

Osteoporoza jako efekt uboczny długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów u osób starszych

Osteoporosis as a side effect of long-term glucocorticosteroid use in the elderly

Piotr Kulczewski, Magdalena Kielkucka, Karol Harmoza

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Streszczenie

Osteoporoza stanowi powszechny problem zdrowotny osób starszych. Glikokortykosteroidy (GKS) są na szeroką skalę wykorzystywane w leczeniu, jednak ich długotrwałe stosowanie może wieloczynnikowo i negatywnie wpływać na procesy kościotworzenia i mechanizmy naprawcze, w konsekwencji osłabiając strukturę kostną. Prowadzi to do osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami (GIOP), która może wystąpić nawet u 30% pacjentów stosujących je dłużej niż 3 miesiące. Złamania osteoporotyczne są istotnym problemem zdrowotnym, a leczenie operacyjne jest obciążone dużym ryzykiem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Odpowiednia diagnostyka, monitorowanie pacjentów i wczesna interwencja terapeutyczna powinny stanowić standard opieki medycznej. W niniejszej pracy omówiono mechanizmy działania GKS i związane z nimi procesy patofizjologiczne, epidemiologię i diagnostykę GIOP oraz dostępne strategie leczenia i perspektywy terapeutyczne. *Geriatrics 2025;19:189-194. doi: 10.53139/G.20251917*

Słowa kluczowe: GIOP, osteoporoza, glikokortykosteroidy, osoby starsze, leczenie, mechanizmy

Abstract

Osteoporosis is a common health problem in the elderly. Glucocorticosteroids (GCS) are widely used for treatment, but their long-term use can through multiple factors and negatively affect bone formation and repair mechanisms, consequently weakening bone structure. This leads to glucocorticosteroid-induced osteoporosis (GIOP), which can occur in up to 30% of patients who use them for more than 3 months. Osteoporotic fractures are a significant health problem, and surgical treatment is high risk, especially in the elderly. Appropriate diagnosis, patient monitoring and early therapeutic intervention should be the standard of medical care. This paper discusses the mechanisms of action of GCS and related pathophysiological processes, the epidemiology and diagnosis of GIOP, as well as available treatment strategies and therapeutic perspectives. *Geriatrics 2025;19:189-194. doi: 10.53139/G.20251917*

Keywords: GIOP, osteoporosis, glucocorticoids, elderly, treatment, mechanisms

Wstęp

Osteoporoza jest chorobą metaboliczną układu kostnego charakteryzującą się zmniejszeniem gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD) i zaburzeniem ich mikroarchitektury. Po dwóch dekadach życia BMD osiąga plateau, po czym następuje utrata masy kostnej związana z wiekiem [1]. W badaniu dotyczącym osteoporozy w Unii Europejskiej oszacowano, że częstość tej choroby wynosi 6% u kobiet w wieku 50-55 lat i 47% u kobiet w wieku ≥ 80 lat, a u

mężczyzn odpowiednio 2,5% i 16% [2]. Poza wpływem procesów starzenia czy hormonalnych zmian pomenopauzalnych osteoporoza może wystąpić wtórnie. Najczęstszą postacią wtórnej osteoporozy jest osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami (GIOP) [3]. Glikokortykosteroidy (GKS) to leki przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne o szerokim spektrum zastosowania. U pacjentów geriatrycznych są stosowane w leczeniu chorób reumatycznych, chorób płuc oraz w wielu innych schorzeniach powiązanych

ze stanem zapalnym i autoagresją. Doustna terapia tymi lekami jest przepisywana nawet u 2,5% osób w wieku 70-79 lat [4]. Choć przynoszą liczne korzyści, ich stosowanie wywiera wieloczynnikowy, negatywny wpływ na metabolizm kości hamując osteogenezę. Już krótkotrwała terapia (<30 dni) niską dawką prednizonu (2,5-7,5 mg dziennie) powoduje utratę masy kostnej. Szacuje się, że u 30% osób długotrwale stosujących GKS (dłużej niż 3 miesiące) rozwija się GIOP [5]. Ryzyko złamań rośnie już po 3 miesiącach leczenia, zależy od dawki i czasu trwania terapii, nie musi być skorelowane z BMD pacjenta [6]. Podczas gdy BMD stopniowo wzrasta, ryzyko złamań może utrzymywać się jeszcze do roku od zakończenia terapii GKS [7]. W wyniku przewlekłego leczenia GKS nawet 30-40% pacjentów doświadcza złamań, najczęściej w obrębie trzonów kręgów, szyjki kości udowej lub dystalnych odcinków kości promieniowej i łokciowej [7]. GIOP prowadzi do złamań niskoenergetycznych będących wynikiem umiarkowanego urazu, który nie spowodowałby uszkodzenia zdrowej kości. W zaawansowanych przypadkach może dochodzić do spontanicznych złamań – przykładem są złamania kompresyjne kręgów, które mogą być spowodowane wykonywaniem codziennych czynności. W badaniu z udziałem 1132 kobiet po menopauzie skierowanych do poradni osteoporozy, u 28% wykryto złamania kręgów, z czego 82,8% było wcześniej nierozpoznanych [8]. Wiele złamań wymaga leczenia operacyjnego, a to niesie za sobą dodatkowe niebezpieczeństwo dla chorych. W badaniu retrospektywnym pacjentów w podeszłym wieku oszacowano, że roczna śmiertelność po operacji złamania szyjki kości udowej wynosiła aż 34,7% [9]. W innym badaniu wykazano, że 30-dniowa śmiertelność wśród pacjentów mających 65 lat lub więcej po takiej operacji wynosiła 6% [10]. Podkreśla się więc konieczność skutecznego diagnozowania, monitorowania oraz wdrażania odpowiedniego leczenia osteoporozy, aby minimalizować ryzyko złamań i ich powikłań. Wykorzystuje się do tego pomiar BMD pacjenta metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA). Badanie to pozwala określić wskaźnik T- score, który oznacza odchylenie standardowe (SD) BMD pacjenta w porównaniu do średniej wartości szczytowej masy kostnej zdrowych, młodych osób dorosłych tej samej płci. Wskaźnik T- score wynoszący powyżej -1 SD jest uznawany za normę, a wynik w granicach od -1 do -2,5 SD świadczy o osteopenii. Zgodnie z ustaleniami WHO z 1994 r. wartość T- score poniżej -2,5 SD BMD w szyjce kości udowej stanowi podstawę do rozpoznania

osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn po 50. roku życia. U młodszych pacjentów stosuje się wskaźnik Z – score, który porównuje BMD pacjenta do wartości typowej dla jego grupy wiekowej. Wynik Z – score niższy niż -2 SD jest istotny klinicznie [11]. Osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami znacząco zwiększa ryzyko złamań, co podkreśla konieczność dokładnego poznania jej patomechanizmów. Ich analiza może przyczynić się do opracowania skuteczniejszych strategii terapeutycznych.

Patofizjologia GIOP

GKS wykazują swoje działanie poprzez dwa główne mechanizmy: szlaki genomowe i niegenomowe. Zdecydowana większość efektów GKS wynika z mechanizmów genomowych, które polegają na wiązaniu GKS z cytozolowym receptorem glikokortykoidowym (cGCR). Po utworzeniu kompleksu GC-GCR, zostaje on przetransportowany do jądra komórkowego, gdzie oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi, m.in. AP-1 i NF-κB. Kompleks ten może indukować lub hamować ekspresję konkretnych genów, prowadząc odpowiednio do transaktywacji lub transrepresji [12]. Szczególnie istotna dla działania przeciwzapalnego jest transrepresja – hamowanie aktywności genów zapalnych zależnych od AP-1 i NF-κB.

Szlaki niegenomowe są szybsze i zachodzą niezależnie od bezpośredniego wpływu na DNA. Obejmują one trzy mechanizmy. Wiązanie GKS z cGCR prowadzi do szybkiego uwalniania cząsteczek sygnałowych, które mogą działać w jądrze. Aktywacja receptora błonowego dla GKS modyfikuje ścieżki transdukcji sygnału i może prowadzić do apoptozy komórki. Trzeci mechanizm, przy bardzo wysokich dawkach GKS prowadzi do fizykochemicznych interakcji z błonami komórkowymi i mitochondrialnymi, co wpływa m.in. na przepuszczalność błon dla jonów, zwłaszcza jonów H⁺.

W patogenezie GIOP kluczowe znaczenie mają: zwiększona apoptoza osteoblastów i osteocytów (m.in. przez aktywację kaspazy-3), zahamowanie różnicowania osteoblastów z komórek macierzystych oraz wydłużenie życia osteoklastów. Skutkuje to zmniejszeniem kościotworzenia i osłabieniem struktury kostnej. Apoptoza osteocytów, które odpowiadają za wykrywanie mikro-uszkodzeń i regulację przebudowy kości, zaburza sieć kanalikowo-osteocytową, ograniczając odpowiedź naprawczą i prowadząc do spadku wytrzymałości kości.

GKS zaburzają też różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych szpiku, promując ich prze-

kształcenie w adipocyty zamiast w osteoblasty. Proces ten jest częściowo zależny od represji AP-1, który poza działaniem przeciwzapalnym negatywnie wpływa na osteoblastogenezę [13]. Ponadto GKS hamują szlak sygnałowy Wnt/ β -katenina, poprzez zwiększenie ekspresji inhibitorów takich jak sklerostyna oraz zmniejszenie ekspresji WNT16 – zmiany te są zależne od dawki i czasu działania GKS [14-17].

GKS wpływają również na autofagię osteoblastów. w niskich, fizjologicznych dawkach wspierają ich przeżycie, natomiast w wysokich – hamują autofagię i prowadzą do apoptozy [18,19]. Obniżają też ekspresję genów osteoblastycznych, zmniejszają syntezę IGF-1 i hormonu wzrostu – obu niezbędnych do utrzymania aktywności kościotwórczej [20,21]. Dodatkowo, GKS zwiększają ekspresję czynników adipogennych, takich jak PPAR γ 2, KLF15, C/EBP α czy aP2, co promuje adipogenezę kosztem osteoblastogenezy. Nowsze dane również sugerują, że zmiana autofagii komórek jest jednym z mechanizmów toksyczności wywołanej przez GKS na osteoblasty [6].

Patofizjologia GIOP u osób starszych objawia się głównie upośledzonym lub zmniejszonym tworzeniem, a w dłuższej perspektywie wzrostem resorpcji kości [22].

GKS modyfikują również szlak sygnałowy NOTCH w osteoblastach i osteocytach, zwiększając ekspresję represyjnych czynników transkrypcyjnych HES i HEY. Choć w warunkach fizjologicznych mogą one działać ochronnie, w nadmiarze upośledzają różnicowanie i funkcję osteoblastów [23].

GKS wywierają również wpływ na układ RANK–RANKL–osteoprotegeryna. Zwiększają ekspresję RANKL i jednocześnie zmniejszają syntezę osteoprotegeryny, co prowadzi do nasilenia różnicowania i aktywności osteoklastów oraz wzrostu resorpcji kości [24]. Jest to szczególnie widoczne w początkowej fazie terapii GKS. Z czasem jednak obserwuje się upośledzenie funkcji osteoklastów (np. poprzez zaburzenie ich cytoskieletu), mimo ich dłuższego przeżycia [25].

Podsumowując, obecnie dobrze wiadomo, że osteocyty odgrywają główną rolę w regulacji przebudowy kości i integrowaniu sygnałów mechanicznych i hormonalnych w celu modulacji aktywności osteoblastów i osteoklastów [26]. GKS przyczyniają się do zmniejszenia liczby i aktywności osteoblastów oraz osteocytów, promując przewagę adipogenezy nad osteoblastogenezą, nasilają aktywność osteoklastów i zaburzają homeostazę kostną poprzez szereg złożonych i wielopoziomowych mechanizmów molekularnych, co prowadzi do utraty

masy kostnej i zwiększenia ryzyka złamań. Szczególnie u osób starszych, GIOP charakteryzuje się obniżonym tworzeniem kości i wtórnie nasilającą się resorpcją, zwłaszcza w pierwszym roku leczenia.

Strategie terapeutyczne

Postępowanie nefarmakologiczne stanowi istotny element leczenia GIOP, szczególnie u osób starszych. Każdy pacjent przewlekłe leczony GKS powinien otrzymać zalecenia dotyczące podstawowej profilaktyki kostnej, niezależnie od decyzji o wdrożeniu leczenia farmakologicznego. Rekomenduje się suplementację wapnia w dawce 1200 mg na dobę oraz witaminy D3 w ilości 800–2000 IU na dobę, co pozwala na utrzymanie odpowiedniego poziomu mineralizacji kości oraz zmniejszenie ryzyka wtórnej nadczynności przytarczyc i złamań [27]. Pacjentom należy również doradzić całkowite zaprzestanie palenia tytoniu oraz ograniczenie spożycia alkoholu, gdyż oba te czynniki wykazują negatywny wpływ na funkcję osteoblastów [22]. Kolejnym elementem profilaktyki jest wdrożenie regularnej, umiarkowanej aktywności fizycznej, dostosowanej do wieku i możliwości chorego. Szczególnie zalecane są ćwiczenia oporowe takie jak przysiady czy wykroki, wykonywane 2–3 razy tygodniowo, ponieważ przyczyniają się do zwiększenia siły mięśniowej. Ćwiczenia poprawiające równowagę i koordynację, np. ćwiczenia na jednej nodze, zaleca się realizować 3–5 razy w tygodniu, co istotnie redukuje ryzyko upadków [28]. W kontekście prewencji upadków, u pacjentów w podeszłym wieku kluczowe znaczenie ma ocena i korekta czynników ryzyka, takich jak zaburzenia widzenia, polifarmakoterapia (zwłaszcza leki hipotensyjne i psychotropowe), czy przeszkody mechaniczne w otoczeniu domowym [27,28].

Bisfosfoniany (alendronian, risedronian, kwas zole-dronowy) to najczęściej stosowana grupa leków w GIOP. Hamują resorpcję kości przez osteoklasty, co zwiększa gęstość mineralną kości i zmniejsza ryzyko złamań. W polskich zaleceniach rekomenduje się rozważenie prewencyjnego podawania bisfosfonianów u osób po 50. roku życia, przyjmujących prednizon w dawce >5 mg dziennie ponad 3 miesiące, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka złamań. U pacjentów powyżej 65. roku życia podawanie bisfosfonianów należy wdrożyć nawet przy braku takich czynników. Ponadto u wszystkich pacjentów przyjmujących GKS dłużej niż 3 miesiące w dziennej dawce >2,5 mg prednizonu powinno się oceniać ryzyko złamań (np. badanie

DXA lub szacowanie ryzyka za pomocą kalkulatora FRAX) i w zależności od wyniku wdrożyć odpowiednie postępowanie. Leczenie osteoporozy należy również rozpocząć w przypadku wystąpienia niskoenergetycznego złamania. Alendronian i risedronian podaje się doustnie raz w tygodniu, odpowiednio w dawkach 70 mg i 35 mg. Kwas zoledronowy podawany jest dożylnie – 5 mg raz na 12 miesięcy [27]. Przeciwwskazania obejmują m.in. choroby przełyku, ciężką niewydolność nerek i hipokalcemie. Do działań niepożądanych należą dolegliwości żołądkowo-jelitowe, objawy grypopodobne (po zoledronianie) oraz rzadko martwica kości szczęki. Bisfosfoniany nie są metabolizowane przez układ enzymatyczny cytochromu P450 w wątrobie i ryzyko interakcji lekowych jest niewielkie. Należy jednak pamiętać, że pokarm oraz preparaty wapnia, żelaza, glinu i magnezu mogą osłabiać wchłanianie doustnych bisfosfonianów. Zaleca się więc, aby przyjmować je na czczo, co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem oraz zażyciem innych leków [29-31]. Leki te są na ogół skuteczne i bezpieczne, pod warunkiem właściwego stosowania i monitorowania pacjentów.

Teryparatyd (rekombinowany fragment PTH 1-34) stymuluje osteoblastogenezę i odbudowę mikroarchitektury beczkowej kości. Jest szczególnie skuteczny u pacjentów z bardzo niskim BMD (wskaźnik T-score < -3.0), wieloma złamaniami lub niepowodzeniem leczenia bisfosfonianami. W badaniu porównawczym teryparatyd zmniejszał ryzyko złamań kręgowych bardziej niż alendronian (4.8% vs 18.5%). Jako lek anaboliczny stanowi szczególnie atrakcyjną opcję u starszych pacjentów z szybkim spadkiem masy kostnej lub złamaniami w wywiadzie [6,12]. Teryparatyd jest dostępny w Polsce, jednak jego zastosowanie w praktyce jest znacznie ograniczone ze względu na wysoką cenę oraz brak refundacji. Zgodnie z polskimi zaleceniami rekomenduje się go u pacjentów z GIOP z bardzo wysokim ryzykiem złamań, zwłaszcza po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub jeśli ich stosowanie jest przeciwwskazane. Podaje się go podskórnie w dawce 20 µg dziennie przez maksymalnie 24 miesiące. Po terapii teryparatydem, aby utrzymać efekt terapeutyczny, wskazane jest kontynuowanie leczenia lekami przeciwresorpcyjnymi. Stosowanie w pierwszej kolejności leków antyresorpcyjnych a następnie teryparatydu może wywołać niekorzystny efekt, dlatego u pacjentów, u których wystąpiła taka konieczność, lepiej zastosować terapię skojarzoną lekiem antyresorpcyjnym i anaboliującym jednocześnie [27].

Denosumab – inhibitor RANKL – hamuje resorpcję kości przez zahamowanie dojrzewania osteoklastów. Jest skuteczny w zwiększaniu BMD i zmniejszaniu markerów obrotu kostnego u pacjentów leczonych GKS [6]. Denosumab jest dostępny w Polsce i może być podawany jako lek I i II linii leczenia, a szczególnie preferowany jest u pacjentów z niewydolnością nerek, u których bisfosfoniany są przeciwwskazane [27]. U pacjentów z GIOP odstawienie denosumabu może prowadzić do znacznego wzrostu resorpcji kostnej i zwiększonego ryzyka złamań kręgów (tzw. efekt z odbicia), dlatego należy rozważyć kontynuację leczenia preparatem z grupy bisfosfonianów, przy czym optymalny czas podania bisfosfonianu wynosi 6 miesięcy od ostatniej iniekcji denosumabu [6,27]. Lek podlega częściowej refundacji (odpłatność 30%) u kobiet i mężczyzn po 60. roku życia chorych na osteoporozę (wskaźnik T-score ≤ -2,5 lub złamanie osteoporotyczne) oraz przy braku skuteczności leczenia doustnymi bisfosfonianami lub w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania [32].

Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej mogą nasilać przebieg GIOP oraz ograniczać skuteczność terapii antyresorpcyjnej. Często występują one u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, co wynika z upośledzonego metabolizmu witaminy D i niedoboru jej aktywnej formy. W takich przypadkach uzasadnione jest stosowanie aktywnych metabolitów witaminy D (kalcytriol, alfakalcydiol), które skutecznie zwiększają wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym. Choć ich skuteczność w leczeniu osteoporozy jest mniejsza w porównaniu z bisfosfonianami, aktywne formy witaminy D mogą pełnić rolę terapii wspomagającej, zwłaszcza w przypadku niedoboru kalcytriolu lub gdy standardowa suplementacja wapniem i witaminą D jest niewystarczająca lub niemożliwa do zastosowania. Ponadto, ich stosowanie jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami wchłaniania oraz u osób z niskim stężeniem kalcytriolu [27,33].

Adherencja i wyzwania terapeutyczne

Pomimo wyraźnych wytycznych i skutecznych opcji leczenia, GIOP bywa nadal nierozpoznawana i niewystarczająco leczona – zwłaszcza w populacji osób starszych. Dane epidemiologiczne wskazują, że tylko 10–30% pacjentów powyżej 65. roku życia stosujących glikokortykosteroidy, otrzymuje jednocześnie leczenie przeciwosteoporotyczne, co wskazuje na istotne zaniechanie profilaktyki osteoporozy w tej grupie [34,35].

Do głównych przyczyn tego stanu należą: brak świadomości lekarzy pierwszego kontaktu na temat ryzyka GIOP i znaczenia profilaktyki, rozproszenie odpowiedzialności terapeutycznej między różnymi specjalistami, ograniczony czas na ocenę ryzyka złamań w codziennej praktyce klinicznej oraz niska adherencja pacjentów do długoterminowych terapii, zwłaszcza doustnymi bisfosfonianami. Aby poprawić sytuację, konieczne jest zwiększenie świadomości zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów na temat ryzyka GIOP oraz znaczenia wczesnej diagnostyki i leczenia. Wdrożenie zintegrowanego podejścia terapeutycznego, obejmującego edukację pacjentów, regularne monitorowanie stanu zdrowia kości, w tym wykonywanie badania densytometrycznego (DXA) oraz stosowanie skutecznych i dobrze tolerowanych schematów leczenia, może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania złamań osteoporotycznych w tej grupie pacjentów.

Perspektywy i nowe terapie

Nowe kierunki leczenia osteoporozy obejmują inhibitory sklerostyny, takie jak romosozumab, które zwiększają masę kostną poprzez jednoczesne nasilenie kościotworzenia i hamowanie resorpcji kości. Romosozumab jest refundowany w Polsce w ramach programu lekowego, do którego mogą być zakwalifikowane pacjentki w wieku ≥ 60 lat z ciężką postacią osteoporozy pomenopauzalnej [36]. Innym podejściem jest modulacja szlaku Wnt/ β -kateniny, kluczowego w różnicowaniu komórek mezenchymalnych w osteoblasty. Ponadto, badane są selektywne inhibitory enzymu 11 β -HSD1, które mogą zmniejszać negatywny wpływ GKS na tkankę kostną, co jest istotne w kontekście GIOP. W badaniach przedklinicznych wykazano, że inhibitory 11 β -HSD1 poprawiają różnicowanie osteoblastów, co sugeruje ich potencjalne zastosowanie w leczeniu

osteoporozy [22]. Dodatkowo, połączenie terapii, przykładowo teryparatydu z bisfosfonianami lub denosumabem, może w przyszłości stanowić skuteczną strategię leczenia osteoporozy u pacjentów wysokiego ryzyka.

Podsumowanie

Długotrwale stosowanie glikokortykosteroidów istotnie zwiększa ryzyko osteoporozy i związanych z nią złamań, zwłaszcza u pacjentów geriatrycznych. Mechanizmy tego procesu obejmują zaburzenie równowagi między resorpcją a tworzeniem kości, poprzez m. in. nasiloną apoptozę osteoblastów i osteocytów, promowanie adipogenezy nad osteoblastogenezą, czy wpływ na układ RANK–RANKL–osteoprotegeryna, szlak sygnałowy NOTCH i ekspresję poszczególnych genów. Skuteczna profilaktyka i leczenie GIOP powinny obejmować kompleksowe podejście, w tym modyfikacje stylu życia, suplementację wapnia i witaminy D, a ocena ryzyka złamań oraz wdrożenie terapii antyosteoporotycznej powinny stanowić standard opieki. Bardzo istotną rolę odgrywa edukacja lekarzy i pacjentów w celu zmniejszenia częstości występowania GIOP i jej powikłań.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Piotr Kulczewski
Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Chodkiewicza 19e/9, 95-065 Bydgoszcz
☎ (+48) 725 465 576
✉ piotrkulczewski03@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Pignolo RJ, Law SF, Chandra A. Bone Aging, Cellular Senescence, and Osteoporosis. *J Bone Miner Res Plus* 2021;5(4):e10488.
2. Bouvard B, Annweiler C, Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine* 2021;88(3):105135.
3. Adler RA. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Short-term and long-term management. *Curr Opin Endocr Metab Res* 2018;3:38-41.
4. Ilias I, Milonis C, Zoumakis E. An Overview of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al. (red.) *Endotext*. South Dartmouth (MA). MDText.com, Inc.; 2022.
5. Hsu CH, Hsu CL, Langley A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis—from molecular mechanism to clinical practice. *Drugs Ther Perspect* 2024;40:315-29.
6. Chiodini I, Merlotti D, Falchetti A, Gennari L. Treatment options for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21(6):721-732.
7. Jha SS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (GIOP). *Indian J Orthop* 2023;57(Suppl 1):181-191.
8. Pizzato S, Trevisan C, Lucato P, et al. Identification of asymptomatic frailty vertebral fractures in post-menopausal women. *Bone* 2018;113:89-94.

9. Özel M, Altıntaş M, Tatlıparmak AC. Predictors of one-year mortality following hip fracture surgery in elderly. *PeerJ* 2023;11:e16008.
10. Blanco JF, da Casa C, Pablos-Hernández C. 30-day mortality after hip fracture surgery. Influence of postoperative factors. *PLoS One* 2021;16(2):e0246963.
11. Kling J, Clarke B, Sandhu N. Osteoporosis Prevention, Screening, and Treatment. a Review. *J Womens Health (Larchmt)* 2014;23(7):563-572.
12. Humphrey MB, Russell L, Danila MI, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(12):2088-102. doi:10.1002/art.42646.
13. Caramo-Orive I, Gaztelumendi A, Delgado J, et al. Regulation of human bone marrow stromal cell proliferation and differentiation capacity by glucocorticoid receptor and AP-1 crosstalk. *J Bone Miner Res* 2010;25:2115-25.
14. Guanabens N, Gifre L, Peris P. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid induced osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12(1):90-7.
15. Hildebrandt S, et al. Glucocorticoids suppress Wnt16 expression in osteoblasts in vitro and in vivo. *Sci Rep* 2018;8:8711.
16. Ohlsson C, et al. WNT16 overexpression partly protects against glucocorticoid-induced bone loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018;314:E597-E604.
17. Wang L, Heckmann BL, Yang X, et al. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Cell Physiol* 2019;234:3207-15.
18. Zhang S, Liu Y, Liang Q. Low-dose dexamethasone affects osteoblast viability by inducing autophagy via intracellular ROS. *Mol Med Rep* 2018;17:4307-16.
19. Han Y, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis-promoting effects on osteoblasts induced by glucocorticoid. *Int J Mol Med* 2018;41:800-8.
20. Mazziotti G, Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(5):265-76.
21. Mazziotti G, Formenti AM, Adler RA, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis. pathophysiological role of GH/IGF-I and PTH/VITAMIN D axes, treatment options and guidelines. *Endocrine* 2016;54(3):603-11.
22. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16:437-47.
23. Zanotti S, Canalis E. Notch signaling and the skeleton. *Endocr Rev* 2016;37:223-53.
24. Piemontese M, Xiong J, Fujiwara Y, et al. Cortical bone loss caused by glucocorticoid excess requires RANKL production by osteocytes and is associated with reduced OPG expression in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016;311:E587-E593.
25. Teitelbaum SL. Glucocorticoids and the osteoclast. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:S37-S39.
26. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte. an endocrine cell... and more. *Endocr Rev* 2013;34:658-90.
27. Głuszko P, Sewerynek E, Misiowski W, et al. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2022. *Endokrynol Pol.* 2023;74(1). doi:10.5603/EP.a2023.0012.
28. Bae S, Lee S, Park H, et al. Position Statement. Exercise Guidelines for Osteoporosis Management and Fall Prevention in Osteoporosis Patients. *J Bone Metab.* 2023;30(2):149-165. doi:10.11005/jbm.2023.30.2.149.
29. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Osporil 4 mg/5 ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. URPL, 2022.
30. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Ostemax 70 comfort, 70 mg, tabletki. URPL, 2022.
31. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Risendros 35 mg, tabletki powlekane. URPL, 2022.
32. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, na dzień 1 maja 2021 r. *Dz. Urz. Min. Zdr.* 2021;32. Załącznik nr 57.
33. Rossini M, Orsolini G, Viapiana O, et al. Bisphosphonates in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *pros. Endocrine* 2015;49(3):597-602.
34. Adler RA. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Management Challenges in Older Patients. *J Clin Densitom.* 2019;22:20-4.
35. Chiodini I, Falchetti A, Merlotti D, et al. Updates in epidemiology, pathophysiology and management strategies of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2020;15:283-98.
36. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. *Dz. Urz. Min. Zdr.* 2024; poz. 31.