

Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy

S. SKÁCELOVÁ

Revmatologický ústav, Praha

SOUHRN

Skácelová, S.: **Osteoporóza indukovaná glukokortikoidy**

Nadbytek glukokortikoidů (GK) v organismu, ať už endogenního (Cushingův syndrom) nebo exogenního iatrogenního původu nepříznivě ovlivňuje kvalitativní i kvantitativní vlastnosti kostní tkáně a způsobuje její zvýšenou fragilitu. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIOP) patří mezi nejčastější komplikace systémové kortikoterapie. Uživatelé glukokortikoidů mají nižší hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) než jsou očekávané pro daný věk a pohlaví. Pokles BMD koreluje s kumulativní dávkou kortikoidu. Predilekčně je postižena trámčitá kost obratlových těl. Kortikodependentní nemocní mají vyšší riziko fraktur jakékoliv lokalizace, zejména však vertebrálních kompresí. Míra rizika roste s denní dávkou glukokortikoidu. Současná nebo předchozí kortikoidní terapie je prediktorem rizika fraktur nezávisle na hodnotách BMD. Glukokortikoidy v suprafyziologických dávkách negativně působí na metabolismus kostní tkáně na mnoha úrovních. Přímě ovlivňují buňky účastníce se kostního remodelačního cyklu a způsobují nevyváženost mezi osteoresorpcí a osteoformací. Vedoucím patogenetickým mechanismem je setrvalý pokles kostní novotvorby. Výjimkou je období bezprostředně po nasazení glukokortikoidů, charakteristické akcelerovanou osteoresorpcí. Glukokortikoidy inhibují diferenciaci nových osteoblastů, snižují syntézu složek organické kostní matrix zralými osteoblasty, podněcují apoptózu osteoblastů a osteocytů. Na subcelulární úrovni významně interferují s Wnt/ β -cateninovou signální dráhou. Prostřednictvím osteoblastického působku RANKL (ligand pro receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B) podporují diferenciaci a maturaci osteoklastů. Nezanedbatelný je i vliv na regulační systém růstových faktorů kostního mikroprostředí (IGF I, II, IGFBP). Užívání GK je spojeno s negativní kalciovou bilancí, hypogonadizmem a svalovou atrofií. Otázkou stále zůstává role parathormonu v kortikoidy navozené kostní ztrátě. Z epidemiologických a patofyziologických zákonitostí GIOP vyplývají i principy její prevence a terapie.

Klíčová slova: glukokortikoidy, glukokortikoidy indukovaná osteoporóza

SUMMARY

Skácelová, S.: **Glucocorticoid-induced osteoporosis**

Glucocorticoid excess in the organism, either of endogenous (Cushing's syndrome) or exogenous iatrogenic origin, has an adverse impact on both qualitative and quantitative properties of bone tissue, leading to its increased fragility. Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is one of the most common complications of systemic corticotherapy. In glucocorticoid users, the age- and sex-adjusted bone mineral density (BMD) values are lower than expected. Lower BMD correlates with the cumulative dose of corticoids. There is a predilection for the involvement of trabecular bone of the vertebral body. Corticoid-dependent patients have higher risk of fractures of any localization, in particular vertebral compression fractures. The risk increases with the daily doses of glucocorticoids. Current or previous corticoid therapy is a predictor of fracture risk, independent of BMD values. Supraphysiological doses of glucocorticoids have a negative impact on bone tissue metabolism at many levels. They directly influence cells participating in the bone remodelling cycle and cause imbalance between bone resorption and formation. The main pathogenic mechanism is a steady decrease in new bone formation. The exception is the period immediately after glucocorticoid therapy is started, characterized by accelerated bone resorption. Glucocorticoids inhibit the differentiation of new osteoblasts, decrease the synthesis of organic bone matrix components by mature osteoblasts and stimulate osteoblast and osteocyte apoptosis. At the subcellular level, they significantly interfere with the Wnt/ β -catenin signalling pathway. Through RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), they promote osteoclast differentiation and maturation. Also important is their impact on the regulatory system of bone microenvironment growth factors (IGF I, II, IGFBP). The use of glucocorticoids is related to negative calcium balance, hypogonadism and muscular atrophy. The role of parathormone in corticoid-induced bone loss is yet to be elucidated. The epidemiological and pathophysiological patterns of GIOP also influence the principles of its prevention and therapy.

Keywords: glucocorticoids, glucocorticoid-induced osteoporosis

Osteologický bulletin 2008; 13(2):40–48

Adresa: MUDr. Simona Skácelová, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: skac@revma.cz

Došlo do redakce: 21. 3. 2008

Přijato k tisku: 16. 5. 2008

Úvod

Nadbytek glukokortikoidů v organismu negativně ovlivňuje kvalitativní i kvantitativní vlastnosti kostní tkáně a způsobuje její zvýšenou fragilitu. Kostní ztráta indukovaná glukokortikoidy má své specifické atributy epidemiologické i patofyziologické, kterými se odlišuje od osteoporózy z jiných

příčin. Nadbytek steroidů v organismu může být endogenního původu (Cushingův syndrom). Většinou je však navozen iatrogenně – kortikoidní terapií. Glukokortikoidy patří mezi nejčastěji předepisovaná léčiva pro své ojedinělé imunosupresivní a protizánětlivé účinky. Podle údajů získaných z britské databáze primární péče (General Practice

Research Database) užívá glukokortikoidy perorálně 0,9 % dospělých osob. Ve vyšších věkových kategoriích se počet uživatelů zvyšuje. Ve věkové kategorii 70–79 let užívalo glukokortikoidy 2,5 % osob [1]. Indikační spektrum je široké, nejčastěji jsou podávány v indikacích pneumologických (astma bronchiale, chronická obstrukční plicní nemoc), dermatologických a revmatologických. Kostní ztráta, která provází tato onemocnění, je komplexní. Na úbytku kostní hmoty se totiž podílí nejen glukokortikoidy samotné, ale také vlivy dané primárním onemocněním, pro které jsou kortikoidy podávány (např. proresorpční prozánětlivé cytokiny, imobilita). Do hry navíc vstupují další významné faktory – především věk, u žen pak menopauzální statut, genetické predispozice a životní styl (fyzická aktivita, kouření, příjem alkoholu) každého jedince.

Tento článek si klade za cíl shrnout současné poznatky o epidemiologii, patofyziologii a léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Vztah mezi užíváním glukokortikoidů a densitou kostního minerálu (BMD)

Z meta-analýzy, kterou provedl v roce 2002 van Staa se spolupracovníky [2] vyplývá, že uživatelé glukokortikoidů mají nižší hodnoty BMD než jsou očekávané pro daný věk a pohlaví. V oblasti bederní páteře dosahovala densita kostního minerálu 89,4 %, v oblasti proximálního femoru 88,8 % a v oblasti distálního radia 88,3 % očekávané hodnoty. Mezi kumulativní dávkou glukokortikoidu a poklesem BMD v oblasti bederní páteře a proximálního femoru byla nalezena silná korelace. Mezi denní dávkou kortikoidu a poklesem BMD nebyl prokázán statisticky významný vztah v žádné z měřených lokalizací [2]. K úbytku kostní density dochází záhy – již po dvou měsících od zavedení steroidní terapie, a to zejména v trámčité kosti obratlových těl bederní páteře [3]. Tento pokles je nejrychlejší v prvních šesti měsících léčby, poté dochází k jeho zpomalování. Po vysazení kortikoidů je kostní ztráta do určité míry reverzibilní [4]. Histomorfometrické analýzy ukazují, že glukokortikoidy způsobují ztenčování trabekul, méně již jejich perforaci. Pokud však dojde k příliš velkému zhoršení mikroarchitektury spojené s porušením kontinuity trámců, pak jsou možnosti zno-uvobnovy omezené. Výraznější poškození trámčité sítě je spojováno s vyššími kumulativními dávkami glukokortikoidů [5,6,7]. Rovněž kortikální kost je negativně ovlivněna užíváním kortikoidů, zejména dlouhodobou steroidní léčbou. Vede a spol. histomorfometricky vyšetřil bioptické vzorky kortikální kosti pocházející z hřebene kosti kyčelní u 14 nemocných dlouhodobě léčených kortikoidy z různých indikací. Prokázal zvýšenou porozitu a zvýšení počtu Haverských kanálků u uživatelů kortikoidů ve srovnání s kontrolní skupinou [8].

Vztah mezi užíváním glukokortikoidů a rizikem fraktur

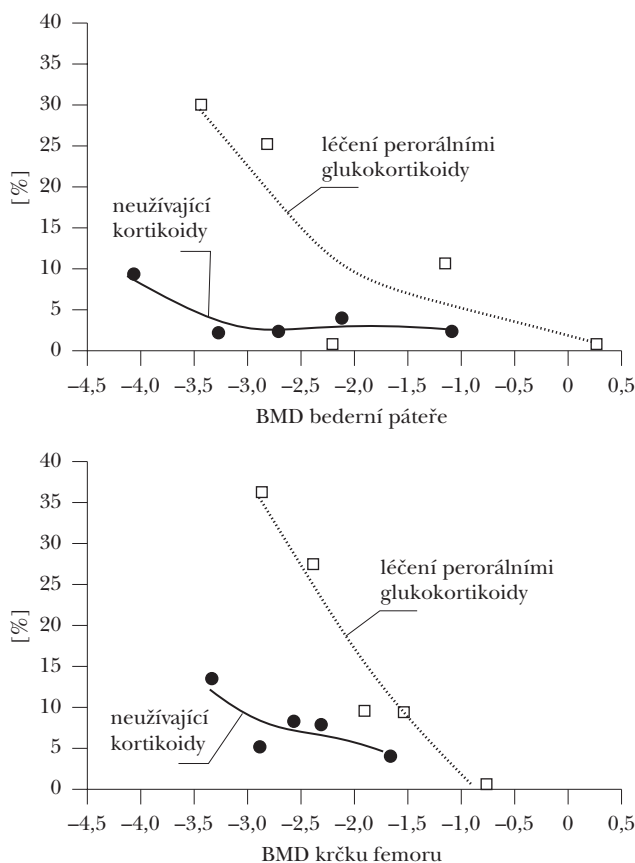
V roce 2000 publikoval van Staa et al. [9] výsledky zatím nejrozsáhlejší studie zabývající se rizikem fraktur u uživatelů glukokortikoidů. Šlo o retrospektivní kohortovou studii, která využívala data z britské databáze primární péče (General practice Research Database). Celkem byly získány údaje od 244 235 nemocných starších 18 let, léčených kor-

tikoidy, a stejného počtu nemocných v kontrolní skupině. Průměrný věk v léčené skupině byl 57,1 let, v kontrolní skupině pak 56,9 let. V obou skupinách tvořily mírnou převahu ženy (58,6 % žen). Relativní riziko vertebrální fraktury při perorální kortikoidní terapii bylo stanoveno na 2,60, nonvertebrální fraktury 1,33, fraktury kyčle 1,61 a fraktury předloktí 1,09. Relativní riziko se zvyšovalo s rostoucí denní dávkou glukokortikoidu, tak např. při denní dávce 2,5 mg prednisolonu činilo relativní riziko fraktury kyčle 0,99 v porovnání s kontrolní skupinou, při denní dávce 2,5–7,5 mg prednisolonu vzrostlo na 1,77 a při dávkách vyšších než 7,5 mg bylo relativní riziko vypočítáno na 2,27. Po vysazení glukokortikoidu se zvýšené riziko fraktur velmi rychle snižovalo a během jednoho roku od přerušení steroidní terapie pokleslo na úroveň rizika fraktur v kontrolní skupině [9]. Následná meta-analýza 89 studií potvrdila silnou pozitivní korelaci mezi denní dávkou steroidu a rizikem fraktur, avšak poněkud slabší korelaci mezi kumulativní dávkou a rizikem fraktur. Riziko fraktur stoupalo již velmi záhy po zavedení kortikoterapie (během 3–6 měsíců) [10]. Rovněž Steinbuch a spol. prokázali výraznou závislost rizika fraktur na denní dávce glukokortikoidu a na době trvání steroidní terapie.

Obr. 1

Incidence vertebrálních fraktur v závislosti na BMD bederní páteře a krčku femoru u nemocných léčených perorálními glukokortikoidy a v kontrolní skupině osob neužívajících kortikoidy.

Převzato z: van Staa et al. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(11):3224–3229.



U nemocných léčených kortikoidy déle než 90 dní zjistil 5násobně vyšší riziko fraktury kyčle a 5,9násobné riziko fraktury obratle. V případě denní dávky vyšší než 10 mg prednisolonu a zároveň léčbě delší než 90 dní pak bylo riziko fraktury kyčle 7násobně zvýšeno a riziko fraktury obratle bylo dokonce 17krát vyšší než ve skupině kontrolních osob odpovídajícího věku a pohlaví [11]. Kortikoidy postihují především trabekulární kost obratlových těl. Pouze 30 % obratlových kompresí je však symptomatických. Se zvýšenou mortalitou a morbiditou jsou však spojeny komprese symptomatické (klinické) i asymptomatické (radiologické). Angeli a spol. vyšetřili více než 550 postmenopauzálních žen průměrného stáří 65 let na dlouhodobé kortikoidní terapii z různých indikací. Prevalence asymptomatických vertebrálních fraktur v této skupině byla 37,0 %, přičemž 14 % nemocných mělo více než jednu morfometrickou obratlovou zlomeninu. Fraktury nejčastěji postihovaly tělo 7. a 11. hrudního obratle. Nalezená prevalence morfometrických kompresí významně převyšuje hodnoty známé z epidemiologických studií u zdravých žen [12]. Incidence vertebrálních fraktur u osteoporózy indukované glukokortikoidy je při stejné hodnotě BMD vyšší než u postmenopauzální osteoporózy. Zvýšené riziko fraktur bylo pozorováno u uživatelů glukokortikoidů bez ohledu na to, zda u nich byla denzitometricky diagnostikována osteoporóza [13] (obr. 1).

Kanis se svými spolupracovníky zpracoval data 43 500 mužů a žen ze sedmi prospektivních kohort. Zjistil, že užívání kortikoidů je spojeno se signifikantně vyšším rizikem jakékoliv fraktury, včetně fraktury kyčle, a to i po adjustaci na BMD. Současná nebo předchozí kortikoidní terapie se ukázala být významným prediktorem rizika fraktur, nezávisle na BMD, pohlaví nebo předchozí zlomenině [14].

Glukokortikoidy a kostní remodelace

Kostní tkáň dospělého člověka podléhá neustálé přestavbě (kostní remodelaci) tak, aby její složení a struktura byly v souladu s aktuálními potřebami organismu, ale i s nároky, které jsou na kost kladeny. Glukokortikoidy exogenního původu podávané v suprafyziologických dávkách zasahují do kostního remodelačního cyklu a způsobují nevyváženost mezi kostní novotvorbou a resorpcí. Kortikoidy ovlivňují všechny tři typy kostních buněk – osteoblasty, osteoklasty i osteocyty (viz *tabulka 1*) [15].

Po zavedení steroidní terapie dochází k výrazné, ale pouze přechodné akceleraci osteoresorpce. Za hlavní patogene-

tický mechanismus glukokortikoidy indukované kostní ztráty je považován pokles osteoformace, daný postupným úbytkem funkčních osteoblastů.

Vliv glukokortikoidů na diferenciaci osteoblastů

Osteoblasty se diferencují z mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeni. Mezenchymální kmenové buňky jsou prekurzorem nejen pro osteoblasty, ale také pro adipocyty, myocyty a chondrocyty. O tom, kterým směrem se bude prekurzorová buňka diferencovat, rozhodují specifické transkripční faktory. Pro adipocyt je to transkripční faktor PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , receptor aktivovaný peroxizomovými proliferátory) z rodiny nukleárních receptorů, pro osteoblast je to transkripční faktor RUNX2 (runt-related transcription factor) [16]. Glukokortikoidy indukují expresi transkripčního faktoru PPAR γ a způsobují tak přesmyk diferenciaci multipotentní mezenchymální buňky ve prospěch adipocytární linie, tedy na úkor diferenciaci nových osteoblastů [17,18] (obr. 2).

Významnou roli v diferenciaci osteoblastů hraje Wnt/ β -cateninová signální dráha. Je jednou ze čtyř fylogeneticky velmi starých Wnt signálních cest, které hrají klíčovou roli v diferenciaci, proliferaci, apoptóze a funkci mnoha buněk. Wnt signalizace má význačnou úlohu pro fyziologický vývoj, růst a udržení homeostázy živých organismů, včetně člověka. Wnt proteiny jsou secernovány autokrinním nebo parakrinním mechanismem. Tato důležitá signální dráha podléhá složité regulaci. K aktivaci signální cesty dochází po vazbě Wnt ligandu na receptory buněčné membrány – frizzled protein a LRP5/6 (low density lipoprotein-receptor related protein). Po navázání dojde intracelulárně k inhibici enzymu GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β) a následnému vzestupu koncentrace β -catenin, který je translokován do buněčného jádra, kde asociuje s transkripčními faktory regulujícími genovou expresi, např. genu pro osteoprotegerin. Zvýšená aktivace této dráhy je zjednodušeně řečeno spojena s větším objemem kostní hmoty a naopak. Antagonistou pro Wnt je protein Dickkopf 1 (Dkk-1), který po navázání na transmembránový protein Kremen (Krm) způsobí internalizaci LRP5/6 receptoru, a učiní ho tak nedosažitelným pro Wnt signalizaci [19]. Glukokortikoidy podporují expresi Dkk-1 a inaktivují tak Wnt/ β -cateninovou signální dráhu [17]. Přidáním anti-Dkk-1 protilátek ke tkáňové kultuře lidských osteoblastů kultivovaných v prostředí s dexamethasonem došlo k částečné inhibici suprimujícího vlivu kortikoidu na transkripční aktivitu osteoblastů [20] (obr. 3).

Tabulka 1

Vliv exogenních glukokortikoidů na kostní buňky [podle: Canalis E. Mechanismus of glucocorticoid-induced osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology 2003;15:454-457]

Osteoblasty	Pokles diferenciaci mezenchymální prekurzorové buňky ve prospěch osteoblastové linie Porucha funkce maturovaných osteoblastů Zvýšená apoptóza zralých buněk
Osteocyty	Narušení mechanosenzorické funkce osteocytu Indukce apoptózy osteocytu
Osteoklasty	Zvýšená osteoklastogeneza v iniciální fázi s následným poklesem diferenciaci osteoklastů z nedostatku osteoblastických signálů

Vliv glukokortikoidů na funkci osteoblastů

Kortikoidy negativně ovlivňují také schopnost zralých osteoblastů syntetizovat kolagen typu I, hlavní komponentu extracelulární kostní matrix [21]. Zralé osteoblasty mají různý osud. Mohou zhynout apoptózou, mohou se proměnit v klidovou plochou buňku (lining cell) lemuující kostní povrchy či mohou být inkorporovány do kostní matrix a diferencovat se v osteocyty.

Vliv glukokortikoidů na osteocyty

Osteocyty jsou nejpočetnější a nejdéle žijící populací kostních buněk. Jsou umístěny v kostních lakunách a jejich cytoplasmatické výběžky, uložené v jemných, tekutinou vyplněných kanálcích, vytvářejí hustou síť podobnou pavučině. Celý systém funguje jako mechanosenzor [22]. Nadbytek glukokortikoidů indukuje programovanou buněčnou smrt – apoptózu osteoblastů a osteocytů. Úbytek osteoblastů vede k poklesu osteoformace. Apoptóza osteocytů navíc způsobuje poruchu mechanosenzorické funkce kosti a oslabuje její pevnost nezávisle na poklesu objemu kostní hmoty [23,24,25].

Vliv glukokortikoidů na osteoklasty

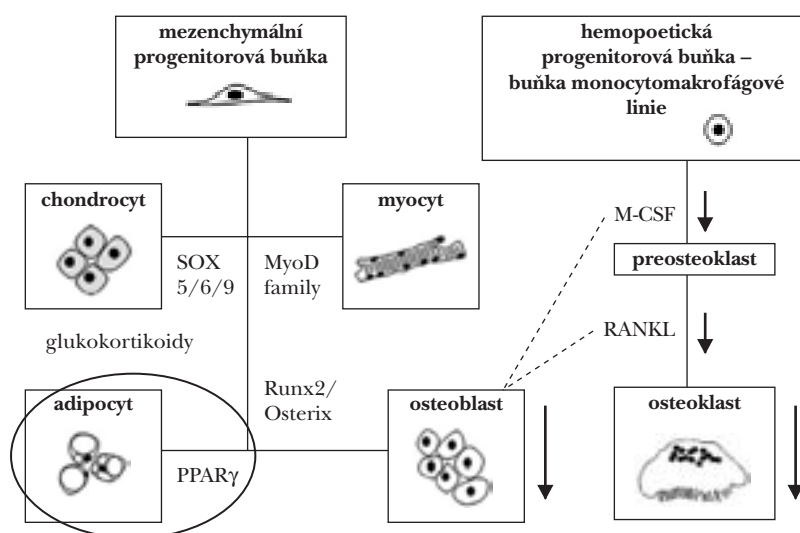
Osteoklasty jsou mnohobuněčné buňky pocházející z buněk monocytomakrofágové linie hemopoetické kostní dřeně a jsou tedy blíže spřízněny s buňkami zapojenými do imunitních dějů. Diferenciace osteoklastů je řízena mnoha faktory, často pocházejícími z osteoblastů. Nezvýznamnějším se t.č. zdá být systém RANKL/RANK/OPG. Osteoblasty exprimují RANKL (RANK ligand), který po navázání na svůj receptor v membráně prekursoru osteoklastu (RANK, receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B) indukuje jeho diferenciaci ve zralý osteoklast. Osteoprotegerin (OPG), rovněž produkovaný osteoblasty, je vazebným receptorem pro RANKL, který na principu kompetitivní inhibice blokuje vazbu RANKL/RANK, potažmo osteoresorpci [26]. Glukokortikoidy zvyšují expresi RANKL na povrchu osteoblastů a snižují produkci osteoprotegerinu osteoblasty. Tato nevyváženost poměru RANKL/OPG ve prospěch RANKL má za následek akcelеровanou osteoklastogenezi a osteoresorpci. Tento

mechanismus zvýšené osteoresorpcie je však charakteristický pouze pro iniciační fázi podávání glukokortikoidů. S délkou steroidní terapie dochází

k úbytku osteoblastů, tedy buněk schopných exprese RANKL. S poklesem počtu osteoblastů tak klesá počet signálů navozujících diferenciaci

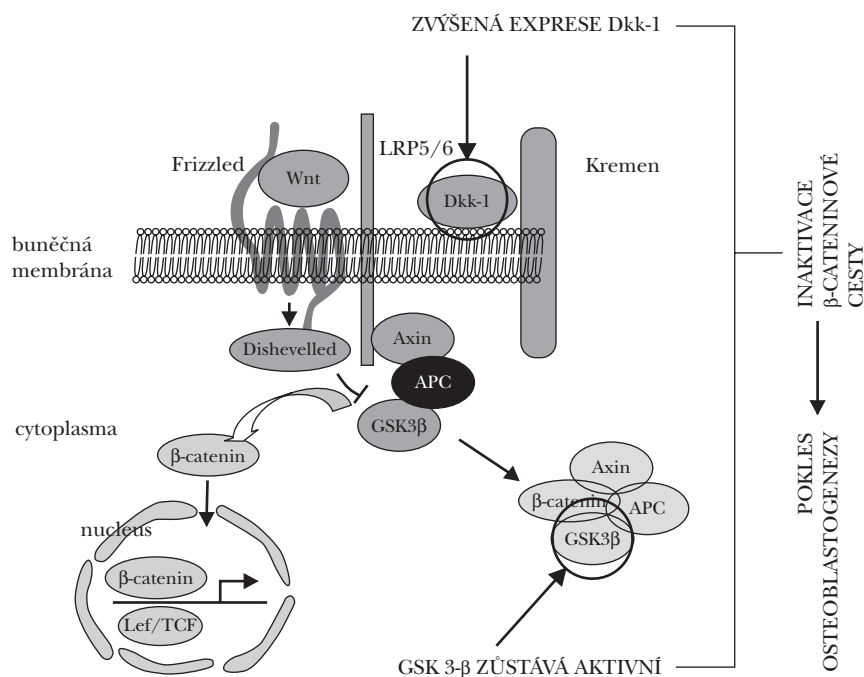
Obr. 2

Vliv glukokortikoidů na diferenciaci osteoblastů a osteoklastů
[podle: Valcourt, Moustakas. Eur J Trauma 2005;5:464–479, Akune et al. J Clin Invest 2004;113:846–855]



Obr. 3

Vliv glukokortikoidů na Wnt/ β -cateninovou signální dráhu
[podle: Johnson et al. J Bone Miner Res 2004;11:1749–1757]



LRP 5/6 (low density lipoprotein-receptor related protein)
GSK-3 β (glycogen-synthase kinase-3 β)
APC (adenomatous polyposis coli gene/protein)
Dkk-1 (Dickkopf-1)

nových osteoklastů a posléze klesá i počet osteoklastů [27,28] (obr. 4).

V pokusu in vitro na tkáňových kulturách lidských osteoblastů byla prokázána závislost míry poklesu exprese OPG a vzestupu RANKL na koncentraci kortikoidů [29].

V posledních letech však byly podány také důkazy o přímém působení kortikoidů na osteoklasty. Při pokusu na myších bylo prokázáno, že nadbytek glukokortikoidů prodlužuje dobu přežívání osteoklastů [30]. Při pokusu s lidskými osteoklasty však tento vliv na prodloužení délky života osteoklastu prokázán nebyl [29].

Vliv glukokortikoidů na růstové faktory kostního mikroprostředí

Glukokortikoidy ovlivňují buňky účastnící se kostní remodelace také nepřímo, prostřednictvím nejrůznějších růstových faktorů přítomných v kostním mikroprostředí. Některé z těchto růstových faktorů jsou secernovány kostními buňkami samotnými. Inzulinu

podobné růstové faktory IGF I a IGF II (insulin-like growth factors) podporují syntézu kolagenu typu I v osteoblastech, mineralizaci organické kostní matrix a snižují expresi kolagen degradujících enzymů. Glukokortikoidy suprimují transkripci genu pro inzulinu podobné růstové faktory a v případě IGF II také snižují počet jeho receptorů. Osteoblasty také produkují šest typů IGF vázících proteinů (IGFBP, IGF binding proteins), kterými regulují vyváženost systému. Glukokortikoidy interferují rovněž s transkripcí těchto IGF vázících proteinů [17].

Glukokortikoidy a kalciová bilance

Steroidní terapie je spojena s poklesem vstřebávání kalcia v tenkém střevě [31,32,33]. Kortikoidy snižují aktivní transcelulární transport vápníku enterocytem, navíc snižují syntézu kalcium vázících proteinů [34,35]. V ledvinách glukokortikoidy při dlouhodobém podávání navozují zvýšenou eliminaci kalcia, pravděpodobně mechanismem

snížení tubulární reabsorpce vápníku [36]. Vzhledem k výsledné negativní kalciové bilanci lze předpokládat, že na patogenezi kortikoidy navozené kostní ztráty se může do určité míry podílet i sekundární hyperparatyreóza.

Glukokortikoidy a hypogonadismus

Indukce hypogonadizmu steroidní terapií je jedním z důležitých patogenetických mechanismů, přispívajících k rozvoji glukokortikoidy indukované osteoporózy. Glukokortikoidy ovlivňují hypotalamo-hypofyzární osu na více úrovních. Mají inhibiční efekt na sekreci gonadotropinu v hypofýze. Snižují tak sekreční odpověď luteinizačního hormonu (LH) na GnRH u žen i mužů, inhibují působení folikuly stimulačního hormonu (FSH), a snižují tak produkci pohlavních steroidů v gonádách [37,38].

Avšak i na úrovni lokální steroidogenezy ovariálních i testikulárních sexuelních steroidů dochází ke změnám. Glukokortikoidy ovlivňují expresi genů kódujících enzymy důležité pro syntézu pohlavních hormonů [39].

Myopatie navozená glukokortikoidy

Na změně habitu navozené glukokortikoidy se podílí i svalová atrofie. Glukokortikoidy přednostně postihují svalová vlákna typu 2. Stimulují katabolické pochody ve svalové tkáni. Potencují expresi tzv. atroginů, jako jsou Atrogin-1, MuRF-1. Zvýšená exprese těchto genů vede ke stimulaci ubiquitinového proteosomového systému a proteolýze. Kortikoidy nepříznivě ovlivňují i syntézu svalových proteinů. Mechanismus tohoto antianabolického účinku tkví v působení na produkci růstových faktorů IGF-I (inzulinu podobný růstový faktor) a myostatinu [40].

Intracelulární mechanismus účinku glukokortikoidů

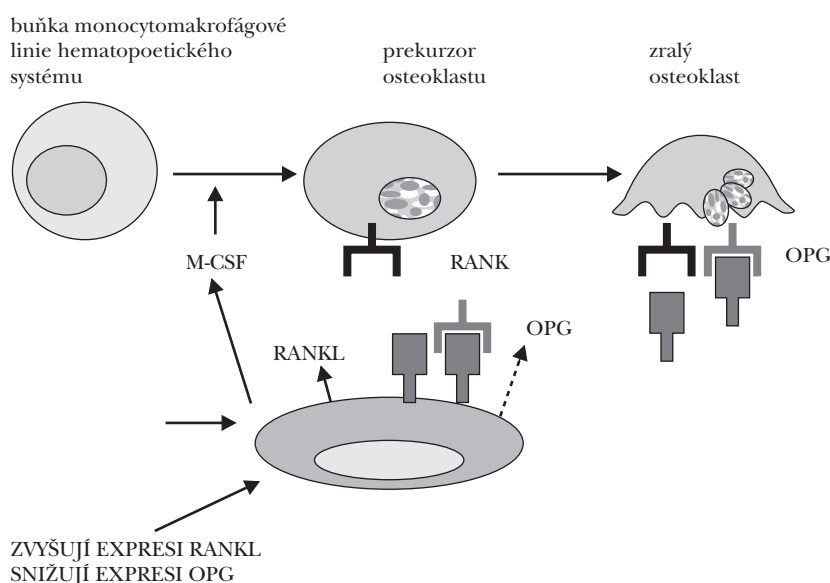
Steroidy difundují přes buněčnou membránu cílové buňky, váží se k specifickým receptorům v cytosolu a ovlivňují genovou transkripci buď vazbou na DNA či interferencí s dalšími signálními dráhami, jako např. NF- κ B. U lidí existuje glukokortikoidový receptor (GR) ve dvou izoformách, GR α a GR β . Aktivní izoformou je GR α . Izoforma GR β neváže ligand a má spíše regulační funkci. Počet glu-

Obr. 4

Vliv glukokortikoidů na osteoklasty

[podle: Holstead Jones D, Kong Y-Y, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. Ann Rheum

Dis 2002;61(Suppl II):ii32–ii39; Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. Clinical Science 2004;107:111–123]



RANK (receptor aktivující nukleární faktor kappa B)
RANKL (ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B)
OPG (osteoprotegerin)
M-CSF (faktor stimulující kolonie makrofágů)

glukokortikoidových receptorů se v jednotlivých tkáních liší. Glukokortikoidové receptory byly prokázány u velkého množství buněk včetně lidských osteoblastů, osteocytů a chondrocytů. Důkazy pro expresi GR v osteoklastech zatím chybí [41].

Klasický model účinku glukokortikoidu předpokládá difúzi steroidu skrze buněčnou membránu, interakci s cytosolovým receptorem a následné ovlivnění exprese určitých genů v buněčném jádře. Některé účinky glukokortikoidů však nastupují již v řádu sekund a minut, tedy příliš rychle, než aby mohly být navozeny změnou transkripční aktivity buňky. Navíc vysoké terapeutické dávky kortikoidu podávané v některých indikacích vysoce převyšují kapacitu cytosolových receptorů dospělého člověka. Tyto negenomické efekty jsou odstupňovány v závislosti na dávce. Specifické negenomické efekty nastupují v řádu několika minut a jsou dány interakcí glukokortikoidu s membránovými receptory. Nespecifické negenomické efekty se dokonce objevují v řádu několika vteřin a jsou zprostředkovány přímou interakcí glukokortikoidu s biologickými membránami [39].

Individuální citlivost k účinkům glukokortikoidů

Vnímavost jednotlivců i různých tkání k účinkům glukokortikoidů je regulována v několika rovinách. Rozdíly mohou být v absorpci, distribuci a metabolismu steroidů, v počtu a afinitě glukokortikoidových receptorů (GR) nebo nukleárních faktorů.

Pro gen kódující GR byly nalezeny tři významné polymorfizmy asociované s citlivostí vůči účinku glukokortikoidu, s podílem tukové a svalové tkáně v organizmu a s metabolickými parametry. Jsou to N363S polymorfismus, spojený se zvýšenou senzitivitou ke glukokortikoidům, zvýšenou sekrecí inzulinu, nižší densitou kostního minerálu (BMD) a pravděpodobně také vyššími hodnotami BMI (body mass index). Dalším polymorfismem je *BclII*, charakterizovaný zvýšenou abdominální obezitou. ER22/23EK polymorfismus se vyznačuje relativní rezistencí ke glukokortikoidům. Jeho nositelé mají nižší hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, C-reaktivního proteinu, jsou citlivější k inzulinu a mají nižší hladiny inzulinu nalačno [42].

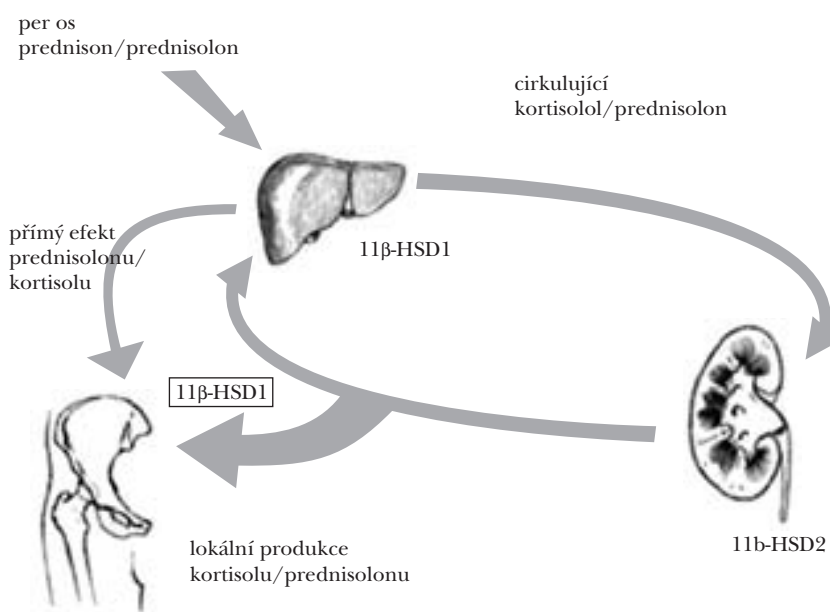
Na tkáňové úrovni hraje významnou roli v regulaci účinku glukokortikoidů enzymatická přeměna v jejich inaktivní metabolity. Intracelulární enzym 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza (11 β -HSD) katalyzuje interkonverzi mezi hormonálně aktivním kortisolem a inaktivním kortisonem a může tak regulovat účinky glukokortikoidů na lokální úrovni. Izoforma typu 1 (11 β -HSD1) je exprimována v kosti, v játrech, v tukové tkáni a v gonádách. Katalyzuje reakci v obou směrech, je tedy dehydrogenázou i reduktázou, i když převažující je reduktázová aktivita, přeměňující inaktivní metabolity glukokortikoidů v aktivní. Glukokortikoidy samotné podporují expresi 11 β -HSD1 v lidských osteoblastech. Izoenzym typu 2 (11 β -HSD2) vykazuje výlučně dehydrogenázovou aktivitu a katalyzuje konverzi kortisolu v biolo-

gicky inaktivní kortison. Je exprimován zejména v ledvinách [43].

Glukokortikoidy se také váží k mineralkortikoidnímu receptoru (MR), a to přibližně se stejnou afinitou jako aldosteron. Cirkulující hladiny kortisolu však převyšují hladiny aldosteronu. Tkáně, ve kterých se nacházejí mineralkortikoidní receptory, proto také vykazují zvýšenou aktivitu enzymu 11 β -HSD2 inaktivujícího kortisol. Cílem je umožnit specifickou vazbu aldosteronu ke MR.

Prednisolon a prednison jsou syntetickými deriváty kortisolu a kortisonu. Přeměna prednisonu v bioaktivní prednisolon vyžaduje aktivaci katalyzovanou 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázou. V lidském organizmu probíhá koloběh cirkulujících glukokortikoidů endogenního i exogenního původu mezi játry a tukovou tkání, kde se aktivují

Obr. 5
Metabolismus glukokortikoidů
[podle: Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. Clinical Science 2004;107:111–123]



11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 1 (11 β -HSD1)
11 β -hydroxysteroid dehydrogenáza typu 2 (11 β -HSD2)

Aktivita 11 β -hydroxysteroid dehydrogenázy reguluje interkonverzi mezi bioaktivním kortisolem (resp. prednisolonem) a hormonálně neaktivním metabolitem kortisonem (resp. prednisonem) na systémové úrovni (cirkulace mezi játry a ledvinami) a v cílových tkáních (např. kost). Izoenzym typu 1 (11 β -HSD1) je exprimován především v játrech, ale také v kosti nebo tukové tkáni. Katalyzuje především konverzi neaktivního kortisonu (resp. prednisonu) v aktivní kortisol (prednisolon). Naproti tomu, izoenzym typu 2 (11 β -HSD2) facilituje výlučně opačnou reakci inaktivující glukokortikoidy v hormonálně neaktivní metabolity.

(11 β -HSD1) a v ledvinách, kde naopak dochází k jejich inaktivaci (11 β -HSD2).

Expresí 11 β -HSD typu 1 v lidských osteoblastech, a tudíž i schopnost přeměny biologicky inaktivního kortisonu v aktivní metabolit kortisol stoupá v přítomnosti prozánětlivých cytokinů TNF α (tumor nekrotizující faktor α) a IL-1 β (interleukin 1 β). Aktivní metabolity glukokortikoidů jsou tak ve vyšší míře obsaženy v tkáních postižených zánětem. Regulace míry účinku perorálně podaných glukokortikoidů tudíž probíhá nejen na úrovni koloběhu mezi játry a ledvinami, ale v závislosti na dalších okolnostech, např. zánětu, také na úrovni lokální [43] (obr. 5).

Principy prevence a terapie glukokortikoidy navozené kostní ztráty

Při plánování dlouhodobé kortikoidní terapie by mělo být samozřejmostí denzitometrické vyšetření (DXA, dvouenergie rentgenová absorpciometrie) spolu s pečlivým zhodnocením významných klinických rizikových faktorů fraktur (věk, pohlaví, pády, předchozí fraktury, fraktura krčku u rodíčů, body mass index, kouření).

Z hlediska farmakoterapeutické intervence se zdá být výhodné zaujmout odlišný postoj k pacientům s etablovanou glukokortikoidy indukovanou osteoporózou a k nemocným, u kterých zavádíme systémovou kortikoterapii

nově. Bezprostředně po nasazení steroidní terapie dochází k akcelerované kostní resorpci. Tato iniciační fáze, kdy vedoucím patogenetickým mechanismem kostní ztráty je nadměrná osteoreorpce, trvá 6–12 měsíců. Během této doby klesá denzita kostního minerálu, predilekčně v oblasti páteře, a dramaticky se mění kvalita kosti. Z rozsáhlých epidemiologických studií víme, že riziko fraktur se začíná zvyšovat v závislosti na denní dávce kortikoidu velmi záhy po nasazení kortikoterapie. Naopak po jejím vysazení rychle klesá. V roce 2006 Takahashi a spol. v experimentu na zvířecím modelu prokázal příznivý efekt risedronátu podaného současně s nově zavedeným kortikoidem na uchování trabekulárního objemu, tloušťky a konektivity trámčů (zobrazení pomocí μ MRI) [44].

Dlouhodobá kortikoidní terapie je spojena s výrazným poklesem osteofornice. Osteoanabolické léky se tedy jeví v indikaci etablované, komplikované glukokortikoidy indukované osteoporózy jako perspektivní možnost. Saag et al. ve své práci z roku 2007 [45] srovnával efekt teriparatidu (20 μ g s.c. denně) a alendronátu (10 mg denně) v léčbě etablované glukokortikoidy indukované osteoporózy. Do 18měsíční, randomizované, dvojité zaslepené studie bylo zařazeno celkem 428 mužů a žen ve věku 22–89 let, kteří užívali kortikoidy po dobu 3 a více měsíců

v dávce 5 mg ekvivalentu prednisonu a vyšší. Mezi vstupní kritéria patřila hodnota T skóre v oblasti bederní páteře nebo v oblasti total hip $\leq -2,0$ SD anebo hodnota T skóre v intervalu $-1,0$ až $-2,0$ SD a zároveň přítomnost alespoň jedné nízkozátěžové fraktury. Byli to tedy nemocní ve vysokém riziku fraktur. Po 18 měsících léčby se zvýšila BMD v oblasti bederní páteře, o 7,2 % v teriparatidové skupině a o 3,4 % v alendronátové skupině. Rovněž v oblasti total hip bylo dosaženo vyššího nárůstu BMD v teriparatidové skupině (3,8 %) než u nemocných léčených alendronátem (2,4 %). Incidence nových obratlových deformit byl u pacientů na teriparatidu řádově nižší (1 nová komprese) ve srovnání s alendronátovou skupinou (10 nových kompresí) – obr. 6. Výskyt nonvertebrálních fraktur byl v alendronátové i teriparatidové skupině obdobný.

Současné terapeutické přístupy ke glukokortikoidy indukované osteoporóze

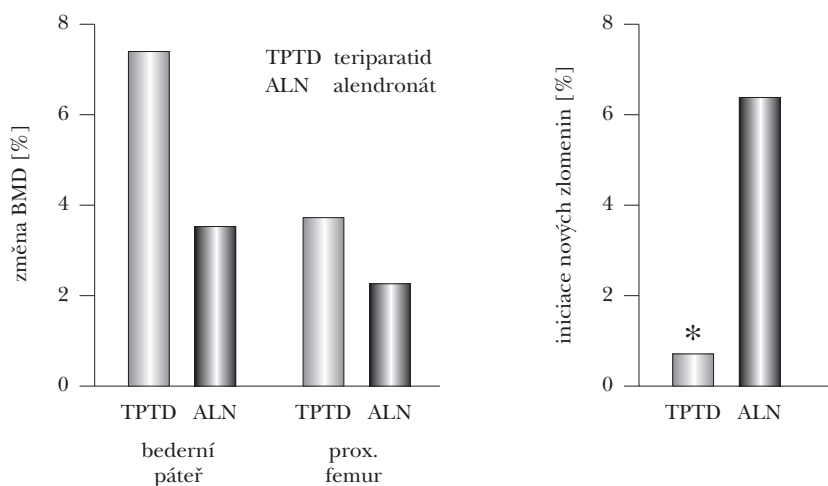
Suplementace vápníkem a prostým vitamínem D je s ohledem na negativní kalciovou bilanci doporučována u všech nemocných na dlouhodobé terapii glukokortikoidy. Společné stanovisko České reumatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu doporučuje podávání 1 000 mg vápníku a 800 IU vitamínu D denně [46]. Dosud provedené studie však neprokázaly pozitivní vliv suplementace samotným kalcie na BMD nebo riziko fraktur. V některých studiích byl nalezen zjištěn mírný vzestup BMD bederní páteře při podávání vápníku a vitamínu D současně [47], jiné tento efekt neznamenaly. V žádné z dosud provedených studií však nebyl podán důkaz o poklesu rizika fraktur.

Přínos aktivních forem vitamínu D3 byl zkoumán v meta-analýze z roku 2004. [48] Aktivní analoga vitamínu D3 se ukázala ve srovnání s placebem, žádnou léčbou, prostým vitamínem D3 samotným či v kombinaci s vápníkem jako účinnější v zachování BMD a poklesu rizika vertebrálních deformit, nicméně ve srovnání s bisfosfonáty po této stránce neobstála.

Kalcitonin měl jistý efekt v uchování BMD v oblasti bederní páteře, nikoliv však již v oblasti kyčle. Riziko fraktur nesnižoval [49].

Obr. 6

Změna BMD a incidence nových zlomenin obratlů u nemocných s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou během 18 měsíců léčby teriparatidem [Saag KG et al. Ann Rheum Dis 2007;66, Suppl II: 117]



TPTD teriparatid
ALN alendronát

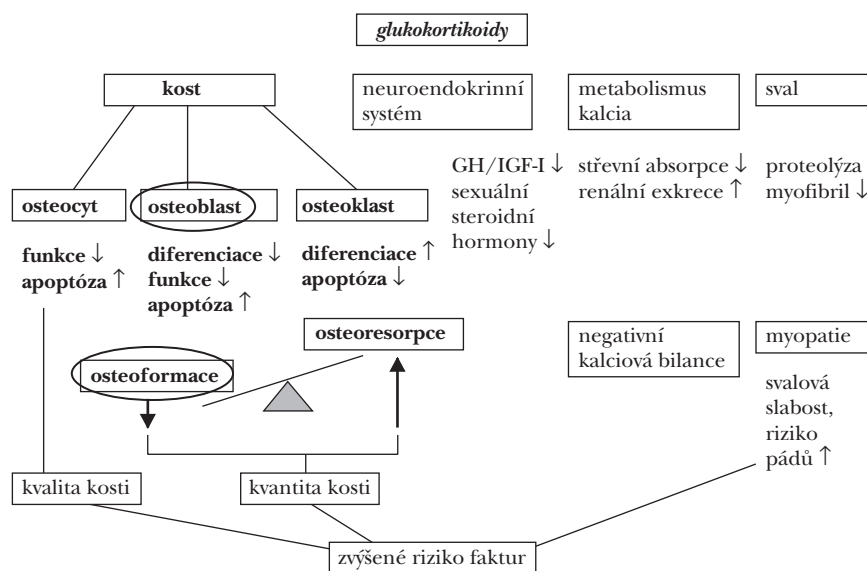
Standardní terapií zůstává perorální podávání bisfosfonátů. Jejich účinnost byla ověřena ve velkých studiích [50,51, 52,53]. Saag se spoluautory v roce 1998 [51] publikoval výsledky studie, ve které byl podáván alendronát u 477 nemocných léčených glukokortikoidy z různých indikací. Po 48 týdnech měli nemocní, kteří dostávali alendronát v denní dávce 10 mg, signifikantně vyšší BMD bederní páteře (o 2,9 %) i krčku femoru (o 1,2 %). V placebové skupině naopak došlo k poklesu BMD o 1,2 %. Incidence nových vertebrálních fraktur byla v alendronátové skupině signifikantně nižší (2,3 %) než u nemocných na placebo (3,7 %). Rovněž risedronát v denním dávkování 5 mg [52] vedl po roce podávání k vzestupu BMD bederní páteře o 1,9 %, zatímco u nemocných na placebo byl zaznamenán pokles BMD o 1,0 %. Incidence vertebrálních fraktur v léčené skupině signifikantně poklesla (o 70 % méně kompresí) ve srovnání s placebem.

Otázkou zůstává intervenční práh pro nasazení bisfosfonátů. Návod ACR (American College of Rheumatology) doporučuje primární prevenci na počátku podávání systémové kortikoterapie u všech nemocných s očekávanou délkou aplikace steroidu delší než 3 měsíce a denní dávkou ekvivalentu prednisonu 5 mg a vyšší. Britská guidelines jsou méně velkorysá, doporučují podání primární prevence u nemocných starší 65 let, u mladších pouze při T skóre $-1,5$ a nižším [54,55]. Ve společných doporučeních České revmatologické společnosti a Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu byla za intervenční práh pro zavedení bisfosfonátu zvolena hodnota T skóre $-1,5$ SD a nižší. Vodítkem k rozhodnutí o podání antiresorpční terapie je i výpočet individuálního 5letého absolutního rizika fraktur, jak to navrhuje van Staa ve své práci z roku 2005 [56]. Na finančních možnostech jednotlivých zdravotnických systémů pak bude záviset jaká hodnota absolutního rizika fraktur bude z farmakoekonomického hlediska zvolena za intervenční práh. Nadějná osteoanabolická léčba (teriparatide) na své zařazení do léčebných algoritmů teprve čeká.

Seznam zkratk (v abecedním pořadí)

BMD	–	denzita kostního minerálu
Dkk-1	–	Dikkopf-1
FSH	–	folikuly stimulační hormon
GIOP	–	glukokortikoidy indukovaná osteoporóza
GK	–	glukokortikoidy
GnRH	–	gonadotropin releasing hormone
GR	–	glukokortikoidový receptor
GSK – 3 β	–	glykogen syntáza kináza – 3 β
11 β -HSD1,2	–	11 β hydroxysteroid dehydrogenáza 1,2
IGF I,II	–	inzulinu podobný růstový faktor I, II
IGFBP	–	protein vážící inzulinu podobný růstový faktor
IL-1 β	–	interleukin-1 β

Obr. 7
Glukokortikoidy



Krm	–	Kremen
LH	–	luteinizační hormon
LRP 5/6	–	low density lipoprotein receptor related protein
MR	–	mineralokortikoidní receptor
MuRF-1	–	enzym (ligáza) hrající významnou roli v degradaci svalových proteinů
OPG	–	osteoprotegerin
PPAR γ	–	receptor γ aktivovaný peroxizomovými proliferátory
RANK	–	receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B
RANKL	–	ligand pro receptor aktivátoru transkripčního nukleárního faktoru NF- κ B
RUNX 2	–	runt-related transcription factor
TNF α	–	tumor nekrotizující faktor α
Wnt	–	zkratka vznikla spojením označení genů wingless a int-1

Literatura

1. van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105–111.
2. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–787.
3. Natsui K, Tanaka K, Suda M et al. High-dose glucocorticoid treatment induces rapid loss of trabecular bone mineral density and lean body mass. *Osteoporos Int* 2006;17:105–108.
4. Lann RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ et al. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993;119:963–8.
5. Dalle Carbonare L, Arlotti 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.
6. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valentini MT et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a review. *Micron* 2005;36:645–652.
7. Chappard D, Legrand E, Basle MF et al. Altered Trabecular Architecture Induced by corticosteroids: A bone histomorphometric study. *J Bone Miner Res* 1996;11:676–685.

8. Vedi S, Elkin SL, Compston JE. A histomorphometric study of cortical bone of the iliac crest in patients treated with glucocorticoids. *Calcif Tissue Int* 2005;77: 79–83.
9. van Staa TP, Leufkens HGM et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
10. van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–787.
11. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increase risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:323–328.
12. Angeli A, Giuseppe G, Dovic A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: A cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253–259.
13. van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003;48:324–329.
14. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–899.
15. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clinical Science* 2004;107: 111–123.
16. Valcourt U, Moustakas A. BMP signaling in osteogenesis bone remodeling and repair. *Eur J Trauma* 2005;31:464–479.
17. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319–1328.
18. Akune T, Ohba S, Kamekura S et al. PPAR γ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113:846–855.
19. Johnson ML, Rajamannan N. Diseases of Wnt signaling. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:41–49.
20. Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, Nawata H, Takayanagi R. Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;329:177–181.
21. Hernández MV, Guañabens N, Alvarez L et al. Immunocytochemical evidence on the effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis in human osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 2004;74:284–293.
22. Seeman E. Osteocytes-martys for integrity of bone strength. *Osteoporos Int* 2006; 17:1443–1448.
23. O'Brien CHA, 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.
24. Gu G, Hentunen TA, Nars M et al. Estrogen protects primary osteocytes against glucocorticoid-induced apoptosis. *Apoptosis* 2005;10:583–595.
25. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998;102:274–282.
26. Kryšůfková O, Růžicková Š, Niederlová J, Vencovský J. Základní buněčné a molekulární principy remodelace kosti u revmatoidní artritidy. *Čes Revmatol* 2004;1:3–13.
27. Holstead Jones D, Kong Y-Y, Penninger JM. Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl II):ii32–ii39.
28. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clinical Science* 2004;107: 111–123.
29. Sivagurunathan S, Muir MM, Brenna TC, Seale JP, Mason RS. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J Bone Miner Res* 2005; 20:390–398.
30. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology*. doi:10.1210/en.2006-0459.
31. Colette C, Monnier L, Pares Herbute N, Blotman F and Mirouye J. Calcium absorption in corticoid treated subject – effects of a single oral dose of calcitriol. *Horm Metab Res* 1987;19:335–338.
32. Klen RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF and Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest* 1977;60:253–259.
33. Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis-mechanism and management. *Eur J Endocrinol* 1977;137:209–217.
34. Feher JJ, Wasserman RH. Intestinal calcium-binding protein and calcium absorption in cortisol-treated chicks: Effects of vitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1979;104:547–551.
35. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 1971;50: 1309–1321.
36. Reid IR, Ibbertson HK. Evidence for decrease tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid-treated asthmatics. *Horm Res* 1987;27:200–204.
37. Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. 1975; *J Clin Endocrinol Metab* 40:774–779.
38. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104:639–648.
39. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001;29:498–505.
40. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008. In press.
41. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clinical Science* 2000;98:217–240.
42. van Rossum EFC and Lamberts STJ. Polymorphism in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333–357.
43. Canalis E. Mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2003;15:454–457.
44. Takahashi M, Saha PK, Wehrli FW. Skeletal effects of short-term exposure to dexamethasone and response to risendronate treatment studied in vivo in rabbits by magnetic resonance micro-imaging and spectroscopy. *J Bone Miner Metab* 2006;24:467–475.
45. Saag KG, Shane ES, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028–39.
46. Růžicková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Čes Revmatol* 2004;4:163–174.
47. Homik J, Suarez-Almayor M, Shea B, Cranney et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000952.
48. de Nijs RNJ, Jacobs JWJ, Algra A, Lems WF, Bijlsma JWJ. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004;15:589–602.
49. Cranney A, Welch V, Adachi J, Homik J, Shea B et al. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001983.
50. 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.
51. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–211.
52. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risendronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277–285.
53. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA et al. Efficacy and safety of daily risendronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study*. *J Bone Miner Res* 15:1006–1013.
54. American College of Rheumatology Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2001;44:1496–1503.
55. Guidelines working group for the Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society and Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians. 2002. London, UK.
56. van Staa TP, Geusens P, Pols HAP et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Q J Med* 2005;98:191–198.