

GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA

MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) je nejčastější formou sekundární osteoporózy. Glukokortikoidy (GK) negativně ovlivňují kostní metabolismus především útlumem kostní novotvorby a urychlením apoptózy osteocytů. Epidemiologické studie dokumentují, že riziko zlomenin, zejména obratlů, se zvyšuje v závislosti na denní dávce GK již v prvních 3–6 měsících po zahájení léčby orálními GK. Je důležité připomenout, že i nízké dávky GK mohou zvyšovat riziko zlomenin. Primární prevence by měla být zvážena u všech pacientů s vysokým rizikem zlomeniny před dlouhodobou léčbou GK (> 3 měsíce) v dávkách vyšších než 2,5 mg prednisonu či jeho ekvivalentů denně. Rozhodnutí o medikamentózní intervenci by nemělo být založeno pouze na hodnocení BMD (T-skóre), ale na zhodnocení absolutního rizika zlomenin. Všichni pacienti, kteří začnou užívat GK, by měli mít zajištěný dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. U pacientů s vyšším rizikem zlomeniny jsou k dispozici bisfosfonáty. Anabolické léky, např. parathormon, stimulují kostní novotvorbu a mohou obnovit kostní hmotu u pacientů s GIOP.

Klíčová slova: glukokortikoidy, osteoporóza, riziko zlomeniny, léčba.

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is the most common cause of secondary osteoporosis. Glucocorticoid (GC) have adverse skeletal effects, mainly through inhibitions in bone formation and osteocyte apoptosis. Epidemiological studies have found that the increases in the risk of vertebral fractures in oral GC users are dose dependent and occur within 3–6 months of starting GC therapy. Clinically, it is important to note that fracture risk is increased even at low doses of GC. Primary prevention of bone loss and fractures should be considered in all high-risk patients taking oral GC at daily doses of > 2,5 mg prednisone equivalent for 3 months or more. Intervention thresholds for therapy should not be based on a fixed T-score of BMD but on absolute long-term fracture probabilities. All patients who start on oral GC therapy should receive calcium and vitamin D. Patients with a higher risk of fracture should receive a bisphosphonate. Anabolic agents, such as parathyroid hormone, stimulate bone formation and can restore bone mass in GIOP.

Key words: glucocorticoids, osteoporosis, fracture risk, treatment.

Interní Med. 2007; 9(7–8): 324–327

Epidemiologie

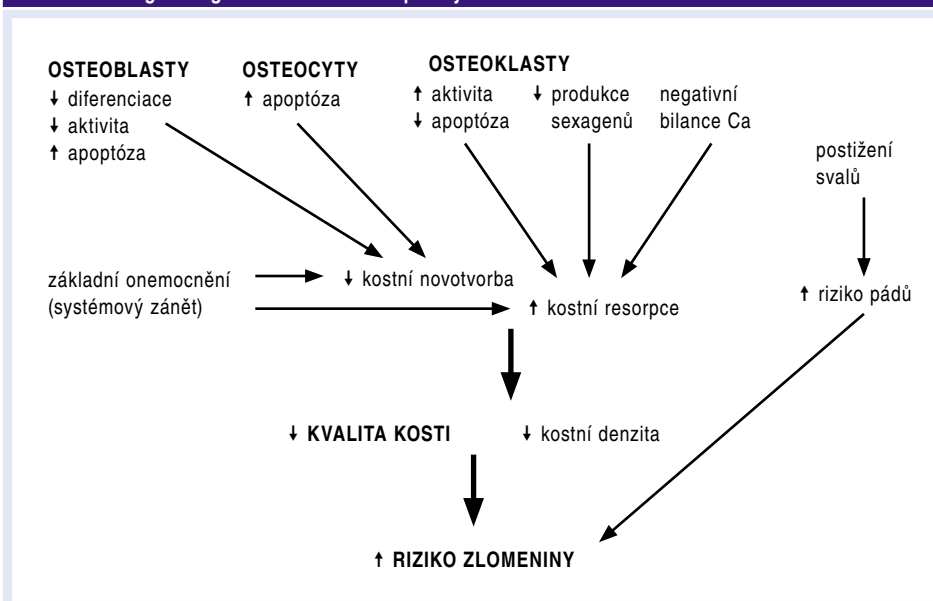
Léčba glukokortikoidy (GK) je v mnoha medicínských oborech nezastupitelná vzhledem ke svému protizánětlivému a imunosupresivnímu účinku. Odhaduje se, že GK užívá 0,5–0,9 % dospělé populace (14). Zvláště závažnou komplikací dlouhodobé léčby GK je ale osteoporóza a následné zlomeniny. GK indukovaná osteoporóza (GIOP) se vyvine přibližně u 30–50 % pacientů, kteří jsou léčeni orálními GK alespoň 6 měsíců (31). Také inhalační kortikoidy nejsou zcela bez negativního vlivu na skelet (12). Pro klinickou praxi je důležité zjištění, že riziko zlomenin se zvyšuje již během 3–6 měsíců po zahájení léčby orálními GK a k nárůstu rizika zlomenin dochází již při užití relativně nízkých dávek prednisonu. Riziko zlomenin se zvyšuje v závislosti na denní dávce GK: u pacientů s denní dávkou odpovídající 2,5–7,5 mg prednisonu je riziko zlomeniny obratle zvýšeno 2,6krát, při dávce odpovídající > 7,5 mg prednisonu/den je riziko zlomeniny obratle zvýšeno 5,2krát a zlomeniny krčku femuru 2,3krát (31). Po odstranění zdroje autonomní nadprodukce kortizolu nebo po přerušení léčby GK se riziko zlomenin snižuje (31). Prevalence zlomenin obratlů u pacientů dlouhodobě léčených glukokortikoidy je však v epidemiologických studiích částečně podhodnocena. Je známo,

že až 65 % zlomenin obratlů je asymptomatických. U žen po menopauze léčených GK (alespoň 6 měsíců, kumulativní dávka odpovídající ≥ 1350 mg prednisonu) byla dokumentována prevalence asymptomatických (radiologických) zlomenin obratlů vyšší než 37 %, z toho > 14 % pacientů mělo dvě a více zlomenin obratlů (2).

Patofyziologie GIOP

Patofyziologie GIOP a zlomenin je komplexní (obrázek 1) (27). Nezanedbatelný je rovněž vliv vlastního chronického onemocnění, pro které je léčba GK indikována (3, 25). Riziko zlomenin zvyšuje také GK navozená myopatie a přítomnost dalších rizikových faktorů osteoporózy (30).

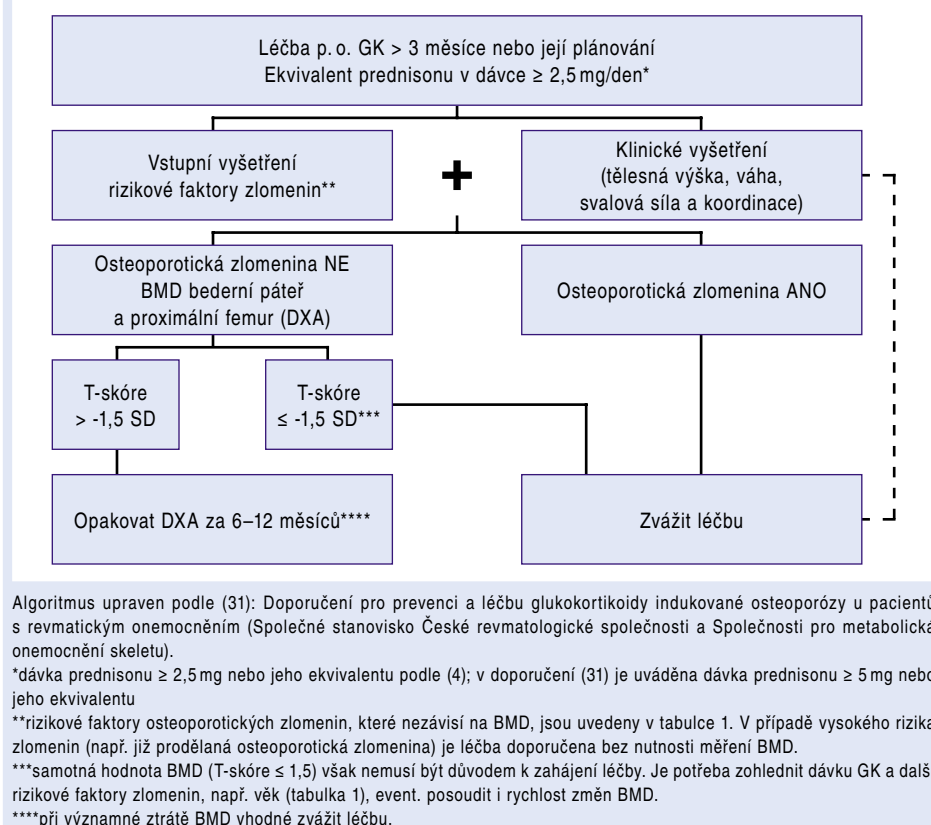
Obrázek 1. Patogeneze glukokortikoidní osteoporózy a zlomenin



Kostní novotvorba. Histomorfometrické studie kosti dokumentují snížení šířky osteoidních lemů, nízkou rychlost apozice minerálů a ztenčení kostních trámčů a prokazují tak, že útlum kostní novotvorby je hlavním mechanismem, kterým dlouhodobé podávání GK způsobuje úbytek kostní hmoty (7). GK tlumí osteoblastogenezi, aktivitu diferencovaných osteoblastů a rovněž urychlují programovanou buněčnou smrt (apoptózu) osteoblastů a osteocytů. GK významně tlumí metabolickou aktivitu zralých osteoblastů a potlačují syntézu řady růstových faktorů, jako např. klíčového růstového faktoru kosti IGF 1 a jeho vazebných proteinů (IGFBP 3, 4, 5) a také syntézu kolagenu I a dalších proteinů kostní matrix, jako je osteokalcin. O nadbytku GK svědčí nízké koncentrace markerů kostní novotvorby, zejména osteokalcinu, jak je dobře dokumentováno u pacientů s Cushingovým syndromem (9) nebo u pacientů léčených i nízkou dávkou prednisonu 5 mg/den (29). Experimentální studie potvrzují přímý účinek GK na osteoblasty a osteocyty a prokazují, že viabilita těchto buněk významně ovlivňuje pevnost kosti, a to nezávisle na kostní denzitě (BMD) (19). Zvýšený počet apoptotických osteocytů je nalézán u pacientů s GIOP i u klinicky závažné komplikace léčby GK „osteonekrózy“ hlavičky femuru (32). Zvýšený zánik osteocytů může být vysvětlením pro zvýšené riziko zlomenin, které nezávisí na BMD.

Kostní resorpce. Bylo zjištěno, že GK potlačují osteoblastogenezi i osteoklastogenezi, ale nesnižují počet zralých osteoklastů. Na počátku léčby GK tak vzniká nerovnováha mezi počtem osteoblastů a osteoklastů. Osteoresorpce je tak pravděpodobně zodpovědná za počáteční rychlejší pokles BMD pozorovaný v prvních měsících po zahájení léčby GK. BMD v bederní páteři klesá o 2–4,5 % během 6 měsíců léčby GK (20), později dochází k celkovému útlumu kostní remodelace a úbytek BMD se zpomaluje. Po přerušení terapie GK nebo po odstranění zdroje autonomní nadprodukce kortizolu se upravuje porušená rovnováha kostní remodelace a BMD se vrací v některých případech až k normálním hodnotám (18). Ke zvýšení kostní resorpce přispívá nepřímo také GK navozená snížená produkce estrogenů a androgenů, zvýšená produkce RANKL (ligand receptoru aktivující nukleární faktor κ B) a snížená produkce osteoprotegerinu buňkami stromatu kostní dřeni a osteoblasty (10). Ke zvýšení osteoresorpce mohou přispívat také účinky GK na fosfokalciový metabolismus. GK inhibují aktivní transcelulární transport vápníku v duodenu (snížují syntézu Ca vázacího proteinu calbindinu) a tlumí zpětnou tubulární absorpci vápníku v ledvinách. Sekundární hyperparatyreóza se při léčbě GK ale pravděpodobně významněji neuplatňuje (22).

Obrázek 2. Schéma postupu před zahájením prevence a léčby GIOP (31)



Účinky GK na organismus nezávisí pouze na denní dávce a délce léčby, ale současně i na individuální citlivosti cílových buněk na GK. Uvažuje se, že rozdílná senzitivita na GK je alespoň částečně způsobena rozdílným lokálním metabolismem GK v kosti, zejména rozdílnou expresí a/nebo aktivitou enzymu 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy 1 (5).

Diagnóza GIOP

U každého pacienta, u kterého plánujeme léčbu glukokortikoidy (po dobu delší než 3 měsíce) nebo je již GK léčen, je vhodné posoudit stav kostního metabolismu a zhodnotit riziko zlomeniny. Schéma postupu před zahájením preventivních nebo léčebných opatření GIOP je uvedeno na obrázku 2 (obrázek 2). V praxi je doporučeno zhodnocení anamnézy se zaměřením na rizikové faktory osteoporotických zlomenin (tabulka 1) a klinické vyšetření zahrnující měření tělesné výšky, hmotnosti a případně posouzení svalové síly a vyšetření rovnováhy. Dalším krokem v diagnostickém postupu je provedení kostní denzitometrie pomocí dvouenergií rentgenové absorpciometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) v oblasti bederní páteře a proximálního konce femuru. Metoda DXA hodnotí množství kostního minerálu na jednotku plochy (g/cm^2) a v současné době je považována za standard v diagnostice osteoporózy. Je však nutné zdůraznit, že současné diagnostické

guidelines WHO pro osteoporózu na základě hodnocení BMD (T-skóre $\leq -2,5$ SD) byly vytvořeny pro diagnostiku postmenopauzální osteoporózy, nikoli pro GIOP. U pacientů léčených GK dochází k netraumatickým zlomeninám při vyšších hodnotách BMD než u pacientů s postmenopauzální osteoporózou. Doporučené postupy odborných společností proto stanovují práh BMD pro zvýšené riziko zlomenin výše, již na úrovni T-skóre -1 SD (33) nebo T-skóre -1,5 SD (24, 34). Je však zřejmé, že při léčbě GK dochází k výrazným změnám kvality kosti, kterou metoda DXA nemůže rozpoznat. Zatím není k dispozici nástroj, který by v klinické praxi dokázal tyto změny kvality kosti kvantifikovat. Rozhodnutí o léčebných opatřeních musí proto kromě BMD (T-skóre) zohlednit také další rizikové faktory osteoporotických zlomenin, jako jsou věk, denní dávka GK, vlastní onemocnění, pro které je léčba GK indikována, BMI, prevalentní zlomenina a další (tabulka 1) (13, 30). Z rizikových faktorů je nutné zdůraznit posouzení již prodělaných zlomenin, zejména zlomenin obratlů, které mohou uniknout pozornosti. Je dokumentováno, že jen 30 % zlomenin obratlových těl je typicky symptomatických. Prodělaná zlomenina obratle je velmi silný nezávislý prediktor rizika další zlomeniny obratle. V případě klinického podezření na zlomeninu obratle (bolesti zad) a/nebo při snížení tělesné výšky o více než 2–3 cm je proto nutné

Tabulka 1. Rizikové faktory osteoporotických zlomenin (32)

ženské pohlaví
předčasná menopauza
primární nebo sekundární amenorea
primární nebo sekundární hypogonadismus u mužů
kavkazská nebo asijská rasa
věk
anamnéza netraumatické zlomeniny v dospělém věku
nízká kostní denzita (BMD)
léčba glukokortikoidy*
vysoký kostní obrát
rodinná anamnéza zlomeniny krčku femuru
nízký BMI (pod 19 kg/m²)
špatný zrak
neuromuskulární choroby
nikotinismus nebo alkoholismus
nedostatečný příjem vápníku a nedostatek vitamínu D
dlohodobější imobilizace
Tučně jsou zvýrazněny ty rizikové faktory, které vysvětlují zvýšení rizika zlomenin nezávisle na BMD
*Léčba glukokortikoidy po dobu delší než 3 měsíce v denní dávce ≥ 2,5 mg prednisonu (nebo jeho ekvivalentu).

zvážit provedení boční radiografie hrudní a bederní páteře. V klinické praxi by mohlo najít postupně větší uplatnění radiačně minimálně zatěžující morfometrické vyšetření páteře rentgenovým kostním denzitometrem (software pro Vertebral Fracture Assessment). Laboratorní vyšetření má význam pro diferenciálně diagnostickou rozvahu (vyloučení jiné metabolické nebo nádorové osteopatie) a pro posouzení aktivity kostního procesu. Při léčbě GK dochází k významným změnám markerů kostní remodelace, především nastává časný pokles markerů kostní novotvorby, např. osteokalcinu a propeptidu prokolagenu I (PINP), později klesají též markery kostní resorpce (např. CTX).

Monitorování GIOP

Měření BMD se doporučuje opakovat již po 6–12 měsících léčby GK, a to i u osob s normální hodnotou BMD. Kratší interval 6 měsíců mezi měřeními volíme u pacientů s vyšší dávkou GK. Pro časné zachycení změn BMD při léčbě GK je nejvhodnější měření bederní páteře, i když u starších osob tato oblast nemusí být dobře hodnotitelná, vzhledem k častému postižení páteře degenerativními změnami. Opakované měření BMD umožňuje posouzení rychlosti úbytku BMD. U pacientů s významným úbytkem BMD, který přesahuje tzv. nejmenší významnou změnu měření (LSC) na daném přístroji, je vhodné přehodnotit zvolenou preventivní nebo léčebnou opatření (28). Pro monitorování změn aktivity kostního metabolismu při léčbě GIOP je možné použít markery kostní remodelace, jejich hodnocení, ale zatím není pro běžnou klinickou praxi standardizováno.

Prevence a léčba GK indukované osteoporózy

Preventivní nebo léčebná opatření proti úbytku kostní hmoty by měla být zvážena u každého pacienta, u kterého plánujeme léčbu glukokortikoidy po dobu delší než 3 měsíce v denních dávkách vyšších než 2,5 mg prednisonu či jeho ekvivalentů per os (nebo vyšších dávek GK v inhalační formě). Jelikož k významnému úbytku BMD a nárůstu rizika zlomenin většinou dochází již během prvních 6–12 měsíců léčby GK, je optimální užití preventivních opatření již na začátku plánované léčby GK (primární prevence). Optimální je užití co nejnižší dávky GK po dobu co nejkratší. U každého pacienta je vhodné intervenovat ovlivnitelné rizikové faktory a snažit se o zajištění přiměřené fyzické aktivity a cvičení na udržení svalové síly a rovnováhy, dbát na dostatečný příjem vápníku, proteinů a vitamínu D a vyvarovat se špatných návyků (abstinence alkoholu a nikotinu). U starších osob je velmi důležitá prevence pádů, zejména vzhledem k možnosti vzniku myopatie a svalové slabosti při léčbě GK.

Vápník a vitamin D. Jelikož GK snižují střevní absorpci vápníku a zvyšují vylučování vápníku ledvinami, je nutné zajistit dostatečný příjem vápníku (1500 mg elementárního vápníku/den) společně s vitaminem D (800 IU/den). Suplementace samotným vitaminem D₃ (cholecalciferolem) je užitečná zejména u pacientů s nedostatkem vitamínu D a s normální aktivitou 1 α -hydroxylázy (CYP27B1) v ledvinách. Aktivní syntetická analoga vitamínu D působí i při dostatečné hladině 25OHD₃ a zvláště užitečné budou při snížené aktivitě 1 α -hydroxylázy např. při zánětlivých chorobách. Alfakalcidol (1 α hydroxyvitamin D₃) je hydroxylován na aktivní kalcitriol 25 hydroxylázou nejen v játrech, ale také přímo v osteoblastech (11). Aktivní metabolity vitamínu D zvyšují střevní absorpci vápníku, snižují vylučování vápníku ledvinami, zlepšují svalovou funkci a pozitivním způsobem také modulují imunitní systém při zánětlivých chorobách, kdy snižují tvorbu zánětlivých cytokinů TNF- α a IL-6. Význam má rovněž přímé působení aktivních metabolitů na kostní buňky (26). Alfakalcidol je indikován většinou v dávce 1 μ g/den a kalcitriol v dávce 0,5 μ g/den.

Estrogeny a testosteron. Léčba GK tlumí hypotalamo-hypofýzo-gonadální osu na více úrovních, a může tak vést k rozvoji hypogonadismu u žen i u mužů. Deficit sexagenů stimuluje kostní resorpci a urychluje apoptózu osteoblastů a osteocytů (15), a může tak dále zhoršovat mechanickou odolnost kosti. Substituční léčba estrogeny a androgeny tak může bránit alespoň na počátku léčby GK úbytku BMD a apoptóze osteoblastů a osteocytů (15). Podobně by mohly účinkovat i selektivní modulatory

estrogenních receptorů (SERM), syntetické nehormonální sloučeniny, které brání podobně jako estradiol nadměrné osteoresorpci a mohou rovněž bránit apoptóze osteocytů (17). Studie hodnotící účinky SERM, např. raloxifenu u pacientů léčených GK, zatím nejsou k dispozici. U premenopauzálních žen je při léčbě glukokortikoidy vhodné vždy kontrolovat endogenní produkci estrogenů a při jejich nedostatku zajistit vhodnou substituční léčbu. Podobně u mužů mladších 50 let je vhodné kontrolovat endogenní produkci testosteronu a při jeho nedostatku zvážit substituční léčbu. Hormonální substituční léčba je vhodná u žen po předčasné menopauze a také u žen v prvních letech po menopauze, kdy hormonální substituce brání úbytku kostní hmoty a zvyšuje kostní denzitu i u pacientů léčených GK. U mužů léčených GK roční substituční léčba testosteronem rovněž vedla ke zvýšení BMD v páteři a ke zlepšení svalové síly (6).

Bisfosfonáty jsou stabilní analoga pyrofosfátu s vysokou afinitou ke kostnímu minerálu, jejichž hlavním mechanismem účinku je inhibice kostní resorpce a následně kostní remodelace. Bisfosfonáty také pravděpodobně mohou potlačovat apoptózu osteocytů a osteoblastů (21). Klinické studie potvrzují, že u pacientů léčených GK navozuje preventivní nebo léčebné podávání aminobisfosfonátů potlačení kostní remodelace a zvýšení BMD v bederní páteři během prvních 12–24 měsíců léčby. Zatím chybějí prospektivní studie, u nichž by primárním cílem bylo hodnocení rizika zlomeniny. Riziko zlomenin obratlů bylo hodnoceno v klinických studiích s aminobisfosfonáty zatím jako sekundární cíl. Účinnost alendronátu (5 a 10 mg/den) byla ověřena u 208 pacientů, kteří pokračovali v léčbě alendronátem 2. rok (původně zařazeno 560 pacientů) (1). Po 2 letech léčby bylo dokumentováno snížení rizika zlomeniny obratlůvého těla (RR 0,1; 95% CI 0,01–0,90). Účinnost risedronátu (5 mg/den) na riziko vertebrálních zlomenin byla ověřena při post-hoc analýze sloučených dat 2 klinických studií s risedronátem v dávce 5 mg/den (4, 23). Po 12 měsících léčby bylo zjištěno více než 50% snížení rizika nové zlomeniny obratlůvého těla (RR 0,33, 95% CI 0,14–0,80). Při absenci dlouhodobějších studií zatím není jisté, zdali aminobisfosfonáty u pacientů léčených GK snižují riziko zlomeniny obratlů lineárně nebo jen v prvních 12–24 měsících. Z hlediska mechanismu působení GK na kost vyplývá, že užití antiresorpční léčby např. bisfosfonáty bude nejúčinnější v prvních měsících po zahájení léčby GK, kdy se v úbytku BMD uplatňuje osteoresorpce. Pacienti, kteří jsou již delší dobu léčeni GK, mohou být méně citliví na antiresorpční léčbu vzhledem k utlumené kostní remodelaci. Zatím také není jasná účinnost aminobisfosfonátů u premenopauzálních žen a mladších mužů vzhledem k nízkému počtu těchto pacientů v provedených kli-

nických studiích. V případě léčby premenopauzálních žen musíme být opatrní u těch žen, u kterých není vyloučeno otěhotnění. Aminobisfosfonáty pronikají placentou, a mohou se tak akumulovat ve skeletu plodu. Vzhledem k dlouhému poločasů aminobisfosfonátu v kosti (roky), který je způsoben jeho silnou vazbou na kostní minerál, zatím není známá bezpečná doba po vysazení léku, kdy by bylo riziko expozice plodu bisfosfonátem eliminováno. U premenopauzálních žen je proto doporučováno užití bisfosfonátu s kratším poločasem v kosti (8).

Osteoanabolická léčba

Vzhledem k mechanismu účinku glukokortikoidů na kostní metabolismus s výrazným potlačením kostní novotvorby je jistě výhodné léčebné užití přípravků, které stimulují kostní novotvorbu. Mezi tyto osteoanabolické přípravky patří parathormon (PTH). Léčba PTH stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady, brání apoptóze osteoblastů a stimuluje syntézu klíčových růstových faktorů kosti (např. IGF-I). Prvním registrovaným osteoanabolickým přípravkem, který snižuje riziko zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou, je rekombinantní aminoterminální fragment lidského parathormonu hPTH (1-34). U pacientů s GIOP bylo prokázáno, že PTH (1-34) může skutečně překonat útlum kostní novotvorby navozený léčbou GK. Roční léčba PTH (1-34) u postmenopauzálních žen s osteoporózou substituovaných estrogeny a léčených GK (v dávce odpovídající 5–20 mg prednisonu denně) navodila významné zvýšení markerů kostní novotvorby a zvýšení BMD v bederní páteři (o 11 %) (16).

Závěr

Léčba GK i v relativně nízkých dávkách tlumí kostní novotvorbu a zvyšuje riziko zlomenin, zejména v místech s vyšším zastoupením trámčité kosti (obratlová těla). Zvýšení rizika zlomenin není vysvětlitelné poklesem BMD a zlomeniny vznikají při vyšších hodnotách BMD než u primární osteoporózy. Zatím není k dispozici nástroj, který by dokázal tyto změny kvality kosti a zvýšené riziko zlomenin při léčbě GK v klinické praxi spolehlivě kvantifikovat. Mezi jednotlivci také existují významné rozdíly v citlivosti na GK, jejichž příčiny se dosud nepodařilo objasnit. Primární prevence by měla být zvážena u všech pacientů s vysokým rizikem zlomeniny před plánovanou dlouhodobou léčbou GK (> 3 měsíce) v p.o. dávkách vyšších než 2,5 mg prednisonu či jeho ekvivalentů denně. Rozhodnutí o medikamentózní intervenci by nemělo být založeno pouze na hodnocení BMD (T-skóre), ale na zhodnocení absolutního rizika zlomenin. U pacientů s vysokým rizikem zlomenin můžeme v současné době užít bisfosfonáty. Účinek bisfosfonátů byl ověřen především u postmenopau-

zálních žen. Zatím je k dispozici málo dat o prevenci nebo léčbě GIOP u premenopauzálních žen a mladších mužů. Léčba bisfosfonáty neodstraňuje příčinu GIOP a pacienti, kteří jsou již delší dobu léčeni GK, mohou být méně citliví na antiremodelační léčbu vzhledem k utlumené kostní remodelaci. Z hlediska mechanismu účinku GK na kost je výhodné užití osteoanabolických léků, jako je PTH (1–34), který

stimuluje kostní novotvorbu, a působí tak přímo proti katabolickým účinkům GK. Pochopení komplexní patofyziologie GIOP jistě v budoucnosti přinese i nové možnosti její prevence a léčby.

MUDr. Vít Zikán, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 00, Praha 2
e-mail: vitzikan@hotmail.com

Literatura

1. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 202–211.
2. Angeli A, Guglielmi G, D'Avio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006; 39: 253–259.
3. Boling EP. Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther.* 2004; 26: 1–14.
4. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 2309–2318.
5. Cooper MS, Walker EA, Bland R, et al. Expression and functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human bone. *Bone.* 2000; 27: 375–381.
6. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, et al. Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3167–3176.
7. Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, et al. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 97–103.
8. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2003; 2: 224–228.
9. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG, et al. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 57: 587–593.
10. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology.* 1999; 140: 4382–4389.
11. Ichikawa F, Sato K, Nanjo M, et al. Mouse primary osteoblasts express vitamin D3 25-hydroxylase mRNA and convert 1 alpha-hydroxyvitamin D3 into 1, 25 dihydroxyvitamin D3. *Bone.* 1995; 16: 129–135.
12. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med.* 2001; 345: 941–947.
13. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet.* 2002; 359: 1929–1936.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 893–899.
15. Koustani S, Chen J-R, Bellido TM, et al. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science.* 2002; 298: 843–846.
16. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest.* 1998; 102: 1627–1633.
17. Mann V, Huber C, Kogianni G, et al. The antioxidant effect of estrogen and Selective Estrogen Receptor Modulators in the inhibition of osteocyte apoptosis in vitro. *Bone.* 2007; 40: 674–684.
18. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 36: 229–234.
19. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology.* 2004; 145: 1835–1841.
20. Pearce G, Tabensky DA, Delmas PD, et al. Corticosteroid-induced bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 83: 801–806.
21. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Dissociation of the pro-apoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone.* 2006; 39: 443–452.
22. Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4033–4041.
23. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 1006–1013.
24. Růžicková O, Bayer M, Pavelka K, et al. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním (Společné stanovisko České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu). *Čes. Revmatol.* 2004; 12: 163–174.
25. Skácelová S, Scheinost M, Šimková G, et al. Osteoporóza u zánětlivých revmatických onemocnění. *Čes. Revmatol.* 2006; 2: 89–95.
26. Shirashi A, Takeda S, Masaki T, et al. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 770–779.
27. Scheinost M, Pavelka K. Vliv terapie glukokortikoidy na kostní metabolismus. *Čes. Revmatol.* 2006; 1: 9–16.
28. Štěpán J. Monitorování léčby osteoporózy. *Čes. Revmatol.* 2007; 2: 91–98.
29. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 464–470.
30. van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM.* 2005; 98: 191–198.
31. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000; 15: 993–1000.
32. Weinstein RS, Nicholas RW, Manolagas SC. Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 2907–2912.
33. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1496–1503.
34. Royal College of Physicians. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians, London 2002.