

GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA: NOVÉ MOŽNOSTI PREVENCE A LÉČBY

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.

Revmatologický ústav, Praha

Riziko osteoporózy a zlomenin je při léčbě glukokortikoidy významně zvýšené. Stupeň individuálního absolutního rizika prodělat v dalších 10 letech zlomeninu lze v praxi odhadnout podle přítomných klinických faktorů postupem doporučeným WHO. Zvýšení rizika zlomenin při léčbě glukokortikoidy je důsledkem zhoršení kvality kosti, navozené zejména útlumem novotvorby a obnovy kostní hmoty při užívání glukokortikoidů. Proto je u nemocných s vysokým rizikem zlomenin výhodná sekvenční osteoanabolická a antiresorpční terapie.

Klíčová slova: glukokortikoidy, osteoporóza, fraktury, riziko, teriparatid, aminobisfosfonáty.

GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS: EMERGING PREVENTIVE AND THERAPEUTIC OPTIONS

Risk of osteoporosis and fracture in patients on glucocorticoid therapy is substantially increased. Individual absolute risk to sustain a fracture within next 10 years can be assessed in clinical practice using the clinical factors according to WHO recommendation. Increased risk of fracture is due to deterioration of quality of bone resulting from suppression of new bone formation by glucocorticoids. Accordingly, a sequential bone anabolic and antiresorptive treatment is advantageous.

Key words: glucocorticoids, osteoporosis, fracture, risk, teriparatide, aminobisphosphonates.

Interní Med. 2008; 10 (7 a 8): 323–326

Osteoporóza (OP) je podle v současné době užívané definice systémovým metabolickým onemocněním skeletu, charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty (11). Za posledních 15 let se tedy definice OP výrazně změnila. Vedle dřívějších epidemiologicky zdůvodněných osteodenzitometrických kritérií pro diagnostiku OP (densita kostního minerálu v bederní páteři, prox. femoru nebo v distálním předloktí $\leq -2,5$ T-skóre) (19) se současné hodnocení rizika zlomenin podle nového doporučení WHO odvíjí od odhadu kvality kostní hmoty, byť zatím jen nepřímého a založeného na validovaných klinických faktorech (20). Také při rozhodování o indikaci farmakologické léčby, posuzování její bezpečnosti a monitorování její účinnosti se užívá ukazatelů kvality kosti, byť zatím jen ukazatelů nepřímých. Kvantitativní měření mikroarchitektury a dalších parametrů kvality kostní hmoty in vivo jsou zatím ověřována a zůstávají metodicky náročná.

V posledních 15 letech se podařilo prokázat, že kvalita kosti výrazně závisí na stupni metabolického obratu kosti. Týká se to jak vysokoobratové, tak i nízkoobratové OP. Typickým příkladem vysokoobratové OP je rychlý úbytek kostní hmoty u žen v prvních letech po menopauze, kdy u třetiny žen klesá densita kostního minerálu (BMD) až o několik procent za rok. Při vysokoobratové OP nestačí ani vyšší činnost osteoblastů zcela kompenzovat nadměrnou osteoresorpci, kostní tránce se ztenčují, perforují a snižuje se jejich

konektivita. Zvýšenou endokortikální osteoresorpcí se ztenčuje kortikální kost a zvyšuje se její porozita. Pokles mechanické odolnosti kosti při vysokoobratové OP je však také způsoben zhoršením materiálových vlastností kostní hmoty, jako je nedostatečná tvorba příčných vazeb kolagenu a snížení množství minerálu v objemové jednotce kosti. Pokud takto zrychlené zhoršování kvality kosti navodí pokles BMD o 10 %, klesne mechanická odolnost kosti až o 70 %. Zrychlený úbytek kostní hmoty lze dokumentovat opakovaným měřením BMD v intervalu jednoho roku anebo jednorázovým stanovením markeru osteoresorpcí v séru nebo v moči (např. produktu degradace kolagenu typu I, C-terminálního telopeptidu, CTX).

Až dvě třetiny onemocnění OP nejsou způsobeny nedostatkem estrogenů po menopauze, ale jde o OP sekundární a nebo o involuční OP. U žen jsou nejčastějšími sekundárními příčinami OP nadměrná funkce štítné žlázy a léčba antikonvulziv, u mužů je to alkoholismus a hypogonadismus (11). U obou pohlaví se kromě toho významně uplatňuje léčba glukokortikoidy (GK) a zhoršování funkce osteoblastů s věkem, tedy nízkoobratová OP. Dlouhodobě nízká novotvorba kosti vede ke ztenčování kostních trámčů a k jejich zvýšené fragilitě. Dříve se to opět přisuzovalo změnám BMD, protože při poklesu BMD o 10 %, způsobeném ztenčováním kostních trámčů, klesá mechanická odolnost kosti o 20 %. V posledních 15 letech se ale opět zdůraznilo snížení mechanické odolnosti kostní hmoty, způsobené ať už zhoršenou obnovou kostního kolagenu a tím zhoršením elasticity kosti, nebo zvýšenou mineralizací kostní tkáně a kumulací mikropoškození kostní hmoty. Proto je rizi-

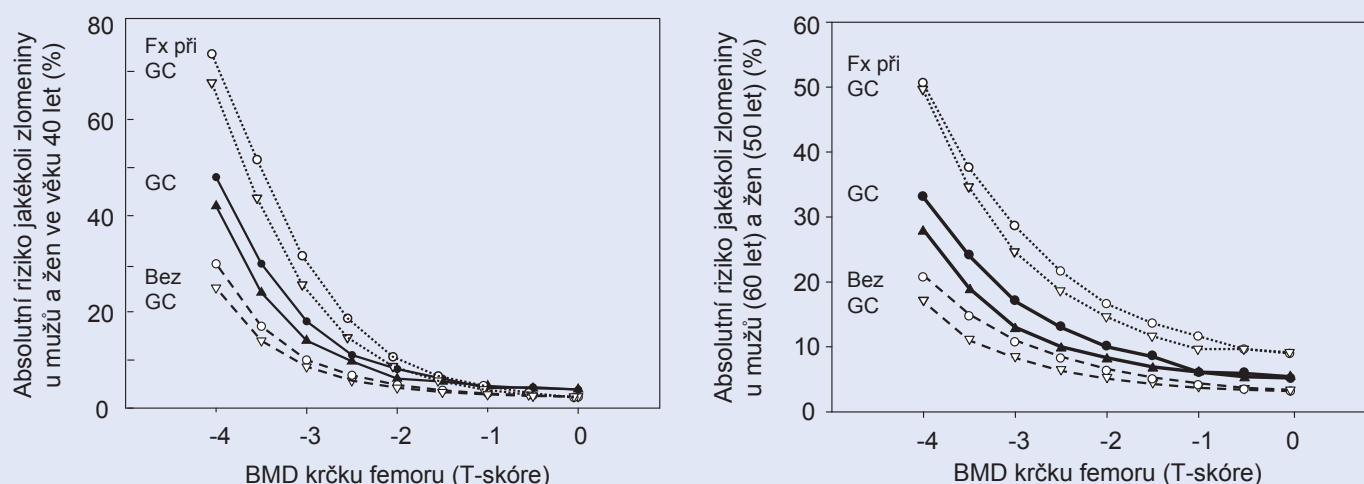
ko zlomenin při involuční OP a při léčbě GK zvýšené i při nezrychlené osteoresorpci. V klinických situacích se oba fenomény zpravidla kombinují a kostní tránce se nejen ztenčují, ale také se dezintegrují při deficitu sexagenů a v důsledku trvale lehce zvýšené koncentrace parathormonu při nedostatečném zásobení vitamínem D a vápníkem.

Cílem tohoto článku je poukázat na pokrok, kterého bylo v posledních 15 letech dosaženo při výzkumu patogeneze glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIOP), v diagnostice tohoto onemocnění, při hodnocení rizika zlomenin a v prevenci a léčbě OP u pacientů léčených GK.

Rozsah problému

Osteoporóza indukovaná GK je nejčastější formou sekundární OP. Glukokortikoidy jsou pro své nezastupitelné protizánětlivé a imunosupresivní účinky užívány zejména při respiračních onemocněních (40 %), při zánětlivých onemocněních střev, revmatoidní artritidě a systémovém lupus erythematosus. Perorální GK užívá kolem 0,5–1 % populace (7). Prevalence užívání GK se zvyšuje s věkem a u pacientů starších 70 let dosahuje 2,5–5,2 %. V České republice bylo v roce 2007 distribuováno 25 867 492 denních dávek orálních GK; nejčastěji šlo o prednison (60 %), methylprednison (26 %) a dexamethason (8 %). Za předpokladu 80 % compliance lze odvodit, že v České republice užívá GK asi 0,9 % populace. Je třeba zdůraznit, že jde většinou o mladší pacienty, u nichž je s ohledem na dlouhodobé užívání GK nutné zvažovat mnohaletou, často celoživotní antiosteoporotickou léčbu. Například 78 % z našich 1 200 nemocných s roztrou-

Graf 1. Závislost absolutního rizika jakékoli nízkotraumatické zlomeniny u mladších mužů (trojúhelníky) a žen (kroužky) (vlevo) a u starších osob (vpravo) bez léčby glukokortikoidy, při léčbě glukokortikoidy u osob bez prevalentní zlomeniny a u osob s prevalentní zlomeninou léčených glukokortikoidy (20)



šenou sklerózou, léčených GK, byli muži mladší 55 let nebo ženy před menopauzou.

Onemocněním OP při užívání GK je ohroženo 30–50% pacientů, kteří jsou léčeni orálními GK déle než půl roku. Zvýšené riziko GIOP se prokazuje i u nemocných, kteří užívají inhalační GK. Relativní riziko zlomenin, spojené s užíváním GK, je ve věku 50 let 2,63 pro OP zlomeniny a 2,44 pro zlomeninu prox. femoru. Ve věku 70 let je toto riziko 1,76 pro OP zlomeniny a 4,42 pro zlomeninu prox. femoru. Na grafu 1 je vyjádřena závislost rizika jakékoli nízkotraumatické zlomeniny na BMD v krčku femoru u pacientů léčených dlouhodobě GK. Závislost je uvedena pro 2 věkové kategorie, kdy jsou GK nejčastěji podávány. Pokud by ve věku 55 let byla léčba doporučována při 7–12% riziku OP zlomeniny během dalších 10 let, byla by u osob bez rizikového faktoru indikována při BMD -3 T-skóre, ale u osob léčených GK a jinak bez dalšího rizikového faktoru by to bylo T-skóre -2. Pacienti léčení GK a již prodávající zlomeninu by pak byli léčeni bez ohledu na hodnotu BMD. Obdobnou závislost lze vyjádřit také mezi BMD v krčku femoru a rizikem zlomeniny proximálního femoru.

Riziko zlomeniny při léčbě GK závisí na užívané denní dávce léku (graf 2). Tyto údaje vyplynuly z retrospektivní analýzy dat z britské General Practice Research Database, kde byla každému pacientovi užívajícímu GK, staršímu 18 let, přiřazena zdravá osoba. Celkem bylo hodnoceno 244 235 nemocných (prům. věk 57,1 let) a 244 235 kontrol (prům. věk 56,9 let). V obou skupinách bylo 58,6% žen (18). Riziko neobratlových i obratlových zlomenin bylo statisticky významně zvýšeno již při užívání prednisolonu v denní dávce nižší než 2,5 mg. Při užívání 2,5–7,5 mg prednisolonu bylo riziko klinických zlomenin obratlů zvýšeno 2,6krát a při denní dávce vyšší než 7,5 mg bylo zvýšeno 5,2krát. Riziko zlomeniny prox. femoru

nebylo zvýšeno při denní dávce < 2,5 mg, ale při dávce 2,5–7,5 mg bylo zvýšeno 1,8krát a při dávce 7,5 mg nebo vyšší 2,3krát. Při léčbě GK stoupá riziko zlomeniny s dobou užívání, resp. s kumulativní dávkou léku.

Bylo by však chybou zvažovat relativní riziko zlomeniny při léčbě GK bez přihlédnutí k dalším rizikovým faktorům. Riziko zlomeniny závisí především na množství kostní hmoty (BMD) a nezávisle na BMD také na věku, pohlaví, prodělané nízkotraumatické zlomenině (v osobní anamnéze a u rodičů), kouření a nadměrném užívání alkoholu. Užívání GK je dalším, na BMD i na dříve prodělané zlomenině nezávislým prediktorem rizika nové zlomeniny, významným zejména u osob mladších 65 let. Dalším nezávislým rizikovým faktorem je revmatoidní artritida. Toto chronické zánětlivé onemocnění navozuje úbytek kostní hmoty. Onemocnění však často trvá už od dětství nebo časné dospělosti a spolu s léčbou GK může negativně ovlivňovat samotné vytváření hmoty skeletu. Podle doporučení WHO se má u daného pacienta identifikovat přítomnost uvedených rizikových faktorů a na základě toho pak hodnotit individuální absolutní riziko prodělat během dalších 10 let OP zlomeninu (20). Jednoduchý kalkulátor rizika (www.shef.ac.uk/FRAX/) je však ověřen pouze pro osoby starší 40 let.

Nové poznatky o patofyziologii GIOP

Denzita kostního minerálu kortikální i trámčité kostní hmoty proximálního femoru je u pacientů dlouhodobě léčených GK statisticky významně nižší než u kontrol a stupeň poklesu BMD významně koreluje se snížením mechanické odolnosti kostní hmoty v oblasti kyčle. Již před více než 15 lety bylo histomorfometrickým vyšetřením kosti u pacientů s GIOP prokázáno, že důležitým mechanismem úbytku kostní hmoty při léčbě GK je útlum kostní novotvorby. To se opakova-

ně potvrdilo a dnes víme, že množství kostní hmoty vytvořené v jednom remodelačním cyklu (wall width) u žen léčených GK ($\geq 7,5$ mg denně déle než 6 měsíců) je i po korekci na objem kostní hmoty významně nižší než u kontrol. Kostní trámce jsou přitom prokazatelně ztenčené. Při vysokých dávkách GK je zhoršená také konektivita trámců (5).

Za posledních 15 let se zásadně změnilo chápání patogeneze vysokoobratové i nízkooobratové OP. Platí to zejména pro GIOP. Již dříve bylo známo, že ve fyziologických koncentracích jsou sice GK nezbytné pro funkci osteoblastů a pro novotvorbu kosti, ale že nadbytek GK brzdí růst a zrání skeletu a že v experimentu i u lidí vede ke klinicky významné OP. Od té doby se prokázal genomický mechanismus biologických účinků GK, ale také účinky prostřednictvím jaderného faktoru kappa B, nezávisle na uvedeném mechanismu (2).

Genomický účinek je zprostředkován vazbou hormonu na receptor pro GK. Lipofilní hormon prochází buněčnou membránou, váže se na cytozolový receptor a po dimerizaci a vazbě na specifický response element pozitivně nebo negativně reguluje transkripci v závislosti na stadiu růstu a diferenciace osteoblastů (2).

V prvních měsících léčby GK se zvyšuje diferenciace osteoblastů. V osteoblastech se zvyšuje produkce RANKL (ligand pro RANK, receptor activator of nuclear factor kappa B). Navázáním RANKL na jeho receptor na osteoklastech (RANK) se spouští metabolické dráhy, zodpovědné za osteoklastickou osteoresorpci. Produkce RANKL je na začátku léčby GK vysoká také v synoviálních buňkách a v aktivovaných T-buňkách jako projev aktivity základního onemocnění (např. revmatoidní artritida) (13). Ke zvýšení produkce RANKL mohou přispívat také účinky GK na tkáň jiné než kost, zejména deficit sexogenů při snížení sekrece gonadolibulinu a při snížené periferní

sekreci pohlavních hormonů, ale také sekundární hyperparatyreóza a úbytek svalové hmoty. V prvních měsících léčby GK je proto výrazně zvýšena osteoresorpce a rychlost úbytku kostní hmoty (18).

Při dlouhodobém podávání GK snižují expresi klíčových transkripčních faktorů nutných pro diferenciaci mezenchymálních buněk kostní dřene ve zralé osteoblasty a naopak v osteoblastech zvyšují expresi transkripčních faktorů, které podporují adipocytogenezi a brzdi osteoblastogenezi. Aniž budeme zacházet do podrobností, je třeba zmínit, že vlastním mechanismem tohoto účinku GK je zvýšení exprese proteinu Dkk-1, extracelulárního antagonisty signální cesty Wnt/beta-catenin, která je nezbytná pro zahájení syntézy složek organické kostní matrix v osteoblastech (růstového faktoru IGF-I, kolagenu, osteokalcinu) (12). Uvedenými mechanismy také GK navozují apoptózu osteoblastů a osteocytů. Útlum mechanosenzorické funkce osteocytů nedovoluje potřebnou stimulaci osteoblastů fyzickou aktivitou a vede k poklesu mechanické odolnosti kostní hmoty. Dalším novým poznatkem je pokles novotvorby kosti po odstranění receptoru pro GK na osteoklastech. Potvrdil se tak význam osteoklastů jako zdroje proteinů, které navozují stimulaci osteoblastů (8).

Glukokortikoidy se vážou také na své receptory na osteoklastech a navozují tím opoždění apoptózy osteoklastů. Přesto se tím osteoresorpce kosti nezvyšuje. Důvodem je jednak zhoršená osteoklastogeneze (zhoršená odpověď preosteoklastů na stimulaci), jednak zhoršená funkce osteoklastů (zhoršená schopnost k přichycení na kostní povrch) (9).

Na individuálních rozdílech ve stupni změn v osteoblastech při expozici GK se uplatňuje aktivita 11-beta hydroxysteroid dehydrogenázy-1. Tento enzym odpovídá za konverzi biologicky neaktivních GK na aktivní 11-hydroxymetabolity, které navozují apoptózu kostních buněk. Aktivita enzymu stoupá

s věkem a při expozici GK (3). Na individuálních rozdílech v expresi účinků GK se také může podílet genetická variabilita receptoru pro GK (17).

Nové možnosti prevence a léčby osteoporózy indukované glukokortikoidy

S novými poznatky o patogeneze GIOP se během posledních 15 let výrazně zlepšily možnosti farmakologické intervence tohoto onemocnění. Pomaleji se však mění doporučení, kdy léčbu indikovat. Protože u pacientů léčených GK je dvojnásobné riziko zlomenin nezávislé na BMD, je nepřijatelnou indikací preventivních a léčebných opatření na základě hodnot BMD nižších než -2,5 SD. V České republice však není antiosteoporotická léčba hrazena ani podle několik let starých doporučení odborných společností indikovat léky při průměrnějších hodnotách BMD (-1,5 SD) (15). Podobná doporučení vydaly před řadou let také různé zahraniční společnosti. Žádný z těchto doporučených postupů však zatím nezohledňuje individuální absolutní riziko zlomenin, ani nově dostupné osteoanabolické léky (20).

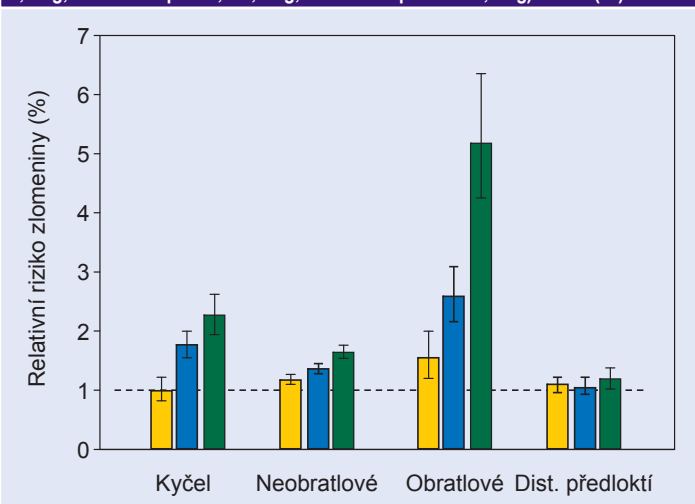
Moderní osteodenzitometrická vyšetření dvou-energiovou absorpciometrií mají vynikající reprodukovatelnost, která umožňuje po 6 měsících podávání GK identifikovat nemocné s jen 3% úbytkem kostní hmoty v bederní páteři a u těchto nemocných zajistit správná medikamentózní opatření. Pokud se předpokládá užívání GK po dobu delší než 3 měsíce, zajišťuje se suplementace vápníkem a vitamínem D v doporučených dávkách. Nově se zdůrazňuje možnost farmakologické intervence aktivními metabolity vitamínu D. Kalcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) a 1-alfa-hydroxyvitamin D zvyšují střevní absorpci vápníku, zvyšují diferenciaci osteoblastů a produkci organické kostní matrix, mohou inhibovat osteoresorpci, zlepšují funkci svalů a modulují stav imunitního systému. V řadě ohle-

dů je tedy jejich účinek opačný než u GK. Na rozdíl od vitamínu D se uplatňují i u pacientů s průměrnou koncentrací 25-hydroxyvitamínu D v krvi.

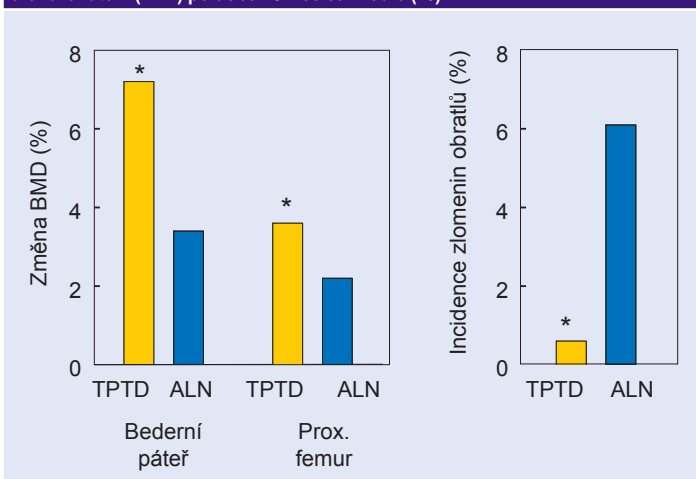
Za preventivní opatření lze také považovat hormonální substituční léčbu, která u pacientů s deficitem sexagenů brzdi apoptózu osteoblastů a osteocytů, navozenou GK. Hormonální léčba je doporučována při léčbě GK u premenopauzálních žen s nedostatečnou produkcí estrogenů, u žen po předčasné menopauze, u žen v prvních letech po fyziologické menopauze a u mužů mladších 50 let s prokázaným deficitem biologicky účinného testosteronu (4). Účinky selektivních modulátorů estrogenních receptorů u žen s GIOP nebyly zatím ověřeny v kontrolované klinické studii, nicméně jejich užití by bylo zdůvodněno nejenom jejich prokázanými stimulačními účinky na osteoblasty, ale také možností jejich dlouhodobého užívání při nutně mnohaleté GK terapii, protože na rozdíl od estrogenů průkazně snižují riziko nádorového onemocnění prsu a nezvyšují riziko karcinomu endometria.

Antiresorpční léčba aminobisfosfonáty (alendronátem a risedronátem) u nemocných s GIOP je doporučována na základě výsledků kontrolovaných klinických studií, ve kterých však bylo snížení rizika zlomenin buď jen sekundárním cílem, nebo bylo zjištěno na základě post hoc analýz (10, 14). Počet žen před menopauzou a mladších mužů v těchto studiích však nepostačuje pro posouzení účinku léčby aminobisfosfonáty u této nejpočetnější skupiny nemocných léčených GK. U žen ve fertilním věku je ostatně užití aminobisfosfonátů při graviditě spojeno s rizikem pro skelet plodu. Protože se aminobisfosfonáty liší stupněm vazby na kostní minerál, doporučuje se podávat ženám ve fertilním věku aminobisfosfonáty s kratším poločasem v kosti. Aminobisfosfonáty podávané v krátkých časových intervalech výrazně tlumí nejenom osteoresorpci, ale také aktivitu osteoblastů a tím novotvorbu kosti. Právě útlum kostní

Graf 2. Závislost rizika zlomenin na denní dávce glukokortikoidu (žluté sloupce: pod 2,5 mg, modré sloupce: 2,5–7,5 mg, zelené sloupce: nad 7,5 mg). Podle (18)



Graf 3. Změna BMD bederní páteře a prox. femoru (vlevo) a incidence zlomenin obratle (vpravo) u nemocných s GIOP, léčených buď teriparatidem (TPTD) nebo alendronátem (ALN) po dobu 18 měsíců. Podle (16)



novotvorby je hlavní příčinou zhoršování kvality kostní hmoty při GIOP. Kvalita kostní hmoty zatím nebyla u pacientů léčených aminobisfosfonáty při GIOP hodnocena. Určitou naději je podávání zoledronátu v dlouhých intervalech, protože během jednoho roku od aplikace léku se aktivita osteoblastů upravuje. Tato léčba také zvyšuje BMD více než risedronát.

Před více než 15 lety byl opakovaně prokázán příznivý účinek podávání kalcitoninu na BMD při léčbě GK. Později byl tento antiresorpční lék znovu ověřován v prevenci časného úbytku BMD po nasazení GK (1). Snížení rizika zlomenin léčbou kalcitoninem při GIOP však nebylo v kontrolovaných studiích hodnoceno. Jakkoli je kalcitonin zcela bezpečným a velmi účinným inhibitorem osteoklastické osteoresorpce, bylo by ho třeba užívat ve vyšších denních dávkách, než umožňuje dostupná intranazální aplikace.

Osteoanabolická léčba je vzhledem k mechanismu účinků GK na kost zcela zdůvodněným postupem ke snížení rizika zlomenin při GIOP. Nepřekvapuje proto, že již před 11 lety proběhla kontrolovaná randomizovaná studie účinků fluoridu sodného (50 mg denně) u pacientů léčených denně 15–22 mg prednisonu. Ačkoli se BMD zvýšila, studie neprokázala snížení rizika zlomenin. Fluorid sodný totiž výrazně stimuluje novotvorbu kosti, ale novotvořená kost má horší kvalitu.

Ve stejné době byly při GIOP studovány účinky na kost u dalšího osteoanabolického léku, parathormonu (resp. teriparatidu, což je rekombinantní N-terminální fragment 1–34 lidského parathormonu). Léčba stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady, tlumí apoptózu osteoblastů a zvyšuje tak novotvorbu normální trámčité i kortikální kostní hmoty (6). U žen s postmenopauzální OP, které užívaly hormonální substituční léčbu a GK, se po roce podávání teriparatidu zvýšila BMD páteře o 11 % a po dalším roce po vysazení teriparatidu se BMD v prox. femoru zvýšila o 5 %. Trvalo však dalších 11 let, než byly účinky teriparatidu na kost porovnány s antiresorpční léčbou (16). Ve dvojité zaslepené kontrolované studii u 428 žen a mužů ve věku 22–89 let, kteří dostávali denně nejméně 5 mg prednisonu, byla polovina pacientů léčena alendronátem (10 mg denně) a polovina teriparatidem (20 µg denně). Výsledky po 18 měsících jsou uvedeny v grafu 3 a zcela potvrzují kauzálnost osteoanabolické léčby GIOP. Je to léčba řádově

nákladnější než antiresorpční terapie a její trvání je omezeno na 18 měsíců. U nemocných s GIOP by ale teriparatid měl být logicky léčbou první volby, protože pokud jeho podávání navazuje na vysazenou léčbu aminobisfosfonáty (zejména alendronátem), je účinnost nižší než u dříve neléčených pacientů. Navíc jde většinou o mladší pacienty, u kterých zabránění zlomenině má významný ekonomický efekt. Je však také třeba uvést, že léčba je kontraindikována u rostoucích dětí a u dospívajících, u těhotných a kojících žen, při těžkém selhání ledvin a při nádorových onemocněních.

Závěr

Riziko osteoporózy a zlomenin je při léčbě glukokortikoidy prokazatelně zvýšené. V praxi lze stupeň

individuálního absolutního rizika prodělat v dalších 10 letech a zlomeninu odhadnout podle přítomných klinických faktorů postupem doporučeným WHO. Protože riziko zlomenin při léčbě GK je důsledkem zhoršení kvality kosti, navozené zejména útlumem novotvorby a obnovy kostní hmoty, je u nemocných s vysokým rizikem zlomenin výhodné užít sekvenční osteoanabolickou a antiresorpční terapii. Tuto léčbu v České republice zajišťují specializovaná pracoviště.

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
e-mail: stepan@revma.cz

Literatura

- Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, et al. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 255–259.
- Buttgereit F, Straub RH, Wehling M, et al. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3408–3417.
- Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE, et al. Osteoblastic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity increases with age and glucocorticoid exposure. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 979–986.
- 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.
- 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.
- Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology* 1995; 136: 3632–3638.
- Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii–iv, ix–xi, 1–231.
- Karsdal MA, Martin TJ, Bollerslev J, et al. Are nonresorbing osteoclasts sources of bone anabolic activity? *J Bone Miner Res* 2007; 22: 487–494.
- Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, et al. Dexamethasone suppresses bone formation via the osteoclast. *Adv Exp Med Biol* 2007; 602: 43–46.
- Lems WF, Lodder MC, Lips P, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006; 17: 716–723.
- NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
- Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al. Glucocorticoid suppresses the canonical wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 177–181.
- Ochi S, Shinohara M, Sato K, et al. Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 11394–11399.
- 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.
- Růžicková O, Bayer M, Pavelka K, et al. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Osteologický Bull* 2004; 9: 78–85.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.
- van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 333–357.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383–1389.
- WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organisation, 1994.
- WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Sheffield: University of Sheffield Medical School, UK, 2008.