

Léky indukovaná osteoporóza

I. Žofková

Endokrinologický ústav Praha, ředitelka doc. RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Souhrn: Ztráta kostní hmoty jako důsledek léčby řady vnitřních chorob není vzácností. Osteoporóza je však většinou diagnostikována velmi pozdě, obvykle až když dojde k fraktuře. Pozornost je třeba věnovat především široce užívaným glukokortikoidům. Tyto hormony zpomalují novotvorbu kosti (inhibicí diferenciace a funkce osteoblastů) a aktivují kostní resorpci (cestou RANKL). Glukokortikoidy mimoto tlumí absorpci kalcia ve střevě, což vede k hypokalcemii. Následná hyperparatyreóza kostní resorpci dále akceleruje. Dochází k hrubému narušení mikroarchitektury kosti a k atraumatickým frakturám. K úbytku kosti při léčbě glukokortikoidy dochází velmi časně (v 1. roce léčby o 3–5 %, v následujících letech do 1 %/rok). Poškození skeletu glukokortikoidy je však do značné míry reverzibilní. Osteopenie (osteoporóza) komplikuje dlouhodobou léčbu supresivními dávkami tyreoidálních hormonů, nejčastěji u žen s hypoestrinismem. L-tyroxin podávaný v dávkách > 0,093 mg/den aktivuje kostní resorpci, což je částečně i důsledkem suprimovaných hladin TSH. Vysoké riziko osteopenie mají také léky, které indukují hypoestrinismus (inhibitory aromatázy) a antiandrogeny (agonisté GnRH). Skelet poškozuje také některá perorální antidiabetika (tiazolidindiony), která aktivují adipogenezi na úkor osteogeneze a zrychlují ztrátu kosti. Fraktury jsou často pozorovány také u pacientů léčených selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, antiepileptiky, kličkovými diuretiky, antikoagulačními látkami a inhibitory protonové pumpy. Přehledné sdělení se zabývá mechanismy poškození skeletu zmíněnými léky.

Klíčová slova: ztráta kostní hmoty – glukokortikoidy – hormony štítné žlázy – inhibitory aromatázy – agonisté GnRH – tiazolidindiony – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – inhibitory protonové pumpy

Drug induced osteoporosis

Summary: Loss of bone mass resulting from the treatment of chronic diseases is not unusual. However, osteoporosis in such patients is typically diagnosed too late, usually after a fracture appears. Particular attention should be given to glucocorticoids, which are commonly used in internal medicine. These hormones delay bone formation (via inhibition of osteoblast differentiation and osteoblast function) and activate bone resorption (through RANKL). Moreover, glucocorticoids inhibit calcium absorption from the intestines, which results in hypocalcemia. Following hyperparathyroidism further accelerates bone resorption. Severe damage to bone microstructure and its mechanical characteristics leads to atraumatic fractures. Bone loss sustained during glucocorticoid treatment occurs very early (3–5 % of bone mass in the first year and up to 1 % each year thereafter). Fortunately, most skeletal damage is reversible with early supplementation of vitamin D and calcium. Osteopenia (osteoporosis) complicates long-term treatment with suppressive doses of thyroid hormone most often in females with hypoestrinism. L-thyroxine administered in doses > 0.093 mg/day leads to bone resorption, which is in part due to suppressed (low) levels of TSH. Medications which pose a high risk of fracture are those which induce hypoestrinism (aromatase inhibitors) and antiandrogens (GnRH agonists). Similarly, some oral antidiabetics (such as thiazolidinediones) promote adipogenesis to the detriment of osteogenesis, which increases bone loss. Fractures are also frequently observed in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors, anti-epileptics, diuretics, anticoagulation drugs and proton pump inhibitors. This review discusses the mechanisms of bone damage induced by the above-mentioned pharmaceuticals.

Key words: bone damage – glucocorticoids – thyroid hormone – aromatase inhibitors – GnRH agonists – thiazolidinediones – selective serotonin reuptake inhibitors – proton pump inhibitors

Úvod

Řada léků běžně užívaných v interní medicíně a neurologii závažně poškozuje skelet. Přesto je tomuto nežádoucímu účinku většinou věnována malá pozornost. V práci jsou diskutovány negativní osteotropní účinky glukokortikoidů a dalších imunomodulátorů, tyreoidálních hormonů, antidepresiv a antiepileptik, léků používaných v kardiologii a antidiabetik.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIO) je co do výskytu 2. nejčastější po postmenopauzální osteoporóze. Nejčastěji postihuje osoby nad 50 let věku dlouhodobě léčené glukokortikoidy (aktuálně i v minulosti). Nejrychlejší ztráta kostní hmoty bývá zaznamenána v 1. roce léčby (3–5 %), v dalších letech činí kolem 1 % ročně. Nemocní léčení glukokortikoidy (ženy i muži) mají 2–5krát vyšší riziko fraktur.

U pacientů léčených glukokortikoidy není výjimkou ani komplikující osteonekróza. Riziko fraktur se dále zvyšuje u nemocných s dalšími riziky osteoporózy (hypoestrinismus, kuřáctví, imobilizace, ženské pohlaví, nízký BMI, vyšší věk a základní onemocnění, pro které jsou glukokortikoidy podávány). Většinou 30–50 % pacientů v průběhu léčby postihne fraktura [1]. Hodnotu kostní hmoty mohou významně snížit i nízké dávky glukokortikoidu (kolem

2,5 mg prednizonu denně). Důležitým faktorem pro vznik osteoporózy je také délka podávání glukokortikoidů (déle než 3 měsíce) i cesta jejich aplikace. Inhalační glukokortikoidy jsou rizikové až ve vysokých dávkách.

Mechanismy osteotropního účinku glukokortikoidů

Glukokortikoidy inhibují 2 základní buněčné signalizace zodpovědné za aktivaci osteoblastů – Wnt a Runx. Tlumí tak diferenciaci i aktivitu osteoblastů a současně akcelerují jejich apoptózu. Glukokortikoidy mimoto interferují s kostním morfogenetickým proteinem (BMP). GIO proto někteří výstižně nazývají nemocí osteoblastů. Wasilewska et al [2] v observační studii u dětí léčených glukokortikoidy zaznamenala pozitivní korelaci mezi kumulativní dávkou glukokortikoidů a koncentrací RANKL v séru. Glukokortikoidy tedy pravděpodobně zvyšují koncentraci RANKL a prodlužují přežívání osteoklastů. Resorpce kosti převažuje nad její novotvorbou. Glukokortikoidy mimoto aktivují expresi peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)-2, čímž posouvají rovnováhu mezi adipogenezí a osteogenezí ve prospěch prvé [3]. Obrazně řečeno, glukokortikoidy způsobí „obezitu kostí“ [4]. Perzistující zrychlená apoptóza osteocytů je příčinou poruchy architektury kosti, disrupce funkce mechanosenzorů a ztráty pevnosti kosti [5]. Význam ischemie kosti indukované glukokortikoidy není jasný.

Glukokortikoidy negativně ovlivní metabolismus kalcia i na systémové úrovni. Inhibují vstřebávání kalcia ve střevě a redukovat reabsorpci iontu v ledvinových kanálcích. Důsledkem je hypokalcemie a sekundární hyperparatyreóza, která resorpci kosti dále akceleruje. Bez významu není ani osteoresorpční vliv cytokinů produkováných chronickým zánětem, pro který je pacient léčen. Ztráta kostní hmoty indukovaná glukokortikoidy je časná, s maximem kolem 6. měsíce (3–5 %). V následujících měsí-

cích a letech léčby je již ztráta kostní hmoty pomalejší (zhruba 1 % za rok). Mechanismy vzniku GIO jsou podrobně rozebírány v práci japonských autorů [6].

Glukokortikoidy urychlují především ztrátu kosti trabekulární. K časným atraumatickým frakturám (zvláště obratlových těl) dochází u 30–50 % pacientů. Nejčastěji jsou postiženy postmenopauzální ženy a starší muži. Riziko GIO do značné míry závisí na denní dávce (2,5 mg denně zvýší riziko 3krát, dávka 7,5 mg 5krát a dávka 10 mg podávána déle než 3 měsíce 17krát). Význam v predikci rizika osteoporózy má denní i kumulativní dávka. Riziko fraktur do 10 let od začátku léčby glukokortikoidy lze odhadnout pomocí programu fracture on GIO score (FGS). V predikci rizika fraktur se v tomto programu uplatní také preexistující fraktury a riziko pádů. FRAX naproti tomu nebere v úvahu prevalentní frakturu ani dávku glukokortikoidu, ale pouze léčbu jako takovou.

Závažnou komplikací léčby glukokortikoidy je aseptická nekróza hlavičky femuru, která je avaskulární a pravděpodobně není důsledkem přímého efektu glukokortikoidu na kostní buňky.

GIO je reverzibilní a riziko fraktur lze snížit podáváním co možná nejnižších dávek glukokortikoidů a podle možnosti po dobu co nejkratší. Dávky lze částečně snížit kombinací s jiným méně rizikovým imunosupresivem nebo s biologickou léčbou (inhibitor TNF- α). Při dávce 7,5 mg a vyšší je třeba pacienta substituovat cholekalCIFerolem v dávkách 800–1200 j/den tak, aby se hladina 25(OH) vitaminu D [25(OH)D] trvale pohybovala v hodnotách nad 50 nmol/l. Kalcium podáváme v dávce 1000–1200 mg denně. Při zvláště vysokém riziku vzniku osteoporózy a předpokladu dlouhodobé léčby glukokortikoidy lze preventivně aplikovat bisfosfonáty. Podávání risedronatu u pacientů léčených prednizonem v dávce 5 mg a více zvýšilo kostní densitu až o 4,3 %. U všech nemocných platí

zákaz kouření a pití alkoholu a monitorování hodnot DXA a kostních markerů po celou dobu léčby. Bohužel, jak ukazují statistiky, u mužů léčených glukokortikoidy, je kostní densita měřena zhruba jen u 50 % případů a manifestní GIO léčena u méně než 1/3 nemocných.

Léčba GIO

Základním lékem v léčbě GIO je kostní anabolikum teriparatid (PTH 1-34), který inhibuje apoptózu osteoblastů, akceleruje novotvorbu axiálního i periferního skeletu a zvýší jeho pevnost [7]. Intermitentní podávání PTH u osteoporotických myší aktualizuje signalizaci Wnt a prodlouží životnost osteoblastů [8]. Kromě snížení rizika fraktur má PTH také analgetický účinek.

Snížení rizika vertebrálních fraktur u GIO lze docílit také aplikací alendronatu nebo zoledronatu. Pozitivní odpověď byla pozorována i u dalších bisfosfonátů (risedronat, ibandronat), která však zatím nejsou uvedena v doporučeních pro léčbu GIO platných v ČR [9].

Na bisfosfonáty dobře odpovídá i glukokortikoidy indukovaná osteonekróza [5]. Moderním postupem budoucnosti je aplikace monoklonální protilátky proti RANKL (denosumab) [6]. Teoreticky další variantou léčby GIO je stroncium ranelát, který zvýší novotvorbu kosti a příznivě ovlivní její architekturu. Relevantní studie však zatím chybí. Příslibem do budoucnosti jsou látky modulující signalizaci Wingless proteinů (cathepsin K) nebo monoklonální protilátka proti sklerostinu. Základní součástí každého léčebného schématu u GIO je suplementace kalcia a vitaminu D. Zvláště α -calcidol má pozitivní vliv na kvalitu kosti a její mechanické vlastnosti (podporuje tvorbu zkřížených můstků kolagenu) [10]. Hyperkatabolismus kosti mohou teoreticky snížit také beta-blokátory [11]. V poslední době je diskutován vana-dát, který blokuje apoptózu osteoblastů i osteocytů [12]. Klinicky zkoušen nebyl.

Ostatní imunosupresiva (inhibitory kalcineurinu)

Cyklosporin A snižuje kostní densitu (pravděpodobně vlivem zvýšených hladin homocysteinu). Jak dokládá experimentální studie, inhibitory kalcineurinu blokují funkci receptoru vitamínu D a zvyšují ztráty kalcia močí. Riziko vertebrálních fraktur u pacientů léčených cyklosporinem závisí na výchozí hodnotě kostní denzity a době trvání léčby, přičemž (podobně jako u glukokortikoidů) nejrychlejší ztráta kostní hmoty byla pozorována na začátku léčby. Citlivější na inhibitory kalcineurinu je kost u mužů, kteří mají nižší jaterní clearance cyklosporinu [13]. Více ohrožení jsou také kardiaci a staří lidé. Riziko vertebrálních i non-vertebrálních fraktur při léčbě cyklosporinem stoupá až o 70 %. Negativní vliv na skelet mají také antivirové látky, které aktivují osteoklastogenezi a poškozují funkci osteoblastů.

Léčba osteoporózy indukované imunosupresivou spočívá v podávání bisfosfonátů (alendronat, zoledronat). Při léčbě cyklosporinem je teoreticky indikována suplementace kyseliny listové, která snižuje hladinu homocysteinu v krvi [14]. Efektivitu léčby bude třeba ověřit.

Hormony štítné žlázy

Tyreoidální hormony mají na kost duální efekt. Ve fyziologických koncentracích u dětí stimulují osteoblastickou aktivitu a mají klíčový význam pro vývoj vrcholu kostní hmoty. V dospělosti podporují mineralizaci kosti a pozitivně modulují její kvalitu a pevnost. Koncentrace tyroxinu u postmenopauzálních žen pozitivně koreluje s počtem progenitorových kostních buněk [15]. V patologicky vysokých koncentracích se tyreoidální hormony stávají negativním modulátorem kostního metabolismu a spolu s recípročně nízkou hladinou TSH (viz níže) kost poškozují. Aktivují IL-6 a zrychlují metabolický obrát kosti [16]. Hypertyreóza hodnotu kostní denzity snižuje a riziko fraktur zvyšuje zvláště u estrogen-deficitních žen [17], ale v menší míře i u mužů.

Riziko fraktur stoupá s dávkou tyreoidálních hormonů. Střední až vysoká dávka L-tyroxinu ($> 0,093$ mg/den) zvýší riziko vertebrálních i non-vertebrálních fraktur na 3,45, zatímco dávka $< 0,044$ mg jen na 2,62. Se zvýšením rizika fraktur je třeba počítat u kuřáků a konzumentů alkoholu a nemocných postižených vnitřními, zvláště zánětlivými chorobami. Léčba osteoporózy indukované tyreoidálními hormony je antiresorpční.

Farmaka indukující hypoestrinismus

Inhibitory aromatázy jsou látky nesteroidní (anastrozol a letrozol) nebo struktury steroidní (exemestan). Indukují hypoestrinismus, proto jsou využívány v léčbě karcinomu prsu (časná stadia i metastázy). Zhruba u 22 % žen je tato léčba komplikována osteoporózou, u 60 % osteopenií, přičemž stupeň postižení skeletu závisí na hladinách 25 (OH) D [18]. Riziko fraktur je u léčených pacientů vyšší o 40 %, a to nezávisle na výchozí hodnotě kostní denzity. Prevence a léčba osteopenie spočívá včasné suplementaci vitamínem D. Aktivovanou osteoresorpci by bylo možno teoreticky tlumit podáváním bisfosfonátu nebo denosumabu. Tato léčba však není jako prevence osteoporózy v ČR povolena.

Hypoestrinismus je také důsledkem protražované léčby **agonisty GnRH**. Používají se v léčbě endometriózy a karcinomu prsu u žen v premenopauze. U pacientů ohrožených dalšími riziky snižují kostní densitu až o 6 % ročně. Po vysazení agonisty GnRH se u žen stav kostní hmoty většinou postupně normalizuje.

Sekreci gonadotropinu tlumí také medroxyprogesteron acetát (používaný u endometriózy nebo jako kontraceptivum) a vede tak k hypoestrinismu. I v tomto případě je osteoporóza stavem reverzibilním.

Antiandrogenní látky

Agonisté GnRH se využívají také v léčbě karcinomu prostaty. Nepříznivý vliv

nízkých hladin androgenů na kost je zesilován redukcí objemu svalové hmoty a síly. Incidence fraktur byla vyšší u nemocných s karcinomem prostaty léčených androgen-deprivačními léky než u nemocných neléčených (40 vs 32 případů na 1000 osob ročně). Prediktivní význam pro vznik fraktur má výchozí hodnota kostní denzity [19]. V prevenci i léčbě osteoporózy u pacientů léčených agonisty GnRH byly s úspěchem zkoušeny denosumab, raloxifen (nebo tormifen). Riziko vzniku osteoporózy nenese nesteroidní antiandrogen bicalutamid.

Antidiabetika

Diabetes mellitus 1. typu snižuje hodnoty kostní denzity, zatímco diabetes 2. typu bývá asociován s její zvýšenou hodnotou. Nicméně v obou případech dochází v důsledku ukládání produktů glykosylace v kolagenu k poškození kvality kosti. V prvním případě se negativně uplatní i nízká hladina IGF-1. Tyto mechanismy jsou amplifikovány negativní kalciovou bilancí související s hyperkalcemií, poškozením ledvin mikroangiopatií a zánětem [20].

Perorální antidiabetika mohou mít na kost účinek pozitivní nebo negativní. **Metformin** simuluje osteoblasty, zvyšuje produkci osteoprotegerinu a redukuje aktivitu RANKL. Výsledkem je převaha novotvorby nad resorpcí kosti. Kvalitu kosti metformin zlepšuje také útlumem ukládání glykosylačních produktů v kolagenu. Naopak **tiazolidindiony** novotvorbu kosti snižují a aktivují mezenchym kostní dřene ve smyslu adipogeneze. Osteogenezi naopak tlumí [20]. Dlouhodobá léčba pioglitazonem nebo rosiglitazonem proto zrychluje ztrátu kostní hmoty. Riziko fraktur v 1. roce léčby zvyšuje až 4krát [21]. Ohroženy jsou především ženy po menopauze, ale i starší muži [20]. Prevence poškození skeletu tiazolidindiony spočívá v důsledném monitorování parametrů kostního metabolismu a v úpravě životního stylu (zátěžové cviky, zákaz kouření a konzumace alkoholu) a v suplementaci kal-

cia a vitamínu D (nejlépe aktivními metabolity). Cílem výzkumu je syntéza selektivního modulátoru PPAR γ , který by zvyšoval citlivost tkání na inzulín, aniž by poškodil skelet. Léčba manifestní osteoporózy indukované tiazolidindiony spočívá ve včasné aplikaci antiosteoporotik.

Psychotropní látky

Kostní metabolismus je třeba monitorovat i při léčbě selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (Prozac, Paxil, Celexa, Luvor, Zoloft). Vysoká koncentrace serotoninu v oběhu navozená SSRI tlumí aktivitu osteoblastů a novotvorbu kosti [21] a negativně moduluje její mechanické vlastnosti [22,23]. Bylo zjištěno, že kostní denzita u pacientů léčených SSRI klesá o 0,82 %/rok, zatímco u skupiny kontrolní pouze o 0,47 %/rok [24]. Mezi hladinou serotoninu a kostní denzitou a počtem trabekul byl nalezen inverzní vztah. Riziko non-vertebrálních fraktur u postmenopauzálních žen léčených SSRI bylo až dvojnásobné [25]. Tricyklická antidepresiva mají na skelet účinek zanedbatelný [24].

Antiepileptika

Jde o širokou skupinu látek, z nichž některé mohou indukovat ztrátu kostní hmoty. Nejčastěji užívanými antiepileptiky, která vedou ke snížení hodnoty kostní denzity, jsou benzydiazepiny a enzymatické modulátory indukce cP450 (fenytoin, priomidon, fenobarbital, karbamazepin). Příčinou negativního efektu těchto farmak na skelet je přímý útlum novotvorby kosti (inhibice diferenciacie osteoblastů), ale především stimulační exprese CYP24 v játrech s následným zrychlením metabolismu vitamínu D na neaktivní 24-karboxylovaný metabolit. Pacient je tak ohrožen hypovitaminózou D, hypokalémií a hyperparatyreózou. Nezávisle na homeostáze vitamínu D snižují mineralizaci kosti gabapentin, lanotrigin a levetiracetam.

Řada antiepileptik tlumí produkci testosteronu v Leydigových buňkách a stimuluje syntézu SHBG (sexuální hormony vázající globulin), čímž snižují hladinu biologicky dostupných androgenů.

Relativní riziko fraktur u nemocných léčených antiepileptiky se pohybuje mezi 1,1 a 1,8. U starších žen po 5 letech léčby stoupá riziko fraktury kyčle o 29 % [26]. Osteoporotickými frakturami jsou však ohroženi i mladší eugonadální muži, a to i v případě normálních hladin 25(OH) D [27]. Hodnota kostní denzity negativně koreluje s délkou léčby antiepileptiky.

Léky používané v kardiologii, pneumologii a gastroenterologii

Warfarin snižuje kvalitu kosti tím, že interferuje s γ -karboxylací, čímž snižuje koncentraci zralého osteokalcinu v kostní matrix. Riziko fraktur tak zvyšuje. **Heparin** potlačuje funkci osteoblastů a produkci osteoprotegerinu a aktivuje kostní resorpci. Incidence fraktur u heparinizovaných žen je až 15 %. **Klíčková diuretika** zrychlují ztrátu kostní hmoty útlumem reabsorpce kalcia v ledvině a indukci hyperparatyreózy. Při dlouhodobé léčbě kličkovými diuretiky je riziko non-vertebrálních fraktur vysoké zvláště u postmenopauzálních žen a u starších mužů.

Z hlediska fraktur kyčle/femoru nesou riziko fraktur vysoké dávky **beta₂-agonistů**, včetně jejich inhalační formy. Beta₂-agonisté stimulují kostní resorpci aktivací exprese IL-6 [28]. Bez významu není ani osteoresorpční vliv onemocnění, pro které je farmakum podáváno (asthma bronchiale, zánět). Funkci osteoblastů beta₂-agonisté tlumí.

Určitým rizikem z hlediska kostního zdraví jsou **inhibitory protonové pumpy**. Tyto široce užívané látky inhibují H⁺/ATPázu i v membráně osteoklastů. In vivo vlivem zvýšeného pH snižují rozpustnost solí kalcia, absorpci iontu ve střevě a jeho vychytávání v kosti. V důsledku hyperparatyreózy je kostní resorpce významně aktivována [29]. Hodnota kostní den-

zity v páteři a femoru klesá v závislosti na dávce farmaka a trvání léčby. Po 7 letech podávání inhibitorů protonové pumpy riziko vertebrálních i non-vertebrálních fraktur významně stoupá [30]. Po vysazení léku se kostní parametry postupně normalizují. **Blokátory H₂-receptorů** kostní metabolismus neovlivní.

Závěrečné poznámky

Řada léků používaných v interní medicíně nese riziko druhotné osteoporózy. Pravidelné monitorování kostního metabolismu je jednou z podmínek léčby nejen glukokortikoidy, ale i supresivními dávkami tyreoidálních hormonů, antiandrogeny, tiazolidindiony, anti-koagulačními léky, kličkovými diuretiky a některými psychotropními látkami. Mimořádnou pozornost je třeba věnovat zvláště nemocným, kteří jsou ohroženi frakturami i z jiných důvodů (hypoestrinismus, kuřáctví, vysoký věk, nízká kostní denzita, nízký body mass index, fraktury v anamnéze, genetická dispozice). U těchto nemocných doporučujeme měření kostní denzity (DXA) každých 12–18 měsíců a pravidelné sledování hladiny kostních markerů a 25(OH) D. Denní substituce kalcia (1200 mg denně) a vitamínu D (800–1200 j cholekalciferolu) může zabránit vzniku fraktur u disponovaných jedinců léčených zmíněnými medikamenty. Antiosteoporotická léčba je u těchto pacientů indikována již ve fázi osteopenie.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00023761 (Endokrinologický ústav Praha).

Literatura

1. Migliaccio S, Brama M, Formai R et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an osteoblastic disease. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: (3 Suppl.): 5–10.
2. Wasilewska A, Rybi-Szuminska A, Zoch-Zwier W. Serum RANKL, osteoprotegerin (OPG), and RANKL/OPG ratio in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2067–2075.
3. McCarthy TL, Chang WZ, Liu Y et al. Runx2 integrates estrogen activity in osteoblasts. *J Biol Chem* 2003; 278: 43121–43129.

4. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 35–43.
5. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 2012; 41: 183–190.
6. Kaneko K, Kawai S. Mechanisms and therapeutics of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2011; 34: 138–148.
7. Lau AN, Adachi JD. Role of teriparatide in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 497–503.
8. Weinstein RS, Jilka RL, Almeida M et al. Intermitent parathyroid hormone administration counteracts the adverse effects of glucocorticoids on osteoblast and osteocyte viability, bone formation, and strength in mice. *Endocrinology* 2010; 151: 2641–2649.
9. Štěpán J. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza. *Vnitř Lék* 2009; 55: 448–454.
10. Saito M, Marumo K, Ushiku C et al. Effects of alfacalcidol on mechanical properties and collagen cross-links of the femoral diaphysis in glucocorticoid-treated rats. *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 314–324.
11. Ma Y, Nyman JS, Tao H et al. β 2-adrenergic receptor signaling in osteoblasts contributes to the catabolic effect of glucocorticoids on bone. *Endocrinology* 2011; 152: 1412–1422.
12. Conradie MM, de Wet H, Kotze DD et al. Vynadate prevents glucocorticoid-induced apoptosis of osteoblasts in vitro and osteocytes in vivo. *J Endocrinol* 2007; 195: 229–240.
13. Jäger W, Xu H, Wlcek K et al. Gender- and dose-related effects of cyclosporin A on hepatic and bone metabolism. *Bone* 2012; 50: 140–148.
14. Mohammedi A, Omrani L, Omrani LR et al. Protective effect of folic acid on cyclosporine-induced bone loss in rats. *Transpl Int* 2012; 25: 127–133.
15. Pirro M, Manfredini MR, Scarponi AM et al. Association between thyroid hormone levels, the number of circulating osteoprogenitor cells, and bone mineral density in euthyroid postmenopausal women. *Metabolism* 2012; 61: 569–576.
16. Mysliwiec J, Adamczyk M, Nikolajuk A et al. Interleukin-6 and its considerable role in the pathogenesis of thyrotoxicosis-related disturbances of bone turnover in postmenopausal women. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 299–302.
17. Gogakos AI, Duncan Bassett JH, Williams GR. Thyroid and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 129–136.
18. Servitja S, Nogués X, Pietro-Alhambra D et al. Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Breast* 2012; 21: 95–101.
19. Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR et al. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. *Bone* 2008; 43: 856–860.
20. Montagnani A, Gonnelli S, Alessandri M et al. Osteoporosis and risk of fracture in patients with diabetes: an update. *Aging Clin Exp Res* 2011; 23: 84–90.
21. Sardone LD, Renlund R, Willett TL et al. Effect of rosiglitazone on bone quality in a rat model of insulin resistance and osteoporosis. *Diabetes* 2011; 60: 3271–3278.
22. Yadav VK, Ducey P. Lrp5 and bone formation: A serotonin-dependent pathway. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1192: 103–109.
23. Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE et al. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem* 2001; 276: 28961–28968.
24. Diem SJ, Bieckwell TL, Stone KL et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1240–1245.
25. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188–194.
26. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051–2057.
27. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D et al. Anti-epileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781–786.
28. Kondo A, Togari A. In vivo stimulation of sympathetic nervous system modulates osteoblastic activity in mouse calvaria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E661–667.
29. Pytlík M, Cegieta U, Norwińska B et al. Bone remodeling after administration of proton pump (H⁺/K⁺-ATPase) inhibitors and alendronate in ovariectomized rats. *Acta Pol Pharm* 2012; 69: 113–120.
30. Lau YT, Ahmed NN. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 67–79.

Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.
www.endo.cz
e-mail: izofkova@endo.cz

Doručeno do redakce: 26. 8. 2012
Přijato po recenzi: 29. 11. 2012

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvky:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Vrablík M.

Farmakoterapie dyslipidemie. Průvodce ošetřujícího lékaře.

Praha: Maxdorf 2012. Počet stran 96. ISBN 978-80-7345-299-5