Osteoporóza a kvalita kostní hmoty

Jan Štěpán

Revmatologický ústav, Praha

Souhrn
Riziko nízkotraumatických zlomenin závisí na denzitě kostního minerálu, na množství a architektuře kosti a na vlastnostech kostního materiálu. Při rozhodování o způsobu antiosteoporotické léčby je třeba zvažovat změny kvality kosti dané věkem, při nedostatku estrogenů a při různých onemocněních zvyšujících riziko zlomenin, ale také různé mechanizmy účinků antiresorpčních a osteoanabolických léků. U pacientů s vysokým rizikem nízkotraumatických zlomenin může být optimální strategií sekvenční léčba, při níž po 2 letech účinného podávání teriparatidu pokračuje antiresorpční terapie.

Klíčová slova: kvalita kosti – léčba – osteoporóza – prevence – stárnutí

Osteoporosis and quality of bone

Summary
The risk of osteoporotic fracture is determined collectively by bone mineral density, bone mass, architecture and properties of the mineral and organic matrix composite. Changes in these distinct aspects of quality of bone with age, estrogen deficiency, diseases leading to increased risk of fracture and differential mode of action of antiresorptive and bone anabolic treatments have to be considered in clinical therapeutic strategies. In patients at high risk of low impact fracture, sequential therapy switching to antiresorptives after patients have an adequate response to 2 years teriparatide may be the optimal strategy of long term therapy.

Key words: aging – bone quality – osteoporosis – prevention – therapy

Úvod

Osteoporóza je metabolické kostní onemocnění, charakterizované sníženou pevností kostí a zvýšeným rizikem zlomenin [1]. Prvním projevem tohoto chronického onemocnění může být nízkotraumatická zlomenina po nepřiměřeně mírném traumatu (např. po pádu ze stoje), která je klinickým korelátem osteoporózy. Osteoporóza je příčinou 80 % všech zlomenin. Pro osteoporózu jsou typické zlomeniny obratlů, které u osob starších 70 let představují v klinické praxi 23 % všech zlomenin, ale také zlomeniny distálního předloktí (30 %), zlomeniny v oblasti kyčle, paže a žeber (po 7 %), femuru a pánve (po 4 %) [2]. Na rozdíl od neobratlových fraktur není v klinické praxi rozpoznáno 35–90 % obratlových zlomenin. Také zlomeniny obratlů jsou asociovány s funkční disabilitou, zvýšenou mortalitou a zvýšením rizika dalších obratlových i neobratlových zlomenin. Po zlomenině v oblasti kyčle umírá během 1. roku 1/5 pacientů, 1/3 pacientů zůstává trvale invalidní. Mortalita po zlomenině v oblasti kyčle zůstává zvýšená 2násobně u žen a 2,5násobně u mužů po dobu nejméně 10 let [3].

S věkem se incidence nízkotraumatických zlomenin u žen i mužů exponenciálně zvyšuje (graf 1). Podle údajů z roku 2010 bylo v České republice registrováno 72 195 zlomenin/3,8 milionu osob ve věku ≥ 50 let a pravděpodobnost zlomeniny v oblasti kyčle má 6,9 % mužů a 14,8 % žen [4]. Na léčbu akutních zlomenin bylo v roce 2010 vynaloženo 4,1 miliardy Kč, a dalších 1,4 miliardy Kč na léčbu starších fraktur. Náklady na léčbu osteoporózy (tedy na prevenci nových zlomenin) byly téměř 1,4 miliardy Kč [5]. Přesto je zajištěna antiosteoporotická léčba jen u 1/10 mužů a u 1/4 žen s denzitometricky diagnostikovanou osteoporózou.

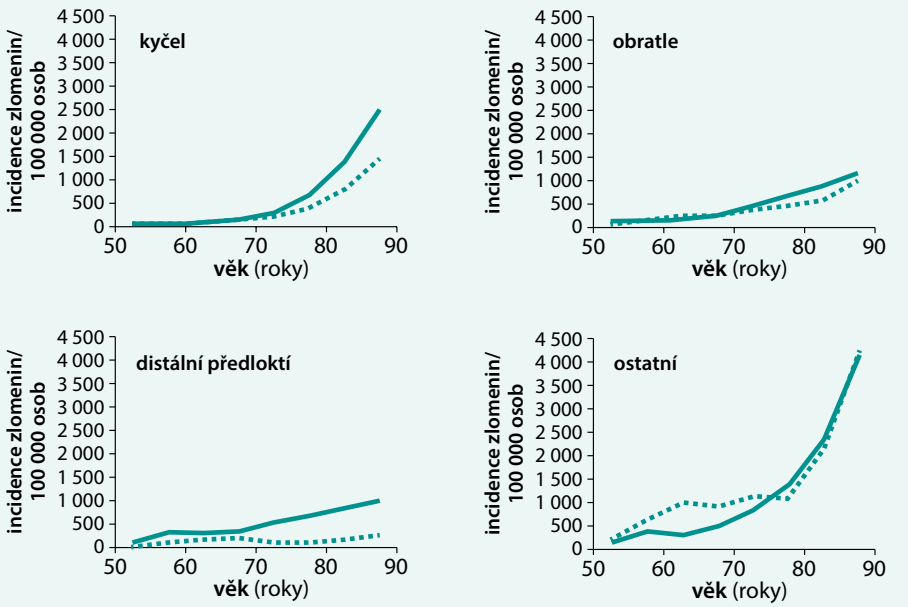
Klasifikace osteoporózy

V dospívání může být příčinou sníženého množství a zhoršené kvality kosti řada geneticky podmíněných poruch (**idiopatická osteoporóza**), které postihují hlavně modelaci kosti a projevují se před 40. rokem věku (typicky zlomeniny obratlů).

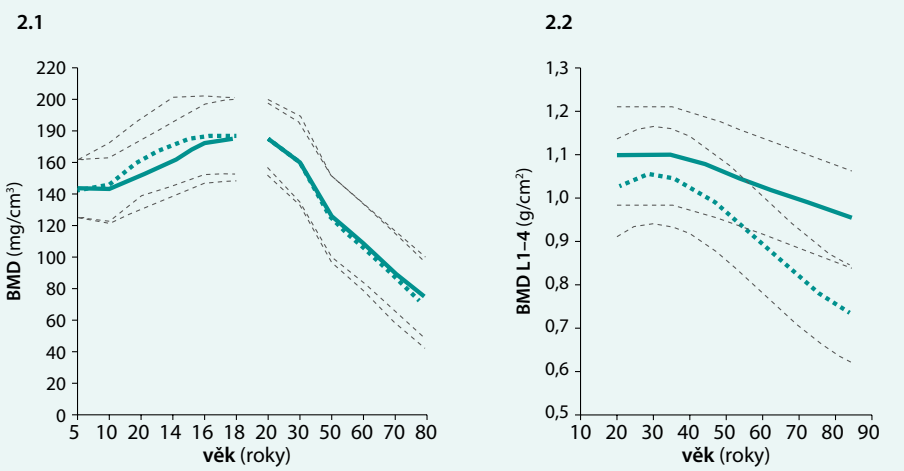
Rychlost úbytku kostní hmoty se u většiny žen zpomaluje po 60. roce věku. Fyziologická progrese úbytku kostní hmoty je pak u žen obdobná, jako u mužů (graf 2). Pokud však je zhoršená kvalita kostní hmoty, může být důsledkem **involuční osteoporóza**. Protože většinu kostní hmoty tvoří kortikální kost, je pro involuční osteoporózu typické nadměrné a často fokální ztenčení kortikální kosti a zejména vysoké riziko neobratlových zlomenin, které tvoří po 60. roce věku 3/4 všech fraktur [6].

Sekundární osteoporóza může být navozena řadou chorob, z nichž nejzávažnější jsou chronická zánětlivá onemocnění (např. revmatoidní artritida). Zvýšením prozánětlivých cytokinů je provázen také pokles produkce estrogenů u žen po menopauze. Pokud je deficiencí estrogenů navozený pokles kostní hmoty nadměrný, narůstá riziko zlomenin (**postmenopauzální osteoporóza**). U zhruba třetiny žen během 5–10 let po menopauze progreduje ztenčování a přerušení trámců trámčité kosti, a trabekularizace a porotizace kortikální kosti, protože ani zvýšená novotvorba kosti nestačí úbytek kostní hmoty plně kompenzovat. Dalšími příčinami sekundární osteoporózy jsou endokrinní poruchy, malabsorpce a účinky některých léků. Nejčastěji to **je glukokortikoidy indukovaná osteoporóza**, jejímž typickým fenoménem je rychle nastupující pokles funkční kapacity osteoblastů. Naopak převaha zvýšené osteoresorpce nad zvýšenou novotvorbou kostní hmoty se uplatňuje nejčastěji při hyperparatyreóze a hypertyreóze. Sekundární příčiny zhoršování množství a kvality kostní hmoty navyšují riziko zlomenin v kterémkoli věku, tedy i u žen po menopauze a při involučním úbytku kostní hmoty u žen

Graf 1. Změny incidence nízkotraumatických zlomenin s věkem u českých žen (plná křivka) **a mužů** (přerušovaná křivka)**.** Upraveno podle [5]



Graf 2. Závislost volumetrické BMD (2.1) **a plošné BMD** (2.2) **na věku u žen** (zelená silná přerušovaná křivka) **a u mužů** (zelená silná plná křivka)**; odchylky ± 1 SD** (tečkovaně)**.** Upraveno podle [49–50]



i u mužů (v přehledu [7]). Sekundární příčiny osteoporózy se zjišťují u více než 1/2 všech mužů a zvýšením rizika zlomenin se proto u mužů uplatňují více, než u žen (graf 3).

Diagnostika

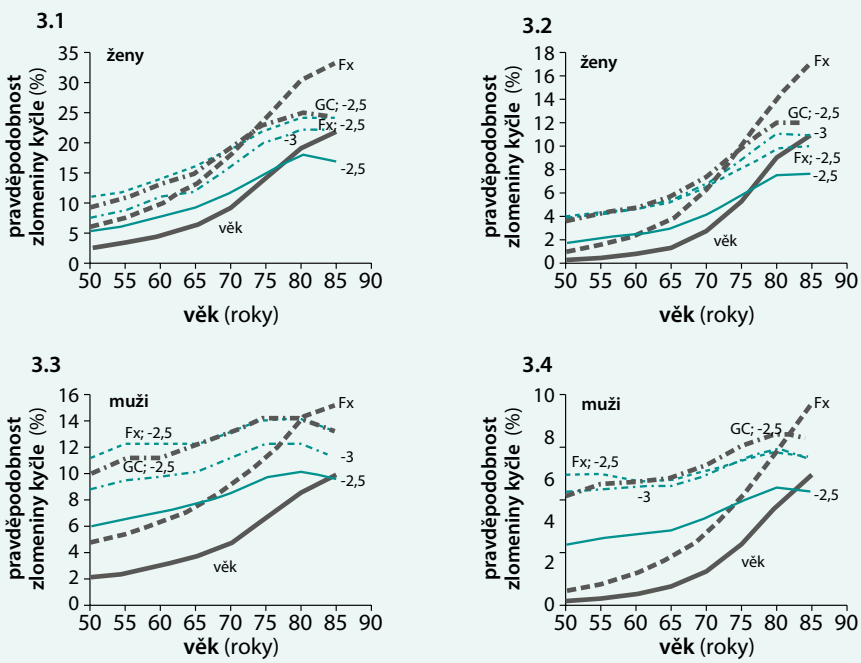
Stanovení klinické diagnózy vyžaduje posouzení rodinné a osobní anamnézy, příčiny a aktivity kostního procesu (mj. rychlosti úbytku kostní hmoty a stupně její novotvorby) a vyloučení jiných metabolických a nádorových onemocnění skeletu.

Množství kostní hmoty se odhaduje měřením denzity kostního minerálu (BMD) pomocí dvouenergiové RTG denzitometrie (DXA), která však, na rozdíl od kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) nevypovídá o množství minerálu v objemové jednotce kosti, ani nevypovídá o kvalitě (mikroarchitektuře a materiálovém složení) kosti. K většině zlomenin dochází u osob s osteopenií (BMD mezi -1 a -2,5 T-skóre). Neexistuje tedy práh BMD, pod kterým by ke zlomeninám nemohlo dojít. Striktní dodržování hodnoty BMD -2,5 T-skóre jako osteodenzitometrického kritéria osteoporózy umožňuje léčit jen 1/3 ze všech osob, které utrpí zlomeninu. U pacientů léčených glukokortikoidy je riziko zlomenin ve srovnání s rizikem u neléčených osob dvojnásobné (nezávisle na BMD).

Standardem v diagnostice zlomenin obratlů je **radiografické vyšetření** páteře a semikvantitativní hodnocení stupně snížení výšky obratlů. V klinické praxi se osvědčuje klasifikace tíže zlomenin obratlů stanovením výšky obratlových těl pomocí software osteodenzitometrů (Vertebral Fracture Assessment – VFA) [8].

Většina metod hodnocení **kvality kostní hmoty** není v klinické praxi dostupná. Jejich informace jsou ale nezbytné pro hodnocení důsledků stárnutí kosti a účinnosti farmakoterapie. Distribuci minerálu, geometrii kosti a mechanickou pevnost kosti lze hodnotit při 3D kvantitativní výpočetní tomografii (QCT) pomocí FEA (finite element analysis). Mikroarchitekturu kosti lze posuzovat pomocí vysokorozlišující výpočetní tomografie (hrQCT) radiu nebo tibie, nebo pomocí µCT vzorku kosti, získaného biopsií z lopaty kosti kyčelní. Informace o stáří kostní hmoty a o vlastnostech organické kostní matrix a kostního minerálu poskytují vyšetření bioptického vzorku kosti (dynamická histomorfometrie po dvojím značení tetracyklinem, analýza mikropoškození kosti, SAXS – small angle X-ray scattering, FTIR – Fourier transform infrared zobrazování a mikrospektroskopické hodnocení organické kostní hmoty) [9]. Zmíněné vlastnosti a od nich odvozovaná pevnost, odolnost a unavitelnost kosti [10] jsou do značné míry závislé na remodelaci kosti (na její rychlosti

Graf 3. Závislost mezi věkem a pravděpodobností prodělat v dalších 10 letech hlavní nízkotraumatickou zlomeninu nebo zlomeninu v oblasti kyčle u žen (3.1 a 3.2) **a u mužů** (3.3 a 3.4)**.**



Legenda: silné křivky plné **závislost na věku** silné křivky čárkované: **závislost na věku u osob s prevalentní zlomeninou** silné křivky čerchované: **závislost při BMD -2,5 T-skóre a léčbě glukokortikoidy** slabé křivky plné: **závislost u osob s BMD v krčku femuru v hodnotě -2,5 T-skóre, ale bez dalších klinických rizikových faktorů** slabé křivky čárkované: **závislost při BMD -2,5 T-skóre a prevalentní zlomenině** slabé křivky čerchované: **závislost při BMD -3 T-skóre (bez dalších klinických rizikových faktorů)**

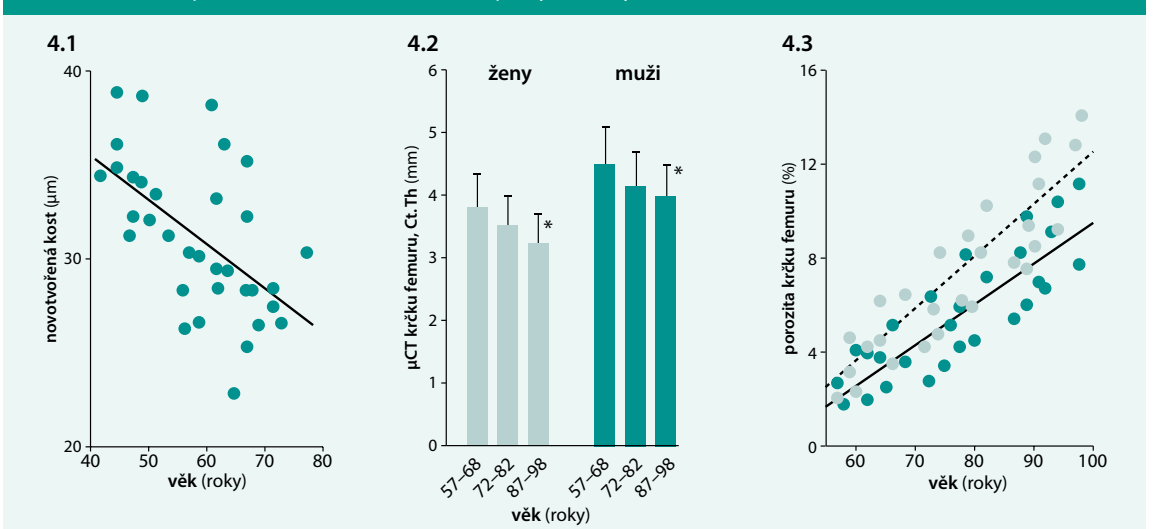
K výpočtu byl použit nástroj FRAX (pro českou populaci): <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=cz>

a na poměru osteoresorpce a novotvorby) a na modelaci kosti (zvětšování objemu kosti). V klinické praxi zpravidla poskytují informaci o remodelaci kosti sérové biomarkery syntézy kolagenu typu I (PINP, N-terminální propeptid prokolagenu typu I) a degradace kolagenu typu I (βCTX, C-terminální telopeptid kolagenu typu I). O mechanických vlastnostech kosti vypovídá také mikroindentace [11].

Laboratorní vyšetření nestanovují klinickou diagnózu osteoporózy, ale mají diferenciálně diagnostickou výpověď. Vyšetření pomáhají vyloučit jiná metabolická a nádorová onemocnění skeletu a upřesnit příčiny sekundární osteoporózy. Riziko osteoporotických zlomenin je individuálně velmi rozdílné a závisí na schopnosti kostních buněk kompenzovat nadměrnou osteoresorpci a ztracenou kost obnovovat. Novotvorbu i resorpci kosti regulují osteocyty, které registrují stupeň zatěžování kosti pohybem a jsou hlavním zdrojem transkripčního faktoru RANKL (aktivátoru osteoklastické osteoresorpce) a sklerostinu (inhibitoru novotvorby kostní hmoty). Již zmíněné biomarkery remodelace kosti (βCTX a PINP) jsou také vhodné pro monitorování účinnosti antiosteoporotické terapie. K základním laboratorním vyšetřením krve dále patří krevní obraz, stanovení hodnoty hsCRP, kreatininu, TSH, glukózy, vápníku, fosforu, kostní alkalické fosfatázy, 25hydroxyvitaminu D a parathormonu. V indikovaných situacích je vhodné tato vyšetření doplnit elektroforézou sérových bílkovin a stanovením endomyziálních protilátek, kortizolu, feritinu, 1,25dihydroxyvitaminu D, testosteronu, nebo FGF23. Kompletní osteologické vyšetření je nezbytné u všech pacientů s nízkotraumatickou zlomeninou nebo prokázanou nízkou BMD, ale také u pacientů s onemocněním, které je spojeno se zhoršením kvality kostní hmoty a se zvýšeným rizikem nízkotraumatických zlomenin. Pokud doporučená antiosteoporotická léčba nemá očekávaný účinek, má být dříve vyslovená diagnóza osteoporózy znovu ověřena.

Odhad pravděpodobnosti zlomeniny, vycházející z hodnot BMD a klinicky ověřených faktorů rizika zlomenin, nezávislých na BMD (graf 3), vypovídá v klinické praxi o závažnosti osteoporózy a o nutnosti farmakoterapie (intervenčním prahu) u daného pacienta lépe než samotné vyšetření BMD pomocí DXA, nebo informace o prodělaných zlomeninách a laboratorní výsledky. Odhad nelze zaměnit za klinickou diagnózu osteoporózy, ale lze ho užít jako kritéria pro určení intervenčního prahu. Nejširšího použití a doporučení řady odborných společností dosáhl elektronický nástroj FRAX, dostupný specificky také pro českou populaci (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=cz). Užívá hodnoty BMD v krčku femuru, nikoli BMD bederní páteře, kde není výpověď denzitometrie u starších osob spolehlivá. Pokud se v algoritmu FRAX neužije BMD, lze zohlednit vliv dalších rizikových faktorů, jako jsou různé příčiny sekundární osteoporózy. Protože výpočet zohledňuje střední délku života v dané zemi, stanovuje se nikoli riziko, ale pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (distálního předloktí, humeru, proximálního femuru, obratle). Algoritmus FRAX vychází z incidence daného typu zlomeniny u žen nebo mužů v závislosti na věku v dané zemi nebo geografické oblasti (populační riziko) a zohledňuje osobní údaje pacienta o věku, výšce, hmotnosti, genetické dispozici (prodělané zlomenině a o zlomenině v oblasti kyčle u některého z rodičů), prevalentních zlomeninách po 50. roce věku, léčbě glukokortikoidy, kouření a o nadměrné konzumaci alkoholu.

Graf 4. (4.1) **Závislost mezi věkem a novotvorbou kostní hmoty, hodnocenou jako wall thickness v bioptických vzorcích kosti zdravých žen.** (4.2) **Změny tloušťky kortikální kosti ve vztahu k věku u žen** (světle zelené sloupce) **a u mužů** (tmavě zelené sloupce)**.** (4.3) **Závislost porozity kortikální kosti na věku u žen** (světle zelené body) **a u mužů** (tmavě zelené body)**.** Upraveno podle [51–53]



*p < 0,05 oproti věku 72–82 let

Přestože samotná hodnota BMD není pro posouzení závažnosti osteoporózy (prediktoru rizika zlomenin) optimální [12], v České republice není odhad pravděpodobnosti zlomeniny doporučen, a intervenční práh je dán jen osteodenzitometricky zjištěnou hodnotou BMD ≤ -2,5 T-skóre a prevalentními zlomeninami [13].

Stárnutí a klinická závažnost množství a kvality kosti

Riziko osteoporózy a zlomenin ve vyšším věku závisí mimo jiné na dosažení možného maxima vrcholové kostní hmoty (peak bone mass) během dospívání a na ztrátě kostní hmoty a zhoršování její kvality během dalšího života (graf 2). Syndrom osteoporózy je tedy klinickou manifestací stárnutí, dalších fyziologických faktorů (výživa, fyzická aktivita, hormonální stav) a řady onemocnění. S věkem se proto mění různé determinanty mechanické pevnosti kosti a involuční osteoporóza progreduje poklesem množství a kvality kostní hmoty.

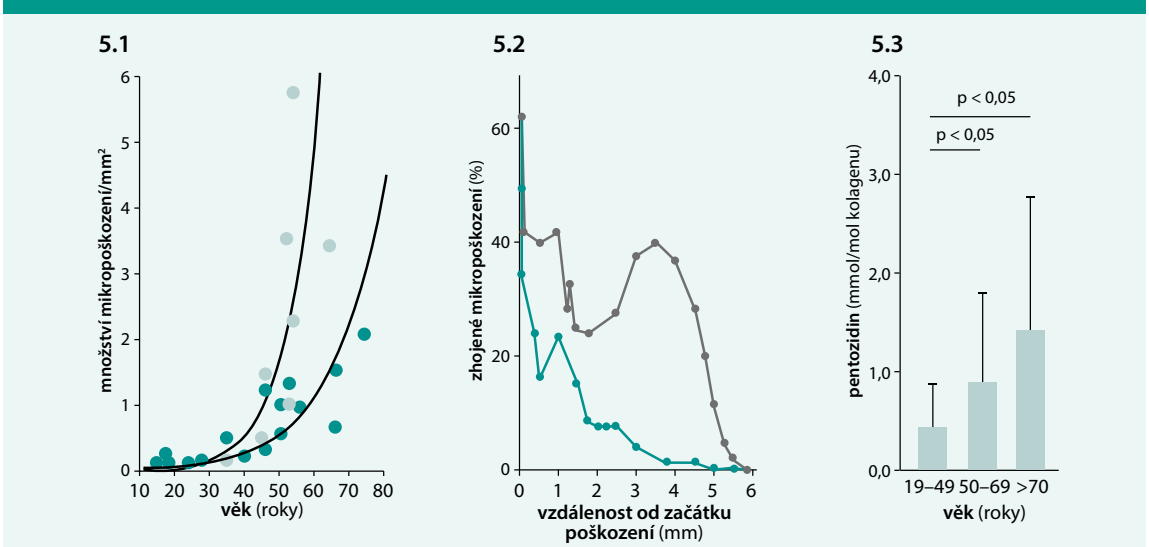
Množství kostní hmoty (objem kosti a hustota tkáně), které je významným faktorem, určujícím mechanickou pevnost kosti (odolnost vzdorovat zlomenině) v dospělosti s věkem klesá. Platí to jak pro volumetrickou denzitu kostního minerálu (vBMD vyjadřovanou v g/cm^3), tak pro hodnoty plošné BMD (aBMD vyjadřované v g/cm^2), byť se výpověď obou metod liší. Hodnoty vBMD se u obou pohlaví mění s věkem obdobně (graf 2.1). Při měření běžně užívanou dvouenergiovou RTG absorpciometrií (DXA) je hodnota aBMD u starších mužů vyšší než u žen (graf 2.2), protože kost má u mužů větší objem. Přesto se při interpretaci výsledků DXA u mužů užívá pro výpočet T-skóre norem pro ženy.

S věkem se významně mění také **morfologie** a **mikroarchitektura** trámčité a kortikální kosti, které jsou dalším významným faktorem mechanické pevnosti kosti. Estrogeny tlumí intrakortikální resorpci, a proto je jejich pokles po přechodu u žen spojen se zvýšením resorpce trámčité kostní hmoty a se ztenčováním a perforací kostních trámců. U obou pohlaví pokračuje s věkem také porotizace kortikální kosti a zejména ztenčování kortikální kosti, které nejvýrazněji ovlivňuje riziko neobratlových zlomenin (graf 4.3 a graf 4.2). Zatímco 20% pokles objemu kosti, navozený snížením počtu a ztenčením kostních trámců, je spojen s poklesem mechanické pevnosti kosti o 9–10 %, obdobný pokles objemu kosti, navozený ztenčením kortikální kosti, je spojen s poklesem mechanické pevnosti kosti o 39 % [14]. Od 20 do 80 let věku klesá u žen tloušťka kortikální kosti 52 % a u mužů o 38 % [15]. U mužů je periostální apozice a průřez kostí u mužů větší než u žen. I když pohlavní dimorfizmus skeletu je komplexní, jsou to u mužů zejména androgeny a větší svalová hmota a aktivita, které stimulují periostální novotvorbu a rozšiřování průměru kosti. To vše je spojeno s významným rozdílem v mechanické odolnosti kosti u mužů a u žen, který zčásti vysvětluje nižší riziko zlomenin u mužů ve vyšším věku [16].

S věkem se konečně zhoršuje také **kvalita kostního materiálu**. Ve stárnoucí kosti se hromadí mikropoškození kosti a jejich hojení se zhoršuje (graf 5.1 a graf 5.2). Ve stárnoucí kosti se také hromadí produkty stárnutí organické hmoty, zejména pyridinolinové příčné vazby kolagenu a pentozidin, produkt glykace proteinů kostní organické matrix (graf 5.3).

Množství a kvalita kostní hmoty se tedy v dospělosti fyziologicky zhoršuji s věkem u mužů i u žen. Vysvětlením toho je s věkem klesající funkce osteoblastů (graf 4.1). Funkci osteoblastů také může tlumit subklinický hyper-

Graf 5. (5.1) **Závislost mezi denzitou mikropoškození kosti a věkem u žen** (světle zelené body) **a u mužů** (světle zelené body)**.** (5.2) **Hojení mikropoškození kosti ve 34 letech** (šedá křivka) **a v 85 letech** (zelená křivka)**.** (5.3) **Závislost obsahu pentozidinu ve femuru na věku.** Upraveno podle [54–56]



kortizolizmus [17]. Osteoblasty pak nestačí chybějící kostní hmotu nahrazovat. Osteoklastická osteoresorpce je naproti tomu ve stáří normální nebo zvýšená, aby zajistila odstranění staré a poškozené kostní tkáně. Aktivitu osteoklastů může ještě navyšovat sekundární hyperparatyreóza při deficienci vitaminu D, která se zjišťuje u většiny starších osob [18]. Nízká novotvorba kosti nepostačuje kompenzovat porotizaci kortikální kosti, a to ani, pokud je porotizace navozena normální osteoklastickou resorpcí. Zhoršování množství a kvality kostní hmoty může být také důsledkem řady onemocnění, ať už navozují nadměrnou osteoresorpci (např. hypertyreóza) nebo nadměrný útlum novotvorby kostní hmoty (klinický hyperkortizolizmus nebo léčení glukokortikoidy).

Prevence osteoporózy a zvýšeného rizika zlomenin

Primární prevencí osteoporózy je vytvoření maxima kostní hmoty v dětství a v dospívání. V době růstu, ale i po celý další život se ve stavu kostí uplatňuje rodinná dispozice (genetické faktory), fyzická aktivita, hormonální stav a výživa. I po 18. roce věku, tedy v období, v němž je už většina kostní hmoty utvořena, lze přívodem vápníku a cvičením zvýšit obsah minerálu ve skeletu o více než 5 %. U žen je důležité zajištění dostatečného zásobení organizmu vápníkem během gravidity a laktace.

Významnou cílovou skupinu pro prevenci postmenopauzální osteoporózy tvoří ženy v prvních letech po přechodu, které dosud neprodělaly první zlomeninu obratle (primární prevence nízkotraumatických zlomenin) a při osteodenzitometrii mají jen osteopenii, nikoli osteoporózu. Snaha o snížení rizika první zlomeniny u těchto žen je medicínsky oprávněná, protože již prodělaná zlomenina zdvojnásobuje riziko další fraktury [19]. Ve věku mezi 65 a 70 lety prodělá během 1 roku jakoukoli zlomeninu 4,5 % žen, zlomeninu obratle 1,5 % žen. Pro prevenci osteoporózy byla doporučována hormonální terapie (HT). Přestože HT má řadu příznivých účinků a významně snižuje riziko všech typů zlomenin, překážkou jejího dlouhodobého užívání jsou její stále diskutované možné nežádoucí účinky. Nehormonálním přípravkem, registrovaným v České republice pro prevenci a léčbu postmenopauzální osteoporózy, je raloxifen, který má prokazatelný účinek na snížení rizika zlomenin obratlů a je z hlediska kvality kosti bezpečný, a navíc setrvale a významně snižuje riziko invazivního karcinomu prsu. Přesto není raloxifen v České republice dostupný (na rozdíl od Slovenska) [20].

Při prevenci i léčbě osteoporózy se významně uplatňují opatření, předcházející sekundární hyperparatyreóze navozené nižší sérovou koncentrací vápníku nebo deficiencí vitaminu D. Nejde jen o dostatek mléka a mléčných výrobků v jídelníčku (nebo podávání 500 mg vápníku večer), ale zejména o zajištění dostatečné střevní absorpce vápníku vitaminem D. O stupni zásobení vitaminem D informuje stanovení 25hydroxyvitaminu D v krvi. Kvalita kosti se při pravidelném užívání vitaminu D a vápníku zlepšuje [21].

Základním opatřením pro zpomalení úbytku kostní hmoty při stárnutí je udržení svalové hmoty a síly. Svalové buňky tvoří faktory, které brání odumírání kostních buněk. Naopak kostní buňky tvoří při mechanickém zatížení faktory, které navozují tvorbu svalové hmoty. Nárůst objemu kostí se u mužů v dospívání se vysvětluje větší fyzickou aktivitou a účinky testosteronu na svalovou hmotu. U mužů i u žen po 60. roce věku klesá svalová hmota a současně klesá množství a kvalita kostní hmoty. Při stárnutí se ve svalu i v kosti uplatňují poruchy funkce a integrity mitochondrií, oxidativní stres, zánět, buněčné stárnutí, vyčerpávání kmenových buněk, endogenní nebo farmakologický nadbytek glukokortikoidů a snižování produkce růstových faktorů. Stupeň účinků těchto procesů závisí na genetických faktorech, výživě, na hormonálních změnách a zejména na fyzické aktivitě. Mezi svalovou a kostní hmotou je u žen i u mužů přímá závislost, úbytek svalové a kostní hmoty s věkem je u obou pohlaví paralelní [22]. Pozitivní účinky cvičení na kosti jsou vysvětlovány jednak přímým účinkem zátěže na kostní buňky, jednak jako důsledek změn hormonů a konečně jako důsledek zvýšení svalové hmoty, které se může uplatňovat mechanicky (svalové kontrakce) nebo chemickými faktory uvolňovanými ze svalu i z kosti. Zdrojem pro růst a regeneraci svalových vláken jsou svalové kmenové (satelitní) buňky, které mají receptory pro pohlavní hormony. Pokles tvorby pohlavních hormonů během stárnutí je spojen nejenom s úbytkem kostní hmoty, ale také s úbytkem hmoty a výkonnosti příčně pruhovaných svalů, a s nárůstem tukové hmoty. Otázka frekvence, trvání a intenzity fyzické zátěže nutné pro vytvoření už dříve ztracené kostní hmoty není doposud dořešena. Nárůst kostní hmoty může navodit jen komplexní a vysoce intenzivní intervalový trénink, který navozuje rychlé maximální svalové kontrakce a je účinnější než tradiční cvičení.

Farmakologická opatření ke zpomalení úbytku kostní hmoty a její kvality

Kauzální terapie

Kauzální terapie osteoporózy má být zvažována na prvním místě. Předpokladem zahájení jakékoli léčby je proto již zmíněné klinické a laboratorní vyšetření a zjištění příčiny osteoporózy. Platí to i pro léčení osteoporózy u mužů, protože 1/2 až 2/3 případů onemocnění osteoporózou u mužů má prokazatelné sekundární příčiny v úbytku kostní hmoty. U žen i mužů se sekundární osteoporózou je nutné včas léčit základní příčinu úbytku kostní hmoty. Např. při revmatoidní artritidě je nejenom zvýšena osteoklastická osteoresorpce, ale je také významně utlumena reparace erodované kosti [23]. Kauzálním opatřením je proto biologická léčba, která upraví spřažení funkce osteoklastů a osteoblastů a tlumí úbytek kostní hmoty (graf 6). Kauzálním opatřením ke snížení rizika zlomenin je také včasná a účinná léčba diabetes mellitus, která předejde mikrovaskulár-

ním komplikacím a zhoršení kvality kostního materiálu hromaděním produktů glykace kolagenu (AGEs) [24].

Antiresorpční terapie

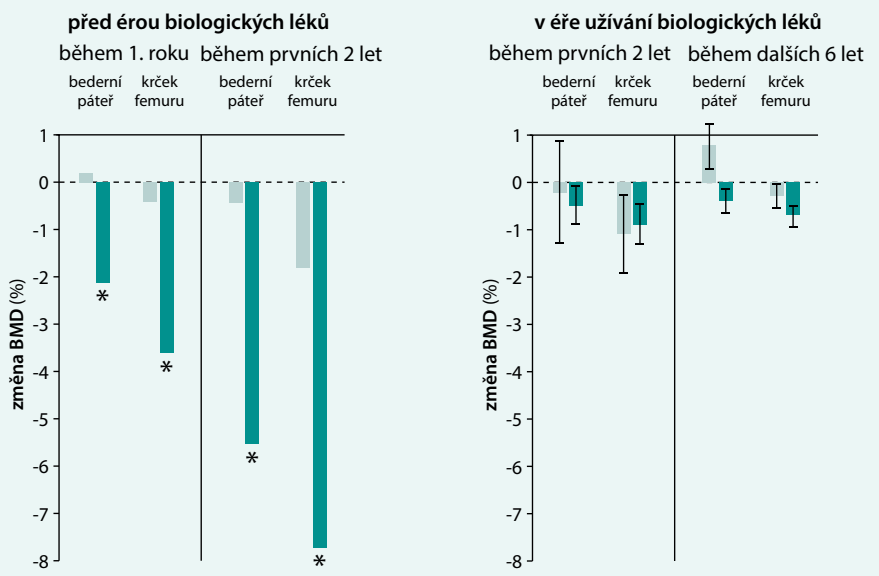
Antiresorpční terapie je doporučeným opatřením při postmenopauzální osteoporóze a při některých onemocněních, u nichž převažuje zvýšená osteoresorpce nad zvýšenou novotvorbou kosti. Kauzálním opatřením je utlumení signální dráhy ligandu pro RANK (RANKL), jehož zvýšená tvorba brání diferenciaci osteoklastů a tlumí jejich funkci a přežívání. Druhou možností je navození apoptózy osteoklastů aminobisfosfonáty. Primárním mechanizmem účinku všech antiresorpčních léků je útlum osteoklastické osteoresorpce. Pokud se stará kostní hmota neresorbuje, pokračuje její sekundární mineralizace a stoupá BMD. V závislosti na stupni útlumu osteoresorpce aminobisfosfonáty i denosumab zvyšují BMD v kostních kompartmentech. Zvýšení mineralizace a tvrdosti kosti je spojeno se snížením rizika obratlových i neobratlových zlomenin (graf 7). Po 3 letech léčby aminobisfosfonáty je hodnota BMD zpravidla stabilizovaná, při podávání denosumabu se BMD postupně zvyšuje, po 10 letech v bederní v páteři o 16,5 % a o 9,2 % v proximálním femuru. Relativní riziko obratlových i neobratlových zlomenin je po celou dobu 10 let léčení denosumabem významně sníženo [25].

Při léčení aminobisfosfonáty i denosumabem je utlumeno zhoršování mikroarchitektury trámčité i kortikální kosti s věkem [26,27]. Tloušťka a porozita kortikální kosti se rovněž významně nemění [28–31] (graf 8.2). Při léčbě aminobisfosfonáty a denosumabem klesá funkce osteoblastů [32,33] a novotvorba kosti klesá úměrně ke snížení osteoresorpce (graf 9). Aminobisfosfonáty, na rozdíl od denosumabu, mohou v závislosti na dávce navodit také apoptózu osteoblastů. Při utlumené remodelaci však kostní hmota stárne [34].

Jednotlivé aminobisfosfonáty se liší nejenom stupněm vazby na kostní minerál, ale také stupněm biologického účinku a způsobem podávání. Perorální aminobisfosfonáty nejsou vhodné pro pacienty neschopné zůstat ve vzpřímené poloze po dobu 30 min, při krvácení do gastrointestinálního traktu v posledním roce, při rekurentní nebo aktivní vředové chorobě gastroduodenální, gastroezofageálním refluxu nebo pokud je prokázána striktura, achalázie nebo porucha motility jícnu. Po podání perorálních aminobisfosfonátů (alendronát, risedronát, ibandronát), a zejména po parenterálním podání kyseliny zoledronové a ibandronátu se může zdravotní stav pacienta komplikovat reakcí akutní fáze.

Při léčbě denosumabem odeznívá útlum remodelace do 6 měsíců od podání léku. Vysazení léčby je spojeno se zvýšením osteoresorpce a zvýšením rizika zlomenin. Nežádoucí účinky (kromě kožních infekcí a nadýmání) nebyly v klinických studiích u žen léčených denosumabem častější než u žen užívajících placebo. Podání denosumabu nenavozuje reakci akutní fáze. Denosumab, podobně jako aminobisfosfonáty, může navodit asymptomatickou nebo až klinicky symptomatickou

Graf 6. (6.1) **Asociace mezi stupněm zánětu při revmatoidní artritidě a změnami BMD bederní páteře a krčku femuru pacientů s neléčenou revmatoidní artritidou: CRP < 20 mg/l** (světle zelené sloupce) **a CRP > 20 mg/l** (tmavě zelené sloupce)**.** Upraveno podle [57]. (6.2) **Změna BMD bederní páteře a krčku femuru u norských mužů** (světle zelené sloupce) **a žen** (tmavě zelené sloupce) **v době užívání biologických léků.** Upraveno podle [58]

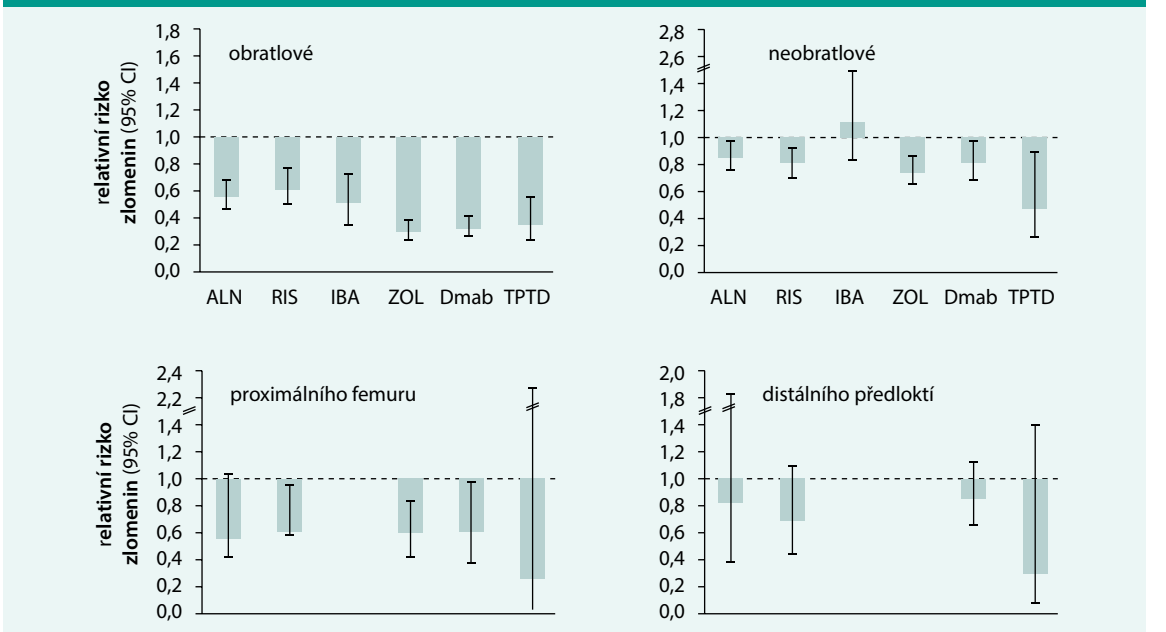


*p < 0,01

hypokalcemii. Při léčbě proto musí být zajištěn doporučený denní příjem vápníku (1 000 mg) a vitaminu D (800 IU). Je prokázána kauzální asociace antiresorpční terapie a atypických zlomenin (nejčastěji v subtrochanterické oblasti femuru a v průběhu diafýzy, ale i obratlů a dlouhých kostí). Riziko osteonekrózy čelisti po invazivním stomatochirurgickém výkonu je při léčbě osteoporózy denosumabem i aminobisfosfonáty jen hraničně vyšší proti incidenci tohoto onemocnění v běžné populaci.

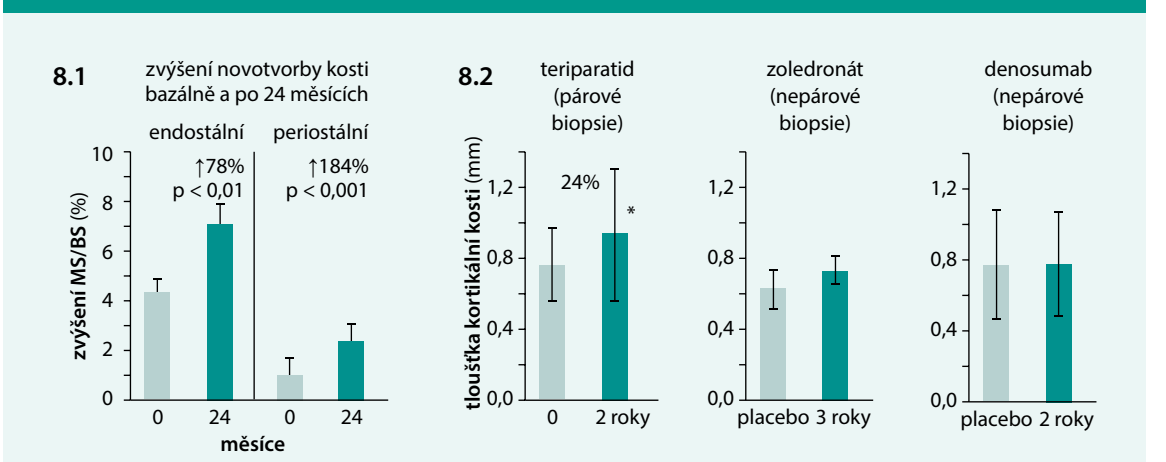
Aminobisfosfonáty nejsou (na rozdíl od pyrofosfátu) enzymaticky hydrolyzovány a ukládají se v kosti na dobu desítek let. Proto, podle recentního doporučení, by léčba perorálními aminobisfosfonáty (pokud účinně stabilizovala stav kostní hmoty) měla u pacientů se středním rizikem zlomenin trvat 5 let, u pacientů s vysokým rizikem

Graf 7. Relativní riziko zlomenin při farmakoterapii postmenopauzální osteoporózy. Upraveno podle [59]



I (úsečky) – 95% konfidenční interval
ALN – alendronát **Dmab** – denosumab **IBA** – ibandronát **RIS** – risedronát **TPTD** – teriparatid **ZOL** – kyselina zoledronová

Graf 8. (8.1) **Novotvorba kosti bazálně** (světle zelené sloupce) **a po 24 měsících léčby žen s postmenopauzální osteoporózou teriparatidem** (tmavě zelené sloupce)**.** (8.2) **Tloušťka kortikální kosti bazálně a po 2 letech léčby teriparatidem a tloušťka kortikální kosti při léčení kyselinou zoledronovou a denosumabem ve srovnání s placebem.** Upraveno podle [31,60,61]



*p < 0,01

zlomenin až 10 let, léčba kyselinou zoledronovou 3 roky, respektive 6 let. V ročních intervalech je pak ale nutné ověřovat přetrvávání antiresorpčního účinku aminobisfosfonátu. Ukončení léčby denosumabem není doporučeno [35]. O riziku mnohočetných zlomenin obratlů po vysazení léku by měl být pacient informován už před zahájením léčby. Pokud je ukončení léčby denosumabem nezbytné, lze zhoršování kvality kosti předejít podáváním teriparatidu. Účinnost aminobisfosfonátů k zabránění vzniku zlomenin obratlů po vysazení denosumabu se ověřuje.

Farmakologická opatření ke zvýšení množství a kvality kostní hmoty

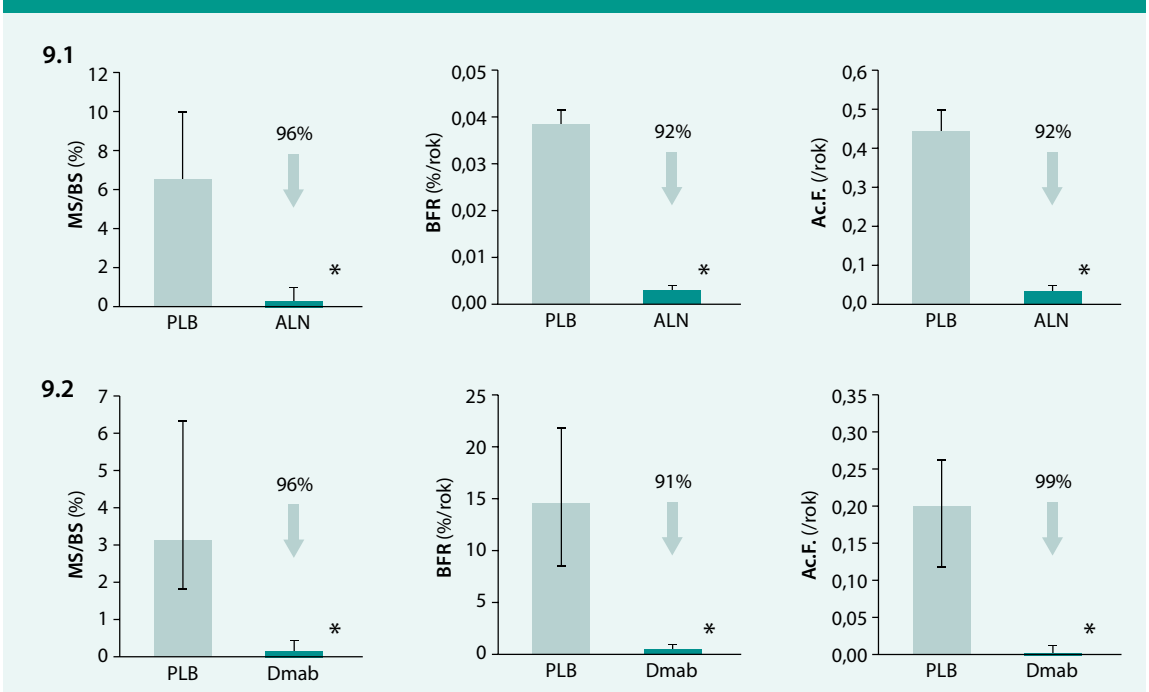
Pro osteoanabolickou léčbu je v ČR registrován parathormon (PTH) a teriparatid, výhledově se uvažuje o abaloparatidu a romosozumabu.

Abaloparatid je syntetický analog aminoterminálního úseku PTHrP (parathyroid hormone-related protein) a jeho účinky na kost se podobají účinkům teriparatidu a PTH.

Romosozumab (monoklonální protilátka vázající sklerostin) navozuje při první aplikaci zvýšení objemu kostní hmoty (modelaci) a během celé léčby snižuje remodelaci kosti.

Teriparatid (rekombinantní fragment PTH 1–34) se aplikuje subkutánně 1krát denně pomocí injekčního pera. Po 18 měsících podávání teriparatidu se BMD bederní páteře i krčku femuru významně zvyšuje (o 9 % a 3 %), klesá relativní riziko obratlových zlomenin o 65 %, riziko klinických obratlových zlomenin o 90 % a riziko neobratlových zlomenin o 68 % (graf 7). Snižování rizika obratlových i neobratlových zlomenin při léčbě teriparatidem, PTH nebo abaloparatidem je výrazem jednak nahrazování staré a potenciálně poškozené kostní hmoty zdravou kostní hmotou (zvýšením remodelace, charakterizované převahou novotvorby kosti nad osteoresorpcí), jednak obnovováním objemu kosti, která byla dříve již ztracena (navozením modelace kosti) a zvýšením periostální novotvorby kosti (graf 8.1). Podle výsledků vysokorozlišující QCT Th_{12} se během 24 měsíců léčení teriparatidem zvyšuje aBMD o 10,2 %, vBMD o 19,1 %, objem trámčité kostní hmoty o 54,7 %, a mechanická síla obratle o 28 % (v přehledu [36]). V proximálním femuru je zvýšení vBMD trámčité kosti obdobné zvýšení hodnot aBMD proximálního femuru, ale v 1. roce léčby klesá o 3 % vBMD kortikální kosti proximálního femuru [37]. Důvodem je zvýšení kortikální porozity jako důsledek vyšší intrakortikální remodelace. Stará mineralizovaná kortikální kost je při zvýšené intrakortikální novotvorbě nahrazována novou a méně mineralizovanou kostní hmotou [38,39]. Klesá proto hodnota kortikální vBMD. V nově vytvořené organické matrix ale postupně pokračuje sekundární mineralizace, a to i po ukončení léčby teriparatidem. Zásadní je

Graf 9. Novotvorba (MS/BS), rychlost novotvorby (BFR) a aktivační frekvence (Ac.F) trámčité kosti u žen s postmenopauzální osteoporózou po 3 letech užívání alendronátu (9.1) **nebo denosumabu** (9.2) **v porovnání s hodnotami ukazatelů novotvorby při podávání placeba.** Upraveno podle [62,63]



ALN – alendronát **Dmab** – denosumab **PLB** – placebo
*p < 0,001

významné zvýšení tloušťky kortikální kosti (24 %), které je v souhlase s významným zvýšením plochy kortikální kosti a mechanické pevnosti krčku femuru, zjišťované pomocí QCT (v přehledu [36]). Teriparatid přitom zvyšuje tloušťku kortikální kosti zejména v oblastech zvýšeného mechanického zatížení při pohybu [40]. Zvýšením množství a zlepšením kvality kostní hmoty při léčbě teriparatidem se vysvětluje výše uvedené snížení rizika obratlových a neobratlových zlomenin, ale také snížení rizika zlomeniny v oblasti kyčle. Riziko zlomeniny proximálního femuru bylo u pacientů dobrou adherencí k léčbě (≥ 80 %) významně (o 45 %) nižší, než u pacientů s adherencí ≤ 50 % [41]. V klinické praxi se také při porovnání nových fraktur v prvních a v posledních 6 měsících léčení 3 587 pacientů teriparatidem potvrdilo snížení relativního rizika zlomenin kyčle (o 48 %), stejně jako obratlů (o 75 %) a neobratlových zlomenin (o 40 %) [42].

Po ukončení terapie deriváty parathormonu je nutné podávat antiresorpční lék, a umožnit tak potřebnou sekundární mineralizaci nově vytvořené kostní hmoty a zpomalit zhoršování mikroarchitektury kosti a zvyšování rizika zlomenin.

Závěr

Cílem léčby osteoporózy je udržet nebo zlepšit množství a kvalitu kostní hmoty, a zabránit tak zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života. Množství a kvalitu kosti lze v různém stupni ovlivnit preventivními nebo farmakoterapeutickými opatřeními, a dosáhnout tak snížení rizika zlomenin. Při rozhodování o nutnosti a vhodném způsobu farmakoterapie je třeba individuálně zvažovat stupeň zhoršení množství a kvality kosti a z toho plynoucí bezprostřední riziko zlomenin a riziko zlomenin v dalších letech [43]. Proto je třeba zdůraznit význam prevence osteoporózy. K obecně dostupným opatřením patří včasné léčení chorob, které vedou k sekundární osteoporóze, zajištění fyzické aktivity, kvalitní výživy a doporučeného příjmu vápníku a vitaminu D. Včas léčeni mají být lidé s významným rizikem zlomeniny a potvrzenou klinickou diagnózou osteoporózy. Prioritou by mělo být léčení pacientů, kteří prodělali nízkotraumatickou zlomeninu. Dostupné antiosteoporotické léky jsou účinné a bezpečné i u starých pacientů [44]. Farmakoekonomické aspekty léčby jsou řešeny a zdůvodněny různými scénáři, užívajícími FRAX [45,46]. Doporučené postupy zpravidla upřednostňují jako vhodné opatření ke snížení rizika zlomenin antiresorpční léky. Antiresorpční terapie však snižuje riziko neobratlových zlomenin jen o 20 % a z řady důvodů ji během 2 let ukončuje více než 1/2 až 3/4 pacientů [47].

V České republice to může znamenat nevyužití nákladů vynaložených na léky u desítek tisíc pacientů. Lepší motivaci pro adherenci k léčbě mají pacienti s klinickými projevy osteoporózy a dokumentovaným vysokým rizikem zlomenin. Jsou to zejména pacienti s hodnotami BMD v krčku femuru ≤ -2,5 T-skóre při léčbě glukokortikoidy, pacienti s BMD ≤ -2,5 T-skóre a s již prodělanou zlomeninou, a pacienti s BMD ≤ -3 T-skóre (i bez prevalentní fraktury). U nich je po 70. roce věku velmi vysoká pravděpodobnost nízkotraumatických zlomenin, včetně zlomeniny kyčle (graf 3). Protože však u nich i po 3 letech antiresorpční terapie zůstává vysoká pravděpodobnost zlomenin, není logické dlouhodobě tlumit obnovu kostní hmoty antiresorpčním lékem a teprve po další zlomenině zvažovat osteoanabolickou terapii. U pacientek, které byly dříve léčeny aminobisfosfonátem, je totiž i po 2 letech podávání teriparatidu trabekulární, kortikální i periostální novotvorba kosti nižší, než u dříve neléčených žen [29]. U těchto pacientů by byla vhodnější sekvenční terapie osteoanabolickým přípravkem, na kterou po 2 letech naváže antiresorpční terapie, která umožní pokračování sekundární mineralizace nové kostní hmoty a zabrání nežádoucímu zvýšení osteoresorpce. Účinnost léčby teriparatidem, následované antiresorpční terapií je pak lepší, než při nasazení teriparatidu po selhání antiresorpční léčby [48].

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023728 (Revmatologický ústav).

Literatura

1. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6): 785–795.

2. Freemantle N, Cooper C, Roux C et al. Baseline observations from the POSSIBLE EU(R) study: characteristics of postmenopausal women receiving bone loss medications. Arch Osteoporos 2010; 5(1–2): 61–72. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11657–010–0035–7>.

3. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 2010; 152(6): 380–390. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003–4819–152–6-201003160–00008>.

4. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. Calcif Tissue Int 2012; 90(5): 365–372. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223–012–9582–9>.

5. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos 2013; 8: 137. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11657–013–0137–0>.

6. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. J Bone Miner Res 2007; 22(3): 465–475. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.061113>.

7. Štěpán J. Sekundární osteoporóza a její terapie. Remedia 2017; 27(1): 15–21.

8. Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: Clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4215–4222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006–1178>.

9. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Klaushofer K. Vibrational spectroscopic techniques to assess bone quality. Osteoporos Int 2017; 28(8): 2275–2291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–017–4019-y>.

10. Hernandez CJ, van der Meulen MC. Understanding bone strength is not enough. J Bone Miner Res 2017; 32(6): 1157–1162. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3078>.

11. Diez-Perez A, Guerri R, Nogues X et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans. J Bone Miner Res 2010; 25(8): 1877–1885. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.73>.

12. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N et al. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. Osteoporos Int 2017; 28(11): 3099–3105. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–017–4160–7>.

13. Rosa J, Šenk F, Palička V et al. Diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy. Stanovisko Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP 2015. Osteologicky Bull 2015; 20(4): 150–168.

14. Pistoia W, van Rietbergen B, Ruegsegger P. Mechanical consequences of different scenarios for simulated bone atrophy and recovery in the distal radius. Bone 2003; 33(6): 937–945.

15. Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Effects of sex and age on bone microstructure at the ultradistal radius: a population-based noninvasive in vivo assessment. J Bone Miner Res 2006; 21(1): 124–131. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.050916>.

16. Khosla S. Update in male osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95(1): 3–10. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009–1740>.

17. Reynolds RM, Dennison EM, Walker BR et al. Cortisol secretion and rate of bone loss in a population-based cohort of elderly men and women. Calcif Tissue Int 2005; 77(3): 134–138. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223–004–0270–2>.

18. Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. J Bone Miner Res 2010; 25(2): 393–403. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.091006>.

19. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 2000; 15(4): 721–739. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.721>.

20. Štěpán J, Rosa J, Pavelka K. Raloxifen – nevyužitá možnost prevence a léčby postmenopauzální osteoporózy. Vnitř Lék 2016; 62(10): 781–788.

21. Paschalis EP, Gamsjaeger S, Hassler N et al. Vitamin D and calcium supplementation for three years in postmenopausal osteoporosis significantly alters bone mineral and organic matrix quality. Bone 2017; 95: 41–46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.002>.

22. Novotny SA, Warren GL, Hamrick MW. Aging and the muscle-bone relationship. Physiology (Bethesda) 2015; 30(1): 8–16. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00033.2014>.

23. Osta B, Benedetti G, Miossec P. Classical and paradoxical effects of TNF-alpha on bone homeostasis. Frontiers in Immunology 2014; 5: 48. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00048>.

24. Fajardo RJ. Is diabetic skeletal fragility associated with microvascular complications in bone? Curr Osteoporos Rep 2017; 15(1): 1–8. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914–017–0341–8>.

25. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5(7): 513–523. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(17)30138–9>.

26. Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. Bone 2004; 34(4): 736–746. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.013>.

27. Reid IR, Miller PD, Brown JP et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. J Bone Miner Res 2010; 25(10): 2256–2265. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.149>.

28. Genant HK, Engelke K, Hanley DA et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone .mineral density. Bone 2010; 47(1): 131–139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.04.594>.

29. Stepan JJ, Burr DB, Li J et al. Histomorphometric changes by teriparatide in alendronate-pretreated women with osteoporosis. Osteoporos Int 2010; 21(12): 2027–2036. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–009–1168–7>.

30. Recker RR, Delmas PD, Halse J et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. J Bone Miner Res 2008; 23(1): 6–16. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.070906>.

31. Brown JP, Reid IR, Wagman RB et al. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. J Bone Miner Res 2014; 29(9): 2051–2056. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2236>.

32. Dempster DW, Zhou H, Recker RR et al. Differential effects of teriparatide and denosumab on intact PTH and bone formation indices: AVA Osteoporosis Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(4): 1353–1363. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015–4181>.

33. Dempster DW, Roschger P, Misof BM et al. Differential effects of teriparatide and zoledronic acid on bone mineralization density distribution at 6 and 24 months in the SHOTZ study. J Bone Miner Res 2016; 31(8): 1527–1535. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2825>.

34. Byrjalsen I, Leeming DJ, Qvist P et al. Bone turnover and bone collagen maturation in osteoporosis: effects of antiresorptive therapies. Osteoporos Int 2008; 19(3): 339–348. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–007–0462–5>.

35. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone 2017; 105: 11–17. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.

36. Lindsay R, Krege JH, Marin F et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. Osteoporos Int 2016; 27(8): 2395–2410. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–016–3534–6>.

37. Borggrefe J, Graeff C, Nickelsen TN et al. Quantitative computed tomographic assessment of the effects of 24 months of teriparatide treatment on 3D femoral neck bone distribution, geometry, and bone strength: results from the EUROFORS study. J Bone Miner Res 2010; 25(3): 472–481. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090820>.

38. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW et al. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(8): 4644–4649. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004–2489>.

39. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. Bone 2014; 59: 139–147. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.11.011>.

40. Poole KE, Treece GM, Ridgway GR et al. Targeted regeneration of bone in the osteoporotic human femur. PLoS One 2011; 6(1): e16190. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016190>.

41. Burge RT, Disch DP, Gelwicks S et al. Hip and other fragility fracture incidence in real-world teriparatide-treated patients in the United States. Osteoporos Int 2017; 28(3): 799–809. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–016–3888–9>.

42. Yu S, Burge RT, Foster SA et al. The impact of teriparatide adherence and persistence on fracture outcomes. Osteoporos Int 2012; 23(3): 1103–1113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–011–1843–3>.

43. Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC et al. Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int 2017; 28(3): 775–780. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–016–3868–0>.

44. Vandenbroucke AC, Luyten FP, Flamaing J et al. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. Clin Interv Aging 2017; 12: 1065–1077. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S131023>.

45. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2013; 24(1): 23–57. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–012–2074-y>.

46. Goldshtein I, Ish-Shalom S, Leshno M. Impact of FRAX-based osteoporosis intervention using real world data. Bone 2017; 103: 318–324. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.07.027>.

47. Lakatos P, Takacs I, Marton I et al. A retrospective longitudinal database study of persistence and compliance with treatment of oste-

oporosis in Hungary. Calcif Tissue Int 2016; 98(3): 215–225. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223–015–0082–6>.

48. Cosman F, Nieves JW, Dempster DW. Treatment sequence matters: Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis. J Bone Miner Res 2017; 32(2): 198–202. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3051>.

49. Glüer CC. Quantitative Computed Tomography in Children and Adults. In: Rosen CJ (ed) et al. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th ed. Wiley-Blackwell 2013: 264. ISBN: 978–1-118–45388–9.

50. Favus MJ (ed) et al. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1999. ISBN: 0–7817–2038–9.

51. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM et al. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. J Bone Miner Res 1988; 3(2): 133–144.

52. Chen H, Zhou X, Shoumura S et al. Age- and gender-dependent changes in three-dimensional microstructure of cortical and trabecular bone at the human femoral neck. Osteoporos Int 2010; 21(4): 627–636.

53. Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF et al. Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. Bone 1993; 14(4): 681–691.

54. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. Bone 1995; 17(6): 521–525;

55. Nalla RK, Kruzic JJ, Kinney JH et al. Effect of aging on the toughness of human cortical bone: evaluation by R-curves. Bone 2004; 35(6): 1240–1246.

56. Wang X, Shen X, Li X et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. Bone 2002; 31(1): 1–7.

57. Gough AK, Lilley J, Eyre S et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344(8914): 23–27.

58. Haugeberg H Helgetveit KB, Førre Ø et al. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. BMC Musculoskelet Disord 2014; 15:289. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1186/1471–2474–15–289>.

59. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. Osteoporos Int 2013; 24(1): 209–217.

60. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY et al. Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or without prior alendronate treatment. Bone 2014; 59: 139–147.

61. Recker RR, Delmas PD, Halse J et al. Effects of Intravenous Zoledronic Acid Once Yearly on Bone Remodeling and Bone Structure. J Bone Miner Res 2008; 23(1): 6–16.

62. Reid IR, Miller PD, Brown JP et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: The FREEDOM and STAND studies. J Bone Miner Res 2010; 25(10): 2256–2265.

63. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C et al. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. J Clin Invest 1997; 100(6): 1475–1480.

prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
✉ **stepan@revma.cz**

Revmatologický ústav, Praha
www.revma.cz

Doručeno do redakce 15. 9. 2017
Přijato po recenzi 19. 11. 2017