

- I. Osteoporoză localizată
- II. Osteoporoză generalizată

I. **Osteoporoză localizată** poate apărea după o infecție, un traumatism sau o sinovită și se manifestă la nivelul oaselor adiacente.

II. **Osteoporoză generalizată** se traduce radiologic prin transparența osoasă la nivelul întregului schelet, cu travee desenate mai net, iar histologic, prin mărirea spațiilor medulare osoase și atrofie trabeculară (fig. 4.).

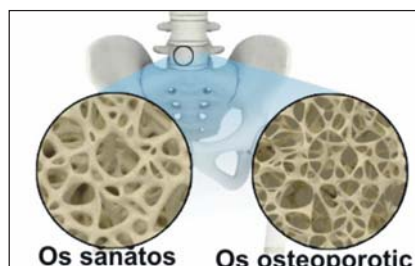


Figura 4. Structura osului osteoporotic – atrofie trabeculară

Există numeroase tipuri de osteoporoză generalizată, de cauze necunoscute (idiopatic) sau secundare unor boli.

În toate cazurile de osteoporoză generalizată întâlnim, mai mult sau mai puțin pronunțate, tulburări ale metabolismului proteic.

Exemple de osteoporoză generalizată:

1. **Osteoporoză adipoasă**, în care spații largi din structura osoasă sunt invadate de grăsime;
2. **Osteoporoză din afecțiuni digestive:** gastrectomie, ciroză, steatoree idiopatică;
3. **Osteoporoză algică posttraumatică**, sin. boală Sudeck;
4. **Osteoporoză postmenopauză** care apare pe fondul scăderii concentrației de hormoni estrogeni, definită ca o diminuare a masei osoase fără tulburări de mineralizare;
5. **Osteoporoză senilă**, consecință a unor disfuncții metabolice și endocrine;
6. **Osteoporoză din tratamentele prelungite cu corticosteroizi, diuretice de ansă, antiepileptice etc.**

Osteoporoză generalizată este însoțită frecvent de **osteomalacie** (gr. *osteon* = os + *malakia* = înmuiere, osteopatie demineralizantă a adultului, localizată în corticola osoasă matură sau/și în țesutul osos spongios; în osteomalacie sunt respectate grosimea și numărul de travee osoase, spre deosebire de osteoporoză, fig. 5.).

În consecință, osteoporoză generalizată prezintă un risc mare față de unele complicații:

- deformări osoase;
- diminuarea înălțimii cu modificări posturale;
- fracturi patologice la nivelul coloanei vertebrale, articulației coxofemorale și radiocarpene (fig. 6.) (8-10).

TRATAMENT

În principal în tratamentul osteoporozei se urmărește:

- prevenirea osteoporozei prin mărirea și/sau menținerea D.M.O. existente;
- scăderea consecințelor grave ale osteoporozei prin mărirea D.M.O. și prevenirea fracturilor (diminuarea riscului pentru fracturi).

Evaluarea unui pacient cu osteoporoză (ce prezintă fracturi și/sau are densitate osoasă scăzută) se poate realiza conform schemei din fig. 7.

Principalul indicator al osteoporozei este o D.M.O. scăzută. Dar nu este indicat ca screening general pentru toți indivizii. De aceea, identificarea factorilor de risc ai acestei boli este importantă în evaluarea riscului individual. Pe lângă pierderea

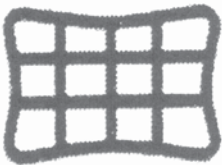

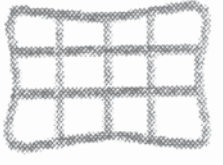
| | | | |
|---------------|---|--|---|
| Aspect |  |  |  |
| | Os normal | Osteoporoză | Osteomalacie |
| Conținut osos | Normal | Scăzut | Normal |
| % Minerale | Normal | Normal | Scăzut |

Figura 5. Osteoporoză versus osteomalacie

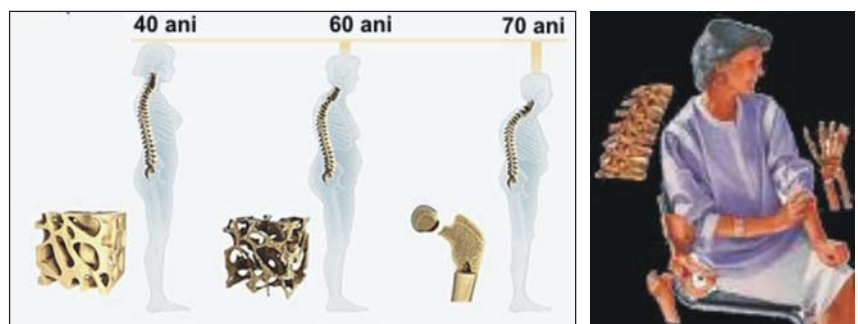


Figura 6. Modificări posturale și zonele expuse riscului de fractură osteoporotică

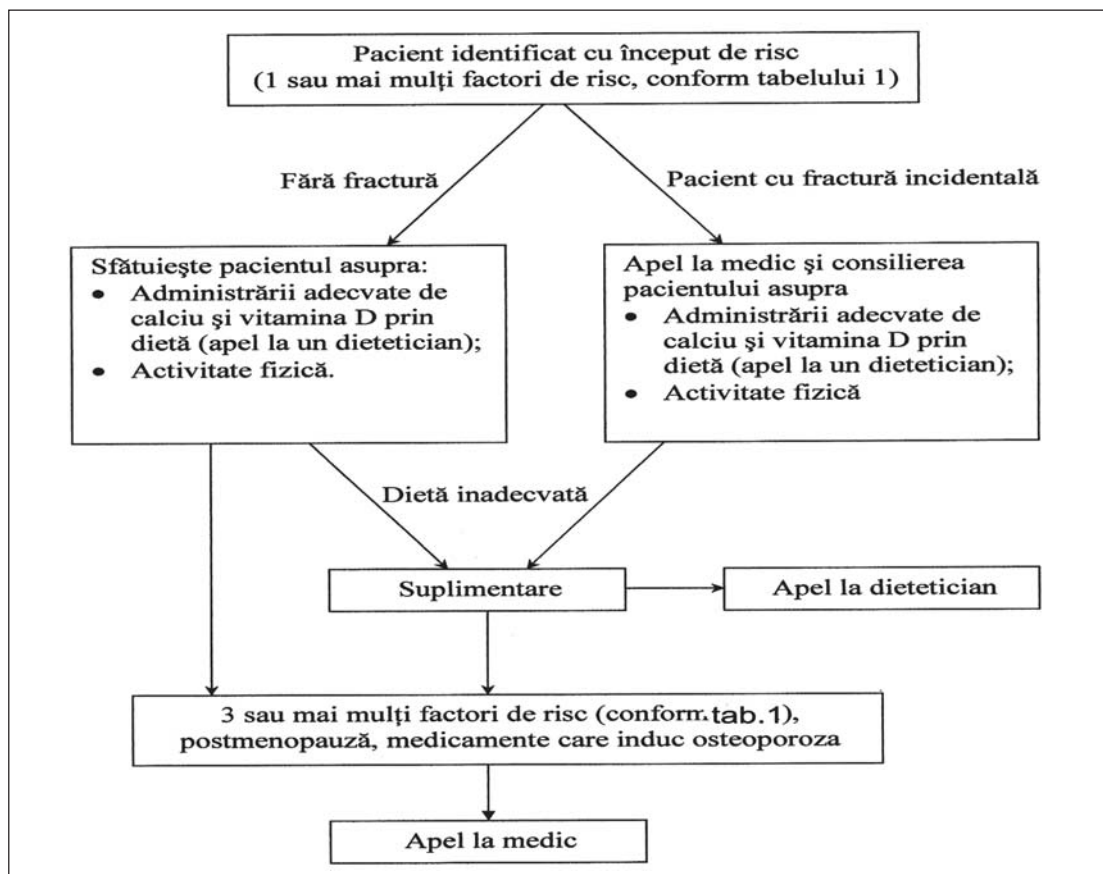


Figura 7. Evaluarea pacienților cu osteoporoză

Tabelul 1. Factori de risc pentru osteoporoză

| Neinfluențabili | Influențabili |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Postmenopauza la femeie (nu este terapie cu estrogen); • Menopauza prematură (< 45 ani); • Istoric familial (ex. mama); • Ancestral eurasian sau caucazian; • Os mic și subtțire. | <ul style="list-style-type: none"> • Captare de calciu scăzută (< 1000 mg calciu element pe zi); • Expunere inadecvată la lumina solară; • Stil de viață sedentar; • Fumatul; • Alcool; • Băuturi ce conțin cofeină. (> 3-4 cești / zi). |

osoasă legată de vârstă, factorul de risc major include statutul postmenopauzal, istoricul familiei și factorii legați de dietă (tabelul 1) (11).

Osteoporoză de origine iatrogenă are o etiologie complexă fiind indusă de tratamentul cronic cu substanțe din diverse clase terapeutice (tabelul 2).

Tabelul 2. Medicamente care pot cauza osteoporoză

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroizi (ex. prednisonul); • Hormoni tiroidieni (ex. levotiroxina – în doze mari); • Anticonvulsivante (ex. fenitoina); • Anticoagulante (heparina – tratament pe termen lung); • Antineoplazice; • Antiacide ce conțin săruri de aluminiu. |
|--|

O atenție deosebită trebuie acordată factorilor care predispun pacientul la căderi și, în consecință, cresc riscul de producere a fracturilor.

Astfel, la pacienții vârstnici principalii factori de acest tip sunt:

- afecțiuni oftalmice cu deficiențe de vedere;
- iluminarea slabă;
- mers deficitar cu posibilitate de împiedicare din cauza încălțăminte incomode, neînchise bine cu șnururi sau suprafețelor lucioase, alunecoase.

De asemenea, medicamentele din clasa benzodiazepinelor, antidepresivelor triciclice și a agenților psihotici sunt considerați un factor de risc pentru pierderea echilibrului cu risc de cădere.

Tratamentul nonfarmacologic include: măsuri dietetice, exerciții fizice și schimbări ale modului de viață.

MĂSURI DIETETICE

Aportul adecvat de calciu și vitamina D este esențial pentru a ajuta creșterea masei osoase în primii ani de viață și a favoriza menținerea masei osoase mai târziu în viață.

Necesarul de calciu variază în funcție de vârstă și sex (tabelul 3).

Tabelul 3. Recomandări pentru aportul dietetic de calciu

| Vârsta în ani | Aport recomandat de calciu elementar (mg / zi) |
|--|--|
| 7-9 | 700 |
| 10-12 (băieți) | 900 |
| 10-12 (fete) | 1200-1400 |
| 13-16 | 1200-1400 |
| 17-18 | 1200 |
| 19-49 | 1000 |
| 50-65 (femei) | 1000-1500 |
| 50-65 (bărbați) | 1000 |
| femei, postmenopauză (care primesc terapie estrogenică de substituție) | 1000 |
| > 65 (bărbați și femei) | 1500 |

Aportul zilnic de calciu poate fi asigurat printr-o alimentație echilibrată, având în vedere conținutul de calciu al principalelor surse alimentare de calciu (tabelul 4).

Necesarul de vitamina D la adulți, bătrâni și la cei cu osteoporoză este între 400 și 800 U.I. pe zi.

În plus, expunerea la soare (peste 20 minute, de 3 sau 4 ori pe săptămână) favorizează sinteza la nivelul pielii a vitaminei D.

EXERCIȚII FIZICE

Exercițiile de purtare de greutate („weight-bearing“) la tineri pot ajuta creșterea masei osoase. La bătrâni, individuali (postmenopauza), exercițiile fizice de reglare a greutății ca jogging-ul sau plimbarea, pot ajuta la menținerea masei osoase. Înotul, deși este un exercițiu cardiovascular excelent, nu se înscrie în această categorie de exerciții „weight-bearing“.

Beneficii adiționale date de exercițiile regulate includ creșterea puterii musculare și a flexibilității, care pot scădea riscul la căderi.

SCHIMBĂRI ALE MODULUI DE VIAȚĂ

Se vor lua în considerație renunțarea la fumat, se va micșora consumul de alcool și de cafea pentru a diminua riscul la osteoporoză.

Tabelul 4. Surse dietetice de calciu

| Aliment | Porția servită | Calciu (mg) |
|--------------------------------------|----------------|-------------|
| Brânzeturi | 50 g | 350-480 |
| Paste cu brânză | 350 g | 380 |
| Lapte | 300 ml | 350 |
| Iaurt | 175 ml | 250-330 |
| Lapte (1%, 2%, smântână, ciocolată) | 250 ml | 300-320 |
| Sardine cu oase | 84 g | 320 |
| Somon cu oase | 125g | 270 |
| Alune prăjite | 125 g | 210 |
| Boabe soia (gătite) | 250 g | 190 |
| Tofu (coagulată cu sulfat de calciu) | 100 g | 150 |
| Supe cu lapte | 250 ml | 189 |
| Broccoli | 125 g | 38 |
| Banane | 175 g | 10 |
| Smochine uscate | 10 g | 270 |

Limitarea cantității de băuturi ce conțin cafeină precum ciocolata fierbinte, cola, ceaiul, cafeaua, la nu mai mult de 3 porții pe zi, pot ajuta micșorarea pierderii de calciu din corp.

Consumul în exces de alcool poate avea un impact negativ asupra formării osului și absorbției calciului (12-13).

T RATAMENT MEDICAMENTOS – TERAPIE NEPRESCRIPTIVĂ

Suplimente de calciu

Studiile clinice au demonstrat că suplimentele de calciu pot scădea semnificativ viteza de pierdere osoasă la femeile aflate în postmenopauză, iar eficacitatea tratamentului este net superioară la asocierea cu terapia estrogenică de substituție și exercițiile fizice.

Unele studii arată că efectul calciului este mai mare asupra osului cortical (brațelor) decât asupra osului vertebral.

Pacientul va fi consiliat pentru selectarea unui produs cu o cantitate optimă de calciu elementar disponibil pe comprimat dependent de sarea administrată (tabelul 5).

Tabelul 5. Calciul elementar conținut de sărurile de calciu

| Săruri de calciu | Ca elementar % |
|--------------------|----------------|
| Carbonat de calciu | 40% |
| Citrat de calciu | 21% |
| Gluconat de calciu | 9,3% |
| Lactat de calciu | 13% |

Suplimentele de calciu sunt disponibile în diverse forme farmaceutice ca:

- tablete (comprimate);
- comprimate masticabile;
- comprimate efervescente;
- formule lichide.

Vitamina D și analogi

Vitamina D este esențială pentru absorbția normală a calciului și o sănătate bună a osului. În caz de deficiență a vitaminei D, se absoarbe mai puțin de 10% calciu.

Vitamina D, administrată zilnic în doze de 800 U.I., alături de un supliment de calciu adecvat, are ca rezultat o creștere moderată a masei osoase și o scădere a riscului de fracturi la bătrâni.

Se recomandă la persoanele cu vârsta mai mare de 65 de ani o administrare zilnică de 400-800 U.I. de vitamina D și 800 U.I. pe zi pentru cei cu osteoporoză (14).

Vitamina D este disponibilă în diferite forme farmaceutice: soluție uleioasă, capsule gelatinoase moi etc.

T RATAMENT MEDICAMENTOS – TERAPIE PRESCRIPTIVĂ

Terapia prescriptivă pentru osteoporoză a cunoscut o serie de schimbări determinate de rezultatele cercetărilor în acest domeniu.

Tratamentul medicamentos prescriptiv implică administrarea unei substanțe medicamentoase din următoarele clase de agenți terapeutici:

Terapia de substituție hormonală (TSH) – presupune substituirea carenței estrogenice manifestată în postmenopauză, contribuind astfel la menținerea metabolismului osos adecvat. Dezavantajul major al acestui tip de tratament constă în reapariția resorbției osoase la întreruperea tratamentului și riscul crescut de apariție a cancerului endometrial și mamar. Asocierea progesteronului la terapia cu estrogeni a redus semnificativ riscul de cancer endometrial dar nu și pe cel mamar.

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM): RALOXIFENUL – are efecte similare

estrogenilor la nivelul receptorilor osoși, dar acționează antagonist la nivel mamar și endometrial fiind eliminate astfel efectele negative ale TSH. SERM sunt indicați în tratamentul și profilaxia osteoporozei postmenopauză, determinând creșterea D.M.O. și reducerea incidenței fracturilor vertebrale.

Calcitonina – reduce incidența fracturilor în condițiile unei administrări susținute, având efecte inhibitorii asupra osteoresorbției osoase. Succesul terapeutic al calcitoninei s-a datorat efectului său antialgic, determinat de stimularea betaendorfinelor. Este disponibilă sub formă de injecții și spray nazal, forme farmaceutice cu o complianță scăzută mai ales la pacienții vârstnici.

Alfacalcidolul – acționează ca un reglator al metabolismului calcic și fosfatic scăzând resorbția osoasă. Este indicat în osteoporoza de vârstă, postmenopauză și cea indusă de corticosteroizi.

Bifosonații – substanțe medicamentoase de sinteză care inhibă puternic resorbția osoasă generând astfel o creștere apreciabilă a D.M.O. Bifosonații utilizați astăzi în terapeutică sunt clasificați în trei clase (Tabelul 6 și 7) (15-16).

Cei mai eficienți în tratamentul tuturor tipurilor de osteoporoză sunt **alendronatul** și **risedronatul**, care au demonstrat o creștere apreciabilă a D.M.O. cu scăderea numărului de fracturi vertebrale și de șold (18).

INFORMAȚII GENERALE PENTRU PACIENT

Farmacistul sau medicul dumneavoastră vă pot ajuta să identificați factorii de risc ai acestei afecțiuni în scopul prevenirii osteoporozei, luând în considerație următoarele elemente:

- femeile sunt mai mult expuse factorilor de risc osteoporotic;
- alți factori care pot crește riscul includ:

- antecedente familiale de osteoporoză;
- starea postmenopauzală;
- unele medicamente.
- respectarea principalelor recomandări de prevenție:
 - asigurați-vă că aveți un aport zilnic adecvat de calciu și vitamina D;
 - în cazul unui aport dietetic insuficient de calciu și vitamina D, completați necesarul prin administrarea unui supliment de calciu și vitamina D;
 - practicarea zilnică a unor exerciții fizice regulate;

CONCLUZII

Osteoporoza este o boală multifactorială complexă, aflată în atenția medicilor specialiști reumatologi, endocrinologi, interniști, ortopezi, balneologi și nu în ultimul rând, a medicilor de familie și a farmaciștilor. În mod eronat, osteoporoza a fost considerată o afecțiune caracteristică femeilor aflate în perioada de menopauză, ca rezultat al scăderii nivelului de estrogeni.

Cercetările medicale din ultimele decenii au evidențiat că tulburările metabolice din metabolismul țesutului osos încep mult mai devreme și pot fi determinate de factori endocrini, medicamentoși sau sociali (stilul de viață al pacientului).

Astăzi, osteoporoza nu mai este considerată manifestare fiziologică a procesului de îmbătrânire, ci este privită ca o problemă majoră de sănătate, cu implicații socio-economice multiple. Această afecțiune prin complicațiile sale, în special riscul crescut de fractură, determină o reducere semnificativă a calității vieții, creșterea morbidității și chiar a mortalității.

Tabelul 6. Clasificarea bifosonaților în funcție de intensitatea efectului antiresorbțiv (17).

| Structură chimică | Denumire substanță | Intensitatea efectului antiresorbțiv (in vitro) |
|---|--------------------|---|
| Generația I (derivați alchilați sau halogenați) | Etidronat | 1 |
| | Clodronat | 10 |
| Generația a II-a (derivați aminici) | Tiludronat* | 10 |
| | Pamidronat | 100 |
| | Alendronat | 100-1000 |
| Generația a III-a (derivați heterociclici) | Risedronat | 1000-10 000 |
| | Ibandronat** | 1000-10 000 |
| | Zoledronat | > 10 000 |

*Tiludronat-ul și ** Ibandronat-ul, în funcție de structura chimică, nu aparțin generațiilor a II-a și respectiv a III-a, aceste substanțe fiind incluse în generațiile menționate în funcție de intensitatea efectului antiresorbțiv.

Tabelul 7. Structura chimică a celor mai importanți bifosonați (16)

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |

Medicul de familie și farmacistul, în colaborare cu medicii specialiști, sunt direct implicați în prevenirea, diagnosticarea precoce și administrarea tratamentului terapeutic rațional cu o monitorizare

atență a evoluției fiecărui pacient pentru a obține rezultate terapeutice optime și nu în ultimul rând un raport beneficiu/cost pozitiv luând în considerație tratamentul cronic al acestei afecțiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Popovici I, Ochiuz L., Lupuleasa D. – Terminologie medicală și farmaceutică, col. BIOS, Editura Polirom, Iași, 2007;
2. Rusu V. – Dicționar medical, Editura Medicală, București, 2007;
3. Bartl R., Frisch B., Tresckow E., Barte C. – Biphosphonates in medical practice, Ed. Springer, Berlin, 2007;
4. Bălănescu A. – Osteoporoză – prezent și perspective, www.aspor.ro (Asociația pentru Prevenirea Osteoporozei din România);
5. Kanis J.A., Melton I.J., Christiansen C. – The diagnosis of osteoporosis, *J. Bone Miner. Res.* 2004, 9, pp. 1137–1141;
6. Ammann P., Rizzoli R. – Bone strength and its determinants, *Osteoporos Int.* 2000, 14 (Suppl 3), pp. 13-18;
7. Barse X. – When density fails to predict bone strength. *Acta Orthop Scand.* 2002, 73, pp. 2-53;
8. Tannirandorn P., Epstein S. – Drug-induced bone loss, *Osteoporosis Int.* 2007, 8, 11, pp. 637–659;
9. Bohannon A.D., Lyles K.W. – Drug-induced bone disease, *Clin. Geriatr. Med.* 2004, 4, 10, pp. 611–623;
10. Juen C.K., Kendler D., Khan A. – Canadian consensus on menopause and osteoporosis, *J. Obstret. Gynecol.* 2001, 23, pp. 979–988;
11. Cummings S.R., Nevitt M.C., Browner W.S. – Risk factors for hip fracture in white women, *N. Engl. J. Med.* 2007, 316, pp. 767–773;

12. **Vassallo M., Fauri C., Pedretti M.S., Zoltan B.** – Falls on integrated medical words, *Gerontology*, 2006, 46, pp. 158–162;
13. **Minkell J.L.** – Seating and mobility considerations for people with spinal cord injury, *Phys. Therap.* 2007, 80, pp. 701–703;
14. **Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A., Dallal G.E.** – Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older, *N. Engl. J. Med.* 2008, 337, pp. 670–676;
15. **Seeman E.** – Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2003, 14 (suppl. 3), pp.2-8;
16. **Fleisch H.** – Bisphosphonates in bones diseases: from the laboratory to the patient. Ed. Academic Press, San Diego, U.S.A., 2000, pp. 123-152;
17. **Watts N.B.** – Treatment of osteoporosis with bisphosphonates, *Endocrinol. Metab. Clin. N. Amer.*, 1998, 27, 419-439;
18. **Cummings S.R., Melton L.J.** – Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures, *Lancet*, 2002, 359, 1761-1767.