

# Algoritmus léčby glukokortikoidy indukované osteoporózy – hledání východisek – editorial

J. Štěpán

*Revmatologický ústav Praha a 1. lékařská fakulta UK Praha, přednosta prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.*

## Payer J et al. Algoritmus léčby glukokortikoidmi indukované osteoporózy. Vnitř Lék 2009; 55(5): 506–511.

**Souhrn:** Epidemiologická data svědčí pro zdvojnásobení rizika osteoporotické zlomeniny (zejména v oblasti obratlů, kyčle, žeber, distálního předloktí a ramene) při léčbě glukokortikoidy v porovnání s osobami, které glukokortikoidy neberou. Tato rizika jsou z větší části nezávislá na BMD a na dříve prodělané zlomenině. Hlavním mechanismem osteoporózy indukované glukokortikoidy (GIO) je útlum kostní novotvorby, k němuž dochází hned po zahájení léčby. Přestože je patogeneze postmenopauzální osteoporózy, GIO a dalších typů osteoporózy rozdílná, lze jednotlivě ověřené klinické faktory rizika zlomenin při všech těchto onemocněních objektivně hodnotit pomocí individuálního absolutního rizika zlomenin (FRAX) podle stávajícího doporučení WHO. Toto kritérium by proto bylo nejvhodnějším východiskem pro formulování algoritmu a případného doporučeného postupu diagnostiky a léčby GIO. U pacientů léčených glukokortikoidy by se mělo úbytku kostní hmoty předcházet. Při zjištění GIO by měla být zahájena léčba. Vzhledem k dlouhodobému charakteru GIO by měla být osteoanabolická léčba užita již při riziku zlomeniny v oblasti kyčle  $\geq 3\%$ .

**Klíčová slova:** BMD – fraktury – glukokortikoidy – léčení – osteoporóza

### Algorithm of treatment of glucocorticoid induced osteoporosis – search for criteria – editorial

**Summary:** Epidemiological data indicate twofold increase of low impact fractures (spine, hip, ribs, distal forearm, and shoulder) in patients on glucocorticoid treatment compared with untreated subjects. These risks are mainly independent of BMD and prevalent fracture. Early direct inhibitory effect of glucocorticoid on bone formation and promotion of apoptosis of bone cells are thought to be the major mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO). Despite differences in pathogenesis of postmenopausal osteoporosis, GIO, and other types of osteoporosis, the algorithm of treatment of GIO should be based on the assessment of the individual absolute risk of fracture (FRAX) according to the WHO recommendations. Glucocorticoid-induced bone loss should be prevented, and if present, should be treated. Considering long-term character of GIO, the bone anabolic therapy should be used at absolute risk of hip fracture of  $\geq 3\%$ .

**Key words:** BMD – fracture – glucocorticoid – treatment – osteoporosis

### Úvod

Perorální glukokortikoidy užívá kolem 0,5–1 % populace [1,2]. Prevalence užívání glukokortikoidů se zvyšuje s věkem a u pacientů starších 70 let dosahuje 2,5–5,2 % [3]. V České republice užívá glukokortikoidy asi 0,9 % populace. Významným nežádoucím důsledkem léčby glukokortikoidy jsou osteoporóza a osteoporotické zlomeniny [2,4–7]. Diagnóza onemocnění osteoporózou je založena na kvantitativním měření denzity kostního minerálu (BMD) dvouenergií RTG absorpciometrie v bederní páteři a proximál-

ním femoru (DXA) [8], která vypovídá o mechanické síle kostní hmoty. Podle definice osteoporózy v klinickém kontextu je však snížení BMD jen významným rizikovým faktorem, který spolu s rizikem pádů a klinickými faktory nezávisle přispívá ke klinickému hodnocení rizika zlomenin [9]. Klinický význam osteoporózy je dán zlomeninami, podmíněnými tímto chronickým onemocněním. Osteoporotické zlomeniny jsou závažným zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem, protože jejich důsledkem jsou bolesti, hospitalizace, zhoršení kvality života,

sociální závislost, invalidizace nebo úmrtí pacienta. Důsledky zlomenin se vyjadřují v nákladech na léčení zlomenin a jejich komplikací a v ekvivalentu kvality života. Vyhledání a včas léčení mají být nemocí s významným absolutním rizikem osteoporotické zlomeniny. WHO proto doporučuje hodnotit individuální pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let života některou z hlavních nízkotraumatických zlomenin (distálního předloktí, obratle, humeru a proximálního femoru), případně zlomeninu kyčle [10]. V algoritmu odhadu tohoto rizika (FRAX)

jsou nejvýznamnějšími ověřenými faktory rizika zlomenin BMD v proximálním femoru, věk, prodělaná zlomenina, genetická dispozice (zlomenina v oblasti kyčle u rodičů), užívání glukokortikoidů, další příčiny sekundární osteoporózy, kouření a abúzus alkoholu. Užívání glukokortikoidů patří k faktorům s nejvyšší vahou, protože riziko zlomenin ve srovnání s rizikem u osob neléčených glukokortikoidy je dvojnásobné, nezávisle na BMD. Dříve používaná indikace preventivních a léčebných opatření jen na základě měření BMD je dnes nepřijatelná. Hodnotu FRAX u jednotlivých pacientů lze získat pomocí kalkulatoru na webové adrese <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Z hodnocení individuálního absolutního rizika zlomenin nemocných by měly vycházet i doporučené postupy pro diagnostiku a léčení osteoporózy indukované glukokortikoidy (GIO). Prvním takovým doporučením bylo stanovisko americké společnosti ASBMR, které při léčbě GIO zohlednilo rizikové faktory zlomenin [11]. Na toto doporučení navazují Payer et al ve článku uveřejněném v tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství. Algoritmus léčby osteoporózy indukované glukokortikoidy (GIO) je velmi potřebným, ale z řady důvodů je podstatně nesnadnějším úkolem než formulování algoritmu léčby postmenopauzální osteoporózy. Je třeba zodpovědět nejen otázku koho a jak léčit, ale je také nutné zvažovat možnosti úhrady léčby.

### Odlišnost patogeneze GIO a postmenopauzální osteoporózy

U jednotlivých nemocných osteoporózou je vždy nutné rozhodnout, co je u nich příčinou úbytku a zhoršování kvality kostní hmoty. U žen v prvních 10 letech po menopauze je funkce osteoblastů zvýšená, a přesto nestačí kompenzovat důsledky nadměrně vystupňované osteoresorpce (zejména zhoršení mikroarchitektury trámčité kosti). První volbou léčby postmenopauzální osteoporózy je proto anti-resorpční terapie (hormonální sub-

stituční léky, selektivní modulátory estrogenních receptorů, kalcitoniny, aminobisfosfonát, stroncium ranelát). Všechny tyto léky snižují relativní riziko zlomenin zhruba na polovinu [12]. Naproti tomu při léčbě glukokortikoidy je kostní novotvorba utlumena, a proto nestačí kompenzovat důsledky i normální osteoresorpce [13]. Kostní trámce se při užívání glukokortikoidů ztenčují a jsou mechanicky méně odolné [14]. Během prvních měsíců užívání glukokortikoidů, zejména ve vysokých dávkách, je zvýšena osteoresorpce, a rychle se proto zhoršuje konektivita trámců [15]. U pacientů léčených glukokortikoidy však může být jejich individuální absolutní riziko zlomeniny ovlivněno také základním onemocněním. Glukokortikoidy jsou pro své nezastupitelné protizánětlivé a imunosupresivní účinky užívány mj. při léčení revmatoidní artritidy a systémového lupus erythematosus, při zánětlivých onemocněních střev, ale nejčastěji (ve 40%) při respiračních onemocněních [16]. Při těchto onemocněních se stav skeletu zhoršuje i v důsledku imobilizace, malabsorpce, vedlejších účinků dalších léků na kost atd. Individuální riziko zlomenin může být zvyšováno také různými dalšími příčinami sekundární osteoporózy (u žen nadměrná funkce štítné žlázy a léčba antikonvulziv, u mužů alkoholismus a hypogonadismus), u žen po menopauze nedostatkem estrogenů. K tomu přistupuje velmi významný vliv stárnutí (involuční osteoporóza). Není bez zajímavosti, že při rozvoji involuční osteoporózy se uplatňují endogenní glukokortikoidy [17]. Jedním z vysvětlení může být zvyšování aktivity 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy-1 (11- $\beta$ -HSD1) v osteoblastech s věkem a při expozici glukokortikoidům. Tento enzym odpovídá za konverzi biologicky neaktivních glukokortikoidů na aktivní 11-hydroxymetabolity, které navozují apoptózu kostních buněk. Naopak zvýšená exprese 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy-2 v diferencovaných osteoblastech, a tím zvýšená konverze

biologicky aktivních glukokortikoidů na neaktivní 11-ketometabolity snižuje citlivost těchto buněk vůči proapoptotickému účinku glukokortikoidů, a zachovává tak mechanosenzorickou funkci osteocytů, umožňuje stimulaci osteoblastů a brání poklesu mechanické odolnosti kostní hmoty [18,19]. Protože se riziko osteoporotických zlomenin u poloviny pacientů léčených glukokortikoidy nezvyšuje, byl by uvedený genetický faktor velmi významný pro prevenci GIO. Zatím v algoritmech péče o pacienty léčené glukokortikoidy není uvažován. V klinické praxi se však v algoritmu diagnostiky uplatňuje posuzování příčiny a rychlosti úbytku nejenom množství kostního minerálu v bederní páteři a v oblasti kyčle (osteodenzitometrie), ale také laboratorní posouzení homeostázy kalcia a fosfátů, koncentrací kalcitropních hormonů a metabolické aktivity osteoklastů a osteoblastů, resp. stupně osteoresorpce a novotvorby kosti [20]. Heterogenní charakter populace pacientů léčených glukokortikoidy je vyjádřen nejenom spektrem různých základních onemocnění, která mohou různě ovlivňovat kvalitu kostní hmoty, ale i spektrem odborností lékařů, kteří tyto léky předepisují. Účelná léčba GIO proto vyžaduje konsenzus řady lékařských specializací o co nejjednodušším algoritmu diagnostiky zhoršování kvality a úbytku kostní hmoty u jednotlivých pacientů různého věku a s různými základními diagnózami.

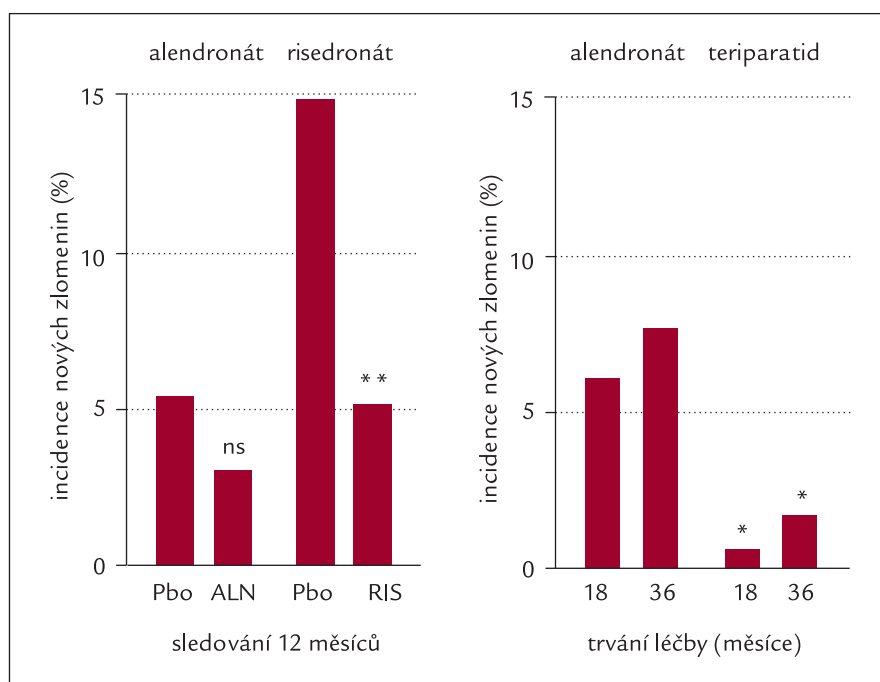
### Je pro hodnocení rizika zlomenin nutné pro každý typ osteoporózy vytvářet zvláštní algoritmus, anebo je vhodnější přijmout i pro GIO algoritmus doporučený WHO?

Payer et al zvolili první možnost. Léčbu doporučují u všech pacientů, kteří nemají žádný z rizikových faktorů zdůvodňujících osteodenzitometrické vyšetření, jsou léčení glukokortikoidy v denní dávce nad 5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce, ale již prodělali osteoporotickou zlomeninu a mají BMD v proximálním femoru  $\leq -2$  SD.

Protože prodělaná zlomenina i užívání glukokortikoidů jsou již velmi významnými rizikovými faktory, lze za cíl tohoto doporučení považovat umožnění léčby teriparatidem ženám do 65 let věku a mužům mladším 70 let, kteří mají osteopenii BMD v proximálním femoru  $\leq -2$  SD, prodělali osteoporotickou zlomeninu a trpí onemocněním vyžadujícím glukokortikoidní terapii, které není v práci Payera et al v tab. 2 uvedeno mezi rizikovými faktory (např. pacienti s respiračním onemocněním). Bylo by ale vhodné léčbu doporučovat jen při nízkotraumatické zlomenině prodělané během léčby glukokortikoidy. Není také jasný důvod pro omezení hodnotou BMD  $\leq -2$  SD, když např. pacienti s revmatoidní artritidou a prodělanou zlomeninou by mohli být teriparatidem léčeni již při  $\leq -1$  SD (viz dále). Obecněji platné je další doporučení podávat teriparatid nemocným, kteří mají rizikové faktory zdůvodňující osteodenzitometrické vyšetření a mají BMD v proximálním femoru  $\leq -2,5$  SD (aniž by zatím prodělali nízkou zlomeninu) a/nebo  $\leq -1$  SD, pokud už zlomeninu měli. V souvislosti s tím je však nutné zmínit dále uvedená farmakoekonomická kritéria. Konečné rozhodnutí o užití navrhovaného algoritmu v klinické praxi totiž závisí na stanovisku plátce léčby. Není bez zajímavosti, že v České republice není žádná antiosteoporotická léčba při hodnotách BMD  $-1,5$  hrazena, ačkoli to bylo odbornými společnostmi doporučeno již před řadou let [21]. Podle doporučení WHO nemá být dostupnost léčby limitována hodnotou BMD  $\leq -2,5$  SD v bederní páteři nebo v proximálním femoru, zjištěnou dvouenergií RTG absorpciometrií (DXA), ale rozhodnutí se odvíjí od individuálního absolutního rizika pacienta, že v dalších 10 letech prodělá nízkotraumatickou zlomeninu obratlů, předloktí, paže nebo proximálního femoru [10].

### Prevence GIO

Ve článku Payera et al je zdůrazněna nutnost užívání co nejnižší denní



**Graf 1.** Účinnost léčby aminobisfosfonáty a teriparatidem na snížení rizika morfometrických zlomenin obratlů u pacientů s osteoporózou indukovanou glukokortikoidy.

Vlevo: procento pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, kteří během uvedené doby užívání aminobisfosfonátů nebo placebo utrpěli novou zlomeninu obratlů.

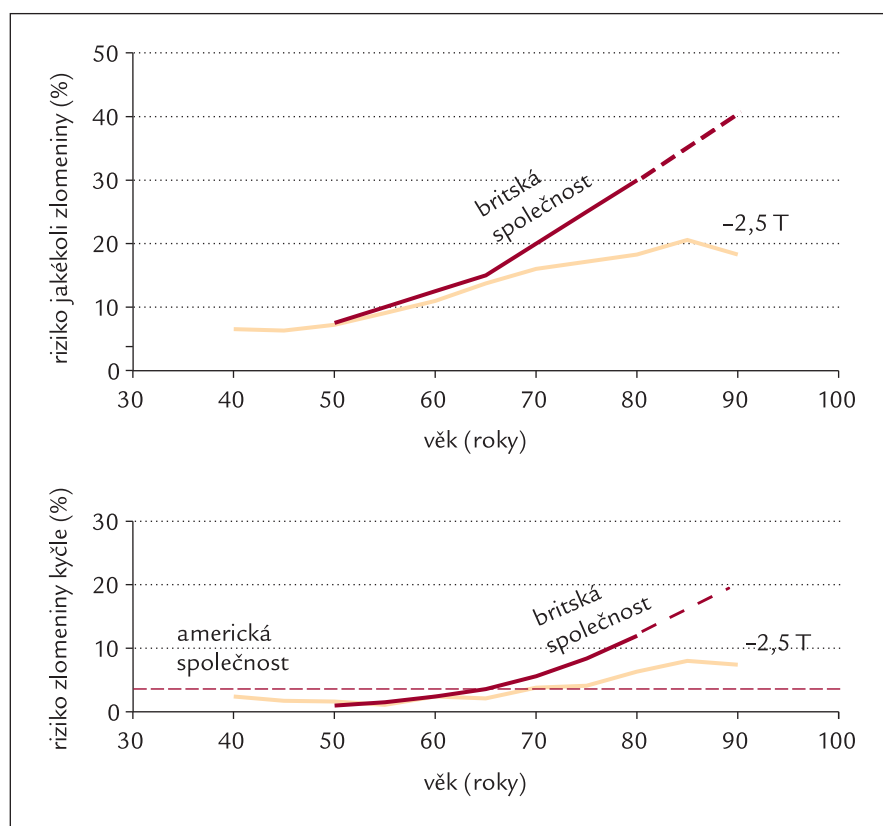
Vpravo: procento pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, kteří během uvedené doby užívání alendronátu nebo teriparatidu utrpěli novou zlomeninu obratlů. Tato studie nebyla kontrolována placebem, ale pacienti byli náhodně rozděleni do jedné ze skupin s aktivní léčbou. Procento nových zlomenin nebylo přepočteno na incidenci za rok.

\*statistická významnost v porovnání dvou léčebných skupin,  $p = 0,004$

\*\*statistická významnost v porovnání pacientů léčených risedronátem a skupiny na placebo,  $p < 0,05$ . Podle: vlevo: Saag KG et al (477 pacientů) [26] a Reid DM et al (290 pacientů) [27], vpravo: Saag KG et al (428 pacientů) [32].

dávky glukokortikoidu. Podle retrospektivní analýzy dat z britské General Practice Research Database u 244 235 nemocných (průměrný věk 57,1 let) a 244 235 kontrol (průměrný věk 56,9 let) je riziko neobratlových i obratlůvých zlomenin statisticky významně zvýšeno při užívání prednisolonu již v denní dávce nižší než 2,5 mg. Při užívání 2,5–7,5 mg prednisolonu je riziko klinických zlomenin obratlů zvýšeno 2,6krát a při denní dávce vyšší než 7,5 mg je zvýšeno 5,2krát. Riziko zlomeniny proximálního 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 [22].

Včasnou identifikaci nemocných, kteří po zahájení léčby glukokortikoidy rychle ztrácejí kostní hmotu, zatím umožňuje porovnání výsledků osteodenzitometrického vyšetření před zahájením léčby glukokortikoidy a pak po 6 měsících. Pokud se předpokládá užívání glukokortikoidů po dobu delší než 3 měsíce, je doporučena suplementace vápníkem a vitamínem D. Nově se zdůrazňuje možnost včasné farmakologické intervence aktivními metabolity vitamínu D, které zvyšují střevní absorpci vápníku, zvyšují diferenciaci osteoblastů a produkci organické kostní matrix, mohou inhibovat osteoresorpci, zlepšují funkci svalů a příznivě modulují stav imunitního



**Graf 2.** Práh rizika jakékoli hlavní nízkotraumatické zlomeniny (nahore) a zlomeniny v oblasti kyčle (dole), užitá pro doporučení léčby osteoporózy v závislosti na věku u žen podle stanovisek britské a americké odborné společnosti a při diagnóze osteoporózy podle hodnocení BMD v krčku proximálního femoru. Pro výpočet užitá algoritmu FRAX [10].

systému. V řadě ohledů je tedy jejich účinek opačný než u glukokortikoidů. Na rozdíl od vitamínu D se uplatňují i u pacientů s průměrnou koncentrací 25hydroxyvitamínu D v krvi. Za preventivní opatření lze také považovat hormonální substituční léčbu, která u pacientů s deficitem sexagenů brzdí apoptózu osteoblastů a osteocytů, navozenou glukokortikoidy [23]. Hormonální léčba je doporučována při léčbě glukokortikoidy 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 [24].

Payer et al dále zdůrazňují vhodnost co nejkratší doby léčby. Částečná reverzibilita kostních změn po vysazení glukokortikoidu byla opakovaně potvrzena. Ve velkém souboru úspěšně chirurgicky léčených pacientů s Cu-

shingovým syndromem se BMD bederní páteře zcela upravila během 3 let a denzita krčku femuru v průměru v průběhu 5 let [25].

### Léčení GIO

Rozhodnutí, zda daného pacienta s GIO léčit antikatabolickými nebo osteoanabolickým léky, se odvíjí od zmíněných diferenciálně diagnostických kritérií. Tato kritéria by měla být, spolu s algoritmem léčby, součástí doporučeného postupu diagnostiky a léčby GIO. Obecně by mělo platit, že pokud je v 1. měsících po zahájení léčby glukokortikoidy prokázána zvýšená osteoresorpce anebo pokud je příčinou zvýšení osteoresorpce postmenopauzální osteoporóza nebo základní onemocnění, je vhodným opatřením časově omezená antiresorpční léčba. V klinických studiích výše uvedených antikatabolických (antiresorpčních) léků bylo snížení rizika zlomeniny obratlů

u nemocných s GIO prokázáno jen při léčbě aminobisfosfonáty (graf 1), zejména risedronátem, trvající 1–2 roky [26–28]. Počet žen před menopauzou a mladších mužů v těchto studiích však nepostačuje pro posouzení účinku léčby aminobisfosfonáty u této nejpočetnější skupiny nemocných léčených glukokortikoidy. U žen ve fertilním věku je ostatně podávání aminobisfosfonátů při graviditě spojeno s rizikem pro skelet plodu [29]. Protože se aminobisfosfonáty liší stupněm vazby na kostní minerál, doporučuje se podávat ženám ve fertilním věku aminobisfosfonáty s kratším poločasem v kosti [30]. Vhodnost dlouhodobé léčby např. alendronátem je zpochybňována nadměrným útlumem kostní novotvorby. O riziku zlomenin při užívání aminobisfosfonátů delším než 5 let nejsou potřebné informace z placebem kontrolovaných klinických studií.

Antiresorpční léky neumožňují kauzální léčbu GIO. V patogenezi GIO se primárně uplatňuje nedostatečná novotvorba kostní hmoty a v důsledku toho zhoršení kvality kostí. Obnovení kostní novotvorby umožňuje osteoanabolická léčba, která stimuluje proliferaci a diferenciaci buněk osteoblastické řady a tlumí apoptózu osteoblastů, a zvyšuje tak novotvorbu normální trámčité i kortikální kostní hmoty [31]. Registrovaným lékem je teriparatid. Účinky antiresorpční a osteoanabolické léčby na riziko zlomenin byly porovnány v randomizované studii s alendronátem a teriparatidem [32]. Po 18 měsících a dále pak po 36 měsících byl při léčbě teriparatidem v porovnání se skupinou pacientů léčených alendronátem zjištěn nejenom dvojnásobný nárůst BMD, ale také absolutní riziko zlomenin obratlů bylo několikanásobně nižší (graf 1). Výsledky této studie tedy plně potvrzují výše uvedenou kauzálnost osteoanabolické léčby GIO.

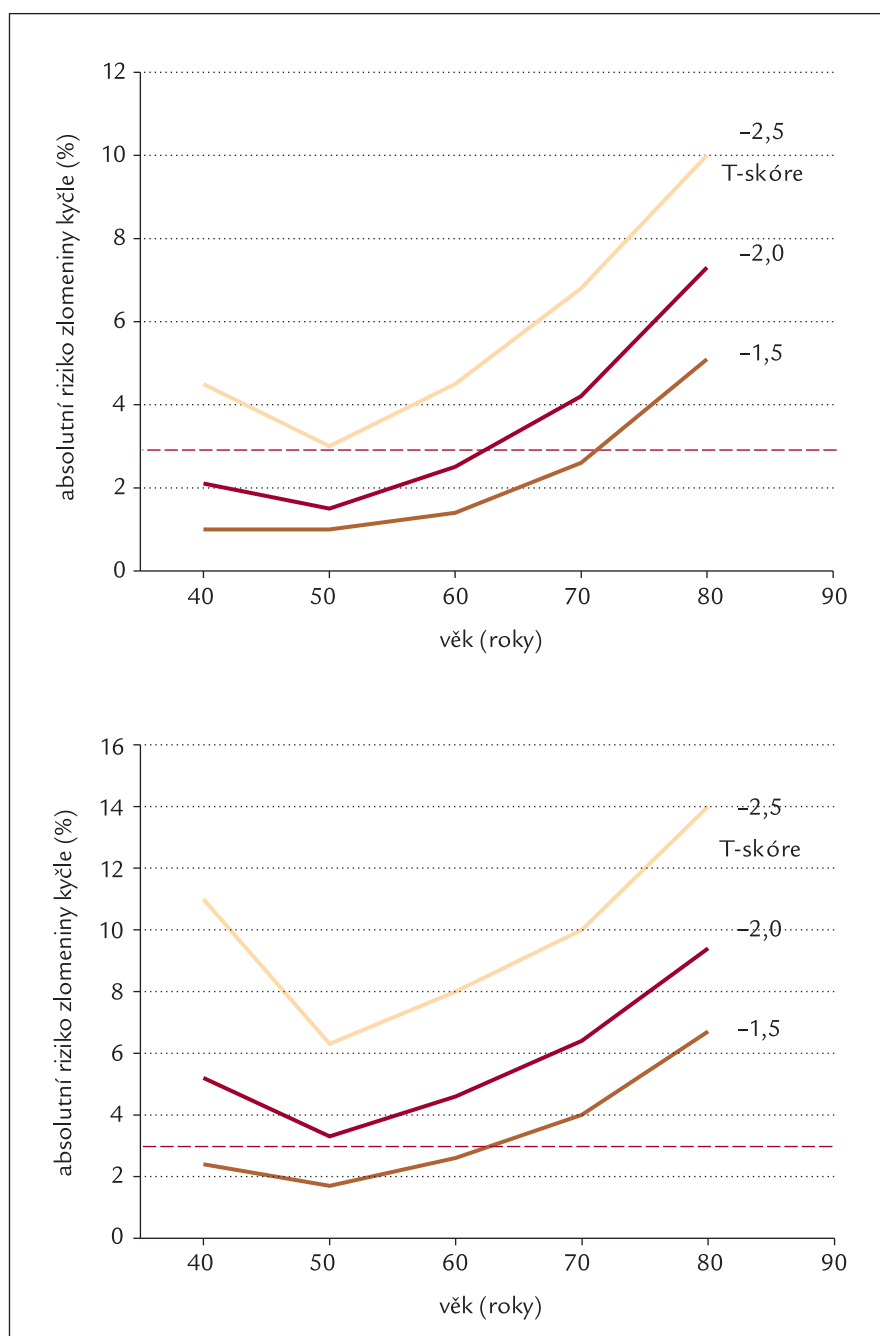
### Při jakém stupni absolutního rizika zlomeniny je léčba vhodná?

Podle stanoviska WHO má o stupni rizika, při kterém by byla léčba hrazena,

rozhodnout plátce léčby. Nicméně tento problém souvisí s rozhodováním, zda riziko zlomeniny při GIO posuzovat zvláštním algoritmem anebo užít algoritmu FRAX podle WHO [10]. Ověřené farmakoekonomické modely využily druhou z těchto možností. Americká společnost považuje z hlediska získané kvality života (oceňované 60 000 USD) za ekonomicky výhodné hradit léčbu za 600 USD/rok po dobu 5 let (lékem, který snižuje rizika zlomenin o 35%) u pacientů s absolutním rizikem zlomeniny v oblasti kyčle (FRAX)  $\geq 3\%$  [33]. Je tak zohledněn vliv věku na kvalitu kostní hmoty, a model proto zvýhodňuje nemocné starší 70 let. Naproti tomu britská odborná společnost zvažuje především riziko hlavních nízkotraumatických zlomenin a koriguje ho na věk (graf 2). Podle našich zkušeností však britský model neumožňuje včas léčit až 1/3 pacientek, které utrpí zlomeninu proximálního femoru. V každém případě však lze při rozhodování o úhradě léčby GIO s výhodou uplatnit individuální absolutní riziko zlomenin, hodnocené podle algoritmu WHO [10], kde je mj. zohledněno také riziko vyplývající z léčby glukokortikoidy. V České republice zatím žádná odborná společnost ani zdravotnická autorita výpočet individuálního rizika zlomenin nepřijala.

Druhou alternativou je algoritmus navrhovaný Payerem et al. Pokud bychom pro jeho interpretaci použili americký farmakoekonomický model, bylo by skutečně možno doporučit léčbu GIO u pacientů s BMD v oblasti proximálního femoru  $\leq -2,5$  (T-skóre), bez zlomeniny prodělané během léčby glukokortikoidy. U nemocných se zlomeninou prodělanou během léčby glukokortikoidy bylo by možno doporučit léčbu GIO (na rozdíl od algoritmu Payera et al) až při BMD proximálního femoru  $\leq -2,0$  SD (graf 3). Počet takto léčených pacientů by v České republice nepřesáhl 1 200 osob.

V obou uvedených farmakoekonomických modelech se zvažuje jen levná



**Graf 3.** Nahoře: U pacientů léčených glukokortikoidy, ale bez prodělané zlomeniny je 3% riziko, že prodělají zlomeninu kyčle během dalších 10 let při BMD proximálního femoru  $\leq -2,5$  T-skóre. Dole: U pacientů léčených glukokortikoidy, kteří během této léčby prodělali nízkotraumatickou zlomeninu, je 3% riziko, že prodělají zlomeninu kyčle během dalších 10 let při BMD proximálního femoru  $\leq -2,0$  T-skóre. Pro výpočet užito algoritmu FRAX [10].

antiresorpční terapie. Lze tyto modely použít i pro hrazení osteoanabolické léčby? Je možné argumentovat, že v případě osteoporózy navozené glukokortikoidy by pro antiresorpční i osteoanabolickou léčbu mělo platit stejné kritérium. Osteoanabolická léčba je sice řádově nákladnější

než léčba alendronátem, ale trvá jen 18 měsíců. Je to kauzální léčba, zvyšující množství zdravé a mechanicky kompetentní kostní hmoty o více než 10%. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza je chronickým onemocněním, které, pokud nelze glukokortikoidy vysadit, vyžaduje trvalou léčbu. Antika-

tabolická léčba zpomaluje zhoršování mikroarchitektury kosti s věkem, ale novou kostní hmotu nevytvoří. Anti-katabolická léčba je však nezbytným pokračováním osteoanabolické léčby, aby byl dosažený efekt zachován. Sekvenční způsob terapie osteoporózy je tedy otázkou, která by také měla být v budoucích doporučených postupech diagnostiky a léčby GIO řešena.

## Závěr

Přestože je patogeneze postmenopauzální osteoporózy, GIO a dalších typů osteoporózy rozdílná, lze jednotlivé ověřené klinické faktory rizika zlomenin při všech těchto onemocněních objektivně hodnotit pomocí individuálního absolutního rizika zlomen (FRAX) podle stávajícího doporučení WHO. FRAX by proto byl nejvhodnějším východiskem pro formulování algoritmu a případného doporučeného postupu diagnostiky a léčby GIO. Pro klinickou praxi je nezbytné vypracování doporučeného postupu na základě konsenzu příslušných lékařských odborností a plátců zdravotní péče.

Práce byla podpořena záměrem MZd ČR 000 237280.

## Literatura

1. 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.
2. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-787.
3. 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.
4. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 49-52.
5. Naganathan V, Jones G, Nash P et al. Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy: prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2917-2922.
6. McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A et al. Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2000; 27: 2222-2226.
7. Lian KC, Lang TF, Keyak JH et al. Differences in hip quantitative computed tomography (QCT) measurements of bone mineral density and bone strength between glucocorticoid-treated and glucocorticoid-naive postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 642-650.
8. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
9. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001; 94: 569-573.
10. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Study Group. In: Kanis JA (ed). University of Sheffield Medical School. UK: Sheffield 2007.
11. Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J* 2004; 97: 555-558.
12. Štěpán J. Účinnost antiresorpční léčby postmenopauzální osteoporózy. *Vnitř Lék* 2007; 53: 293-299.
13. Štěpán J. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza: nové možnosti prevence a léčby. *Interní Med* 2008; 10: 323-326.
14. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 137-141.
15. 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.
16. Bijlsma JW, Van Everdingen AA, Huisman M et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: effects on erosions and bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 82-90.
17. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C et al. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3058-3063.
18. 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.
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. Štěpán J. Laboratorní diagnostika kostního metabolismu In: Zima T (ed). Laboratorní diagnostika. 2. vyd. Praha: Galén 2007: 229-269.
21. 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.
22. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383-1389.
23. 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.
24. 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.
25. Štěpán J, Weiss V, Marek J et al. Spontánní úprava kortikosteroidní osteopenie po úspěšné chirurgické léčbě Cushingova syndromu. Průřezová studie. *Čas Lék Čes* 1997; 136: 464-467.
26. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
27. 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.
28. 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.
29. Patlas N, Golomb G, Yaffe P et al. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999; 60: 68-73.

30. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 224–228.

31. 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.

32. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–2039.

33. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19: 437–447.

34. Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticoste-

roid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309–2318.

*prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.*

*www.revma.cz*

*e-mail: stepan@revma.cz*

*Doručeno do redakce: 22. 1. 2009*

**www.csnn.eu**