

Algoritmus diagnostiky a léčby osteoporózy

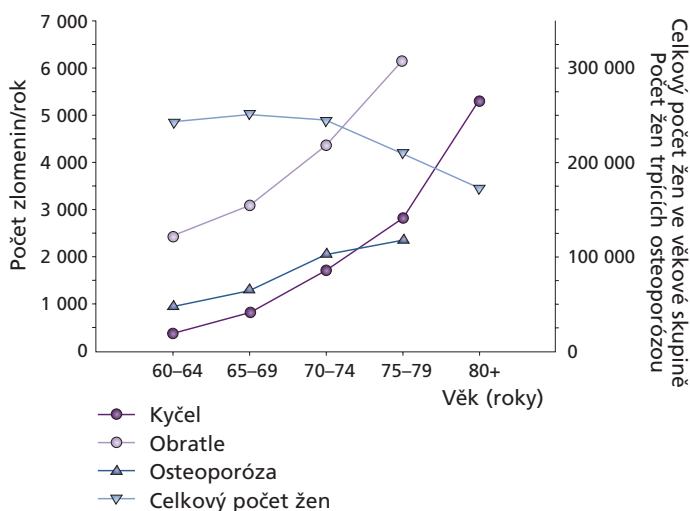
Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc. | III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod

Zlomeniny jsou závažným zdravotním a sociálním problémem, protože jejich častým důsledkem jsou bolesti, hospitalizace, zhoršení kvality života, sociální závislost, invalidizace nebo úmrtí pacienta. Naprostá většina zlomenin po 55. roce věku u žen a po 65. roce věku u mužů jsou zlomeninami osteoporotickými. V České republice je osteoporózou (OP) postiženo kolem 400 000 žen a 200 000 mužů. Každý rok prodělá kolem 20 000 osob klinicky dokumentovanou zlomeninu obratle (morfometricky zjištěných zlomenin obratlů je třikrát více) a kolem 18 000 osob zlomeninu kyčle (obrázek 1). Farmakologickou léčbu OP dostává kolem 30 000 nemocných. Z epidemiologických údajů vyplývá, že při prokázané OP je nezbytné nejenom medikamentózně udržet kvalitu kostní hmoty a zabránit nové zlomenině, ale také posilovat svaly, zlepšit koordinaci svalové činnosti a zabránit pádům.

Osteoporóza je podle mezinárodně uznávané charakteristiky systémovým metabolickým onemocněním skeletu charakterizovaným poruchou mechanické odolnosti kosti

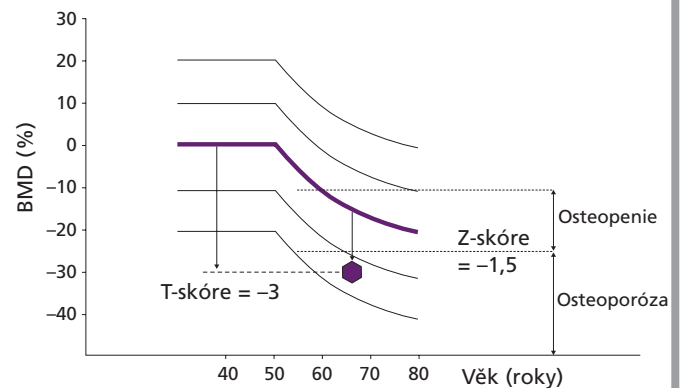
obrázek 1 Prevalence osteoporózy a incidence zlomenin obratlů a proximálního femuru u českých žen (Podle 39 a 40)



obrázek 2 Vyjadřování množství kostní hmoty na základě osteodenzitometrického vyšetření (Podle 11)

Kritéria WHO pro klasifikaci hustoty kostního minerálu (BMD)

Kategorie	Kritéria
Normální	BMD ± 1 s od průměru u mladých dospělých žen
Osteopenie	BMD -1 s až $-2,5$ s pod průměr u mladých dospělých žen
Osteoporóza	BMD $\leq -2,5$ s pod průměr u mladých dospělých žen
Manifestovaná osteoporóza	BMD $\leq -2,5$ s pod průměr u mladých dospělých žen a osteoporotická zlomenina

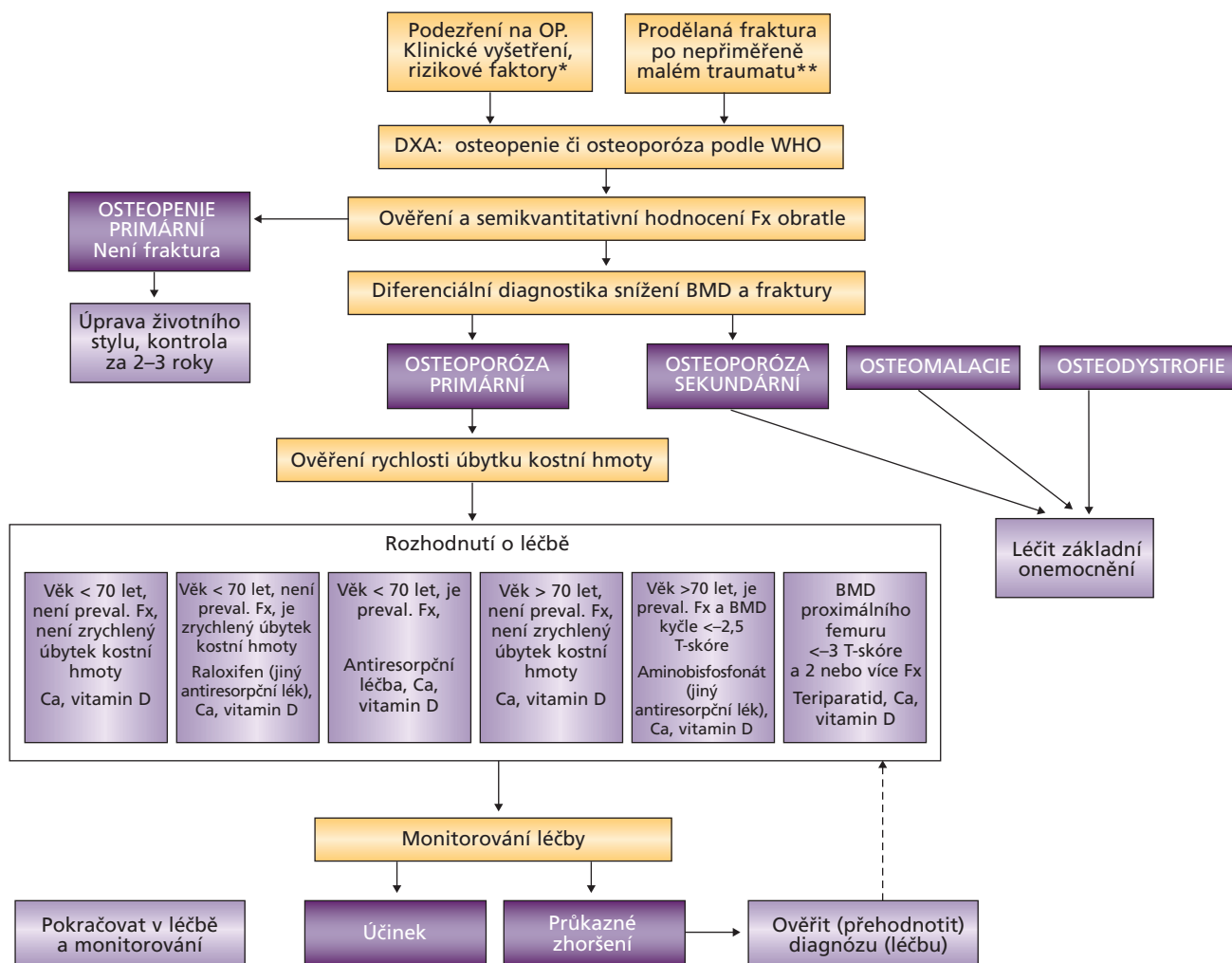


U vyšetřené 65leté pacientky byla BMD snížena o 3 směrodatné odchylky pod průměr u mladých zdravých dospělých žen (3 T-skóre), ale vzhledem k průměru u stejně starých žen byla snížena jen o 1,5 směrodatné odchylky (Z-skóre).

BMD – bone mineral density, s – směrodatná odchylka

a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin. Mechanická odolnost kosti je podmíněna množstvím a kvalitou kostního minerálu a organické matrix, mikroarchitekturou a makroarchitekturou kosti a dalšími aspekty kvality kostní hmoty.¹ Zatímco množství kostní hmoty lze kvantitativně hodnotit měřením hustoty kostního minerálu (BMD) v předilekčních místech zlomenin, nemáme uspokojivou klinickou metodu kvantitativního hodnocení kvality kosti. Proto se diagnostika OP obvykle omezuje na osteodenzitometrické hodnocení stupně úbytku BMD v porovnání s hodnotami u mladých dospělých osob stejného pohlaví. Standardem vyšetření BMD je dvouenergová rentgenová

obrázek 3 Rozhodovací algoritmus vyšetření nemocných s podezřením na osteopatii, užívaný na pracovišti autora



Fx fraktura

■ léčebné možnosti

* rizikové faktory jsou uvedeny v tabulce 2

** příznaky klinické zlomeniny obratle – kýřoza, bolest a snížení výšky těla

absorpciometrie (DXA) kycle a případně bederní páteře, při níž užití dvou energií záření umožňuje korigovat vliv měkkých tkání. Zeslabení rtg záření po průchodu kostí je pak úměrné obsahu minerálu ve tkáni. Výhodou proti jiným metodám je nízká radiační zátěž, vysoká reprodukovatelnost a rychlost vyšetření. Kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) umožňuje měřit volumetrickou denzitu minerálu a odlišit BMD kortikální a trámčité kostní hmoty, její nevýhodou je vyšší radiační zátěž a nižší reprodukovatelnost oproti DXA. Kvantitativní ultrasonometrie (QUS) vypovídá nejenom o BMD, ale také o kvalitě a struktuře kosti a tato informace je komplementární k výpovědi DXA o riziku zlomenin. Měření BMD v jiných místech skeletu (DXA celotělově, předloktí, patní kosti) nebo jinými technikami (radiografickou absorpciometrií, QCT nebo QUS) nejsou doporu-

čena pro stanovení diagnózy s použitím kritérií WHO, která jsou vysvětlena na obrázku 2. Normální nález (hodnota BMD vyšší než 1 směrodatná odchylka pod průměrem BMD u zdravých mladých dospělých osob téhož pohlaví, označovaná také jako 1 T-skóre) se zjišťuje u zhruba 85 % žen před menopauzou. Osteopenie je u mladých zdravých dospělých osob projevem genetické variability a v menší míře i vlivů výživy a fyzické aktivity na utváření kostní hmoty v dospívání a je normálním nálezem u zhruba 15 % zdravých žen před menopauzou. Pojem Z-skóre (počet směrodatných odchylek pod průměrem BMD u stejně starých osob téhož pohlaví) se zatím v klinické praxi neužíval.

Osteodenzitometrie je sice v současném i ve zde navrženém algoritmu diagnostiky základním vyšetřením (obrázek 3), ale osteodenzitometrická diagnóza OP není dia-

tabulka 1 Laboratorní vyšetření při podezření na osteopatii

Základní vyšetření krve

Krevní obraz a diferenciální rozpočet leukocytů, sedimentace erytrocytů.

fS: ionty, kreatinin, močovina, kyselina močová, glykemie, albumin, AST, ALT, GMT, ALP, TSH, u mužů testosteron, SHBG, LH a prostatický sérový antigen, u žen po menopauze FSH, fS-elektroforéza bílkovin.

Z kostních markerů: fS-OC a fS-CTX (nebo fU-CTX nebo fU-NTX nebo fU-DPD, nebo fP- ACP 5b).

Základní vyšetření moče

chemické vyšetření, sediment, dU-Ca

Doplňující vyšetření

Hyperkalcemický a hypokalcemický syndrom, Pagetova kostní choroba	fS-Ca ²⁺ , fS-PTH, fS-25-hydroxyvitamin D, kostní izoenzym ALP, fS-PINP, (fS-1,25-dihydroxyvitamin D), 2hodinový test: fU-Ca, fU-PO ₄ , fU-kreatinin, renální tubulární práh pro fosfáty
Mnohočetný myelom, nádory	Diferenciální diagnostika paraproteinemie, nádorové markery, prolaktin
Hyperkortisolismus	dU-volný kortisol
Hypertyreóza	fS-T ₃ ,T ₄
Hypogonadismus	fS-estradiol (supersenzitivní), SHBG, u mužů fS-volný testosteron

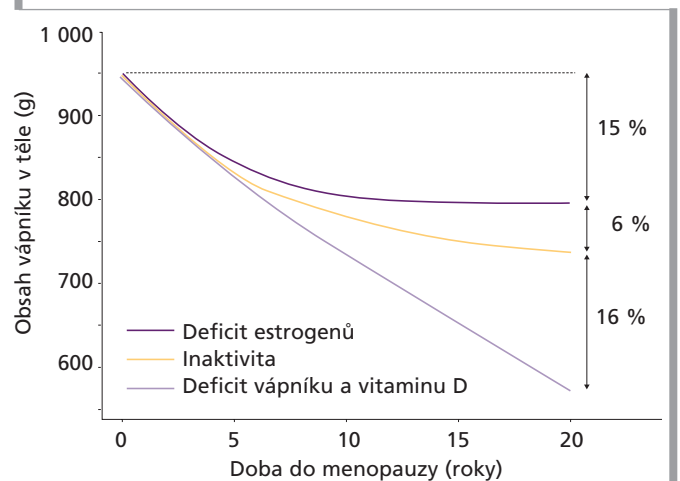
Vysvětlivky: f – nalačno, S – sérum, U – moč, d – za 24 hodin, ALP – celková alkalická fosfatáza, OC – osteokalcin, PINP – aminoterminální propeptid prokolagenu typu I, CTX – karboxyterminální telopeptid kolagenu typu I (β-forma), NTX – aminoterminální telopeptid kolagenu typu I, DPD – deoxyrydinolin, ACP 5b – kyselá fosfatáza typ 5b (osteoklastická)

gnózou klinickou. Všechny odborné společnosti v doporučených postupech léčby osteoporózy zdůrazňují, že se při diagnóze tohoto onemocnění vychází z anamnézy a z výsledků klinického, osteodenzitometrického, rtg a laboratorního (tabulka 1) vyšetření. Na jejich základě lze provést odpovědně **diferenciální diagnostiku**. Nízká BMD nebo zlomenina nejsou vždy projevem OP a u žen po menopauze nejsou automaticky projevem postmenopauzální OP. Je třeba odlišit primární OP a různé typy sekundární OP (tabulka 2). V diferenciální diagnostice některých metabolických a nádorových kostních onemocnění je cenná výpověď histologického a histomorfometrického vyšetření vzorku kosti, získaného biopsií z lopaty kyčelní kosti. Biochemická vyšetření upřesní stav homeostázy vápníku, hořčíku a fosforu a úroveň kostní remodelace a přispívají k diferenciální diagnostice osteopatií. Nemocní s koncentracemi sérového kalcia a fosfátů mimo normální hodnoty, s celkovou aktivitou sérové ALP vyšší než 1,2násobek horní hranice normy, koncentrací osteokalcinu pod dolní hranicí normy, s hodnotami TSH mimo normální hodnoty a nemocní s nálezem paraproteinu nemají být bez dalšího vyšetření a případně konzultace se specialistou léčení pro OP.

Pokud je prokázána OP a její příčina a je objektivně dokumentován stupeň rizika zlomeniny, je užitečným vodítkem při posuzování **aktivity onemocnění** stupeň osteoklastické osteoresorpce a novotvorby kosti.² Představa, že OP způsobuje nadměrná osteoresorpce, je zavádějící, protože o nárůstu, zachování nebo ztrátě kostní hmoty rozhoduje poměr mezi osteoresorpčí a novotvorbou kosti. OP a zlomeniny jsou nejčastěji důsledkem absolutního zvýšení osteoresorpce. Zvýšení osteoresorpce navozují ve vyšším věku tři hlavní faktory (obrázek 4). U žen je to již kolem padesátého roku věku rychlý pokles produkce estrogenů,

kteří před menopauzou upravují remodelaci kosti a zajišťují tak optimální rovnováhu mezi tvrdostí a elasticitou kosti. Při nedostatku estrogenů převažuje produkce cytokinů (zejména RANKL) v osteoblastech a ve stromálních buňkách kostní dřeně nad produkcí inhibitorů cytokinů (zejména osteoprotegerinu) (v přehledu³). V důsledku toho nestačí osteoblasty zcela vyplnit resorpční kavity a kosti se v každém remodelačním cyklu tvoří méně, než bylo resorbováno. Rychlý úbytek kostní hmoty, navozující až **postmenopau-**

obrázek 4 Podíl deficitu estrogenů, nízké fyzické aktivity a nedostatečného přívodu vápníku a vitamínu D na stupni úbytku kostní hmoty u žen po menopauze (Podle 41)



tabulka 2 Rizikové faktory osteoporózy

(Podle 11)

Genetické faktory

- pozitivní rodinná anamnéza osteoporózy (**osteoporóza u matky, zlomenina kyčle u matky**)
- malá a štíhlá postava, slabé kosti, **body mass index < 19 kg/m²**
- dlouhý krček femuru

Nedostatek pohlavních hormonů

- **primární a sekundární hypogonadismus u mužů**
- **primární amenorea nebo sekundární amenorea trvající déle než rok**
- **předčasná menopauza**
- u žen po více než 5 letech po menopauze, pokud nemohou být léčeny hormonálně
- u žen po menopauze, které končí hormonální substituční léčbu, mají další rizikové faktory a dosud neměly měřenu kostní denzitu
- u žen ve věku do 65 let a po menopauze, pokud mají další rizikové faktory
- u žen nad 65 let
- **opožděná menarche**

Toxické vlivy

- **kouření cigaret**
- těžké kovy (Pb, Cd)
- **alkoholismus**

Chronická onemocnění

- **osteogenesis imperfecta**
- **endokrinní (hypertyreóza, hyperparatyreóza, hyperkortisolismus, diabetes mellitus závislý na inzulinu)**
- **anorexia nervosa**
- **chronická gastrointestinální onemocnění, malabsorpce, chronická hepatopatie**
- **chronické nefropatie s retencí dusíkatých látek**
- **zánětlivá (revmatoidní artritida)**
- **chronická neurologická onemocnění**
- **mastocytóza**
- **stavy po transplantaci orgánů**
- **mnohočetný myelom**

Některé léky

- **glukokortikoidy (> 7,5 mg prednisonu denně déle než rok)**
- supresivní léčba hormony štítné žlázy
- některá antacida
- některá cytostatika a imunomodulační látky (methotrexat, ciclosporin)
- antiepileptika
- některé další léky (léčba GnRH analogy, heparin)

Dlouhotrvající imobilizace**Prodělaná zlomenina (obratle, distální předloktí, kyčel)****Zrychlený úbytek kostní hmoty****Rtg nález osteopenie nebo deformity obratlových těl****Snižování tělesné výšky, kyfóza hrudní páteře**

Tučně jsou uvedeny indikace pro osteodenzitometrii, podtrženy jsou rizikové faktory zlomenin

zální OP, trvá zpravidla 8–10 let. Poté kostní hmota ubývá pomaleji, tak jak to odpovídá stárnutí. Absolutní převahu osteoresorpce nad novotvorbou navozuje také imobilizace nebo nízká fyzická aktivita. Navíc je osteoresorpce při nízkém nebo chybějícím zatížení chaotická a novotvořená kost nemá potřebnou mikroarchitekturu. Může to vyústit až v OP z inaktivity. Třetím významným důvodem nadměrné osteoresorpce a zrychleného úbytku kostní hmoty ve vyšším věku je dlouhotrvající sekundární hyperparatyreóza, kterou navozuje nedostatek vápníku v potravě a nedostatečné zásobením vitamínem D.⁴ Pro zrychlení osteoresorpce ve stupni, který může ovlivnit riziko zlomenin, spolehlivě svědčí zvýšení biochemických ukazatelů osteoresorpce (C- nebo N-terminální telopeptid kolagenu typu I v séru

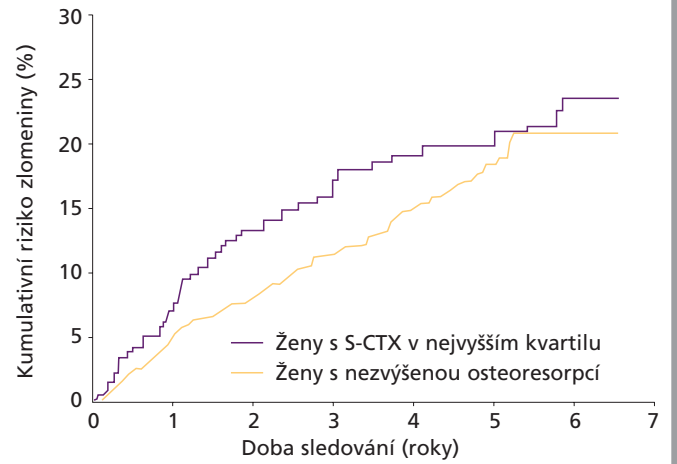
nebo v moči) nad horní hranici referenčních hodnot pro mladé dospělé osoby stejného pohlaví.^{2,5}

K OP a zlomeninám vede zejména u starších osob **absolutní snížení novotvorby kosti**. Novotvorba kosti postupně klesá již od 40. roku věku. Důvodem je postupný pokles životnosti osteoblastů a zvýšení adipogeneze na úkor osteogeneze (osteoblasty a adipocyty vznikají ze společné kmenové buňky) s věkem. I když u starších osob není osteoresorpce nadměrně zvýšená, převažuje relativně nad novotvorbou kosti a to může vyústit v **involuční OP (primární OP)** a zvýšené riziko zlomenin (obrázek 5). Naději pro tyto nemocné přináší anabolická léčba, naopak přínos antiresorpční léčby u pacientů bez zvýšené osteoresorpce zpochybnila studie jejího účinku na mikroarchitek-

туру kosti.⁶ Podobný mechanismus jako involuční OP má **glukokortikoidní OP**. Ta může vznikat v kterémkoli věku u obou pohlaví. Příčinou této sekundární OP je mj. zrychlená apoptóza osteoblastů a osteocytů a v důsledku toho zhoršená novotvorba kostní hmoty. Kromě toho zhoršená střevní absorpce vápníku a zvýšená kalcieurie mohou navodit sekundární hyperparatyreózu. Riziko glukokortikoidní OP je úměrné dávce a trvání léčby, ale OP mohou navodit i dávky nižší než 7,5 mg prednisonu denně, stejně jako inhalační glukokortikoidy. Také tito pacienti potřebují dlouhodobou léčbu OP, ale zkušenosti s antiresorpčními léky jsou u nich časově velmi omezené.

Úbytek kostní hmoty tedy má dvojitý možný průběh – jednak dezintegraci mikrostruktury kosti a jednak ztenčování kostních trámců (obrázek 5). Příčinou perforací a separování kostních trámců je nadměrná osteoresorpce, kterou ani vyšší činnost osteoblastů nestačí zcela kompenzovat. Pokud takto zrychlené zhoršování kvality kosti navodí pokles BMD o 10 %, klesne mechanická odolnost kosti o 70 %. Zrychlený úbytek kostní hmoty lze dokumentovat opakovaným měřením BMD v intervalu jednoho roku anebo jednorázovým stanovením markeru osteoresorpce (např. koncentrace CTX v séru nebo v moči). Naopak zkracování životnosti osteoblastů a nadměrně nízká novotvorba kosti při stárnutí a také při hyperkortisolismu (při léčbě glukokortikoidy) jsou příčinou ztenčování kostních trámců. Pokud při tom BMD poklesne o 10 %, klesne mechanická odolnost kosti o 20 %. Zpravidla se oba fenomény kombinují. Typicky se trámce nejen ztenčují s věkem, ale také dezintegrují v důsledku trvale lehce zvýšené koncentrace PTH při nedostatečném zásobení vitamínem D a vápníkem,

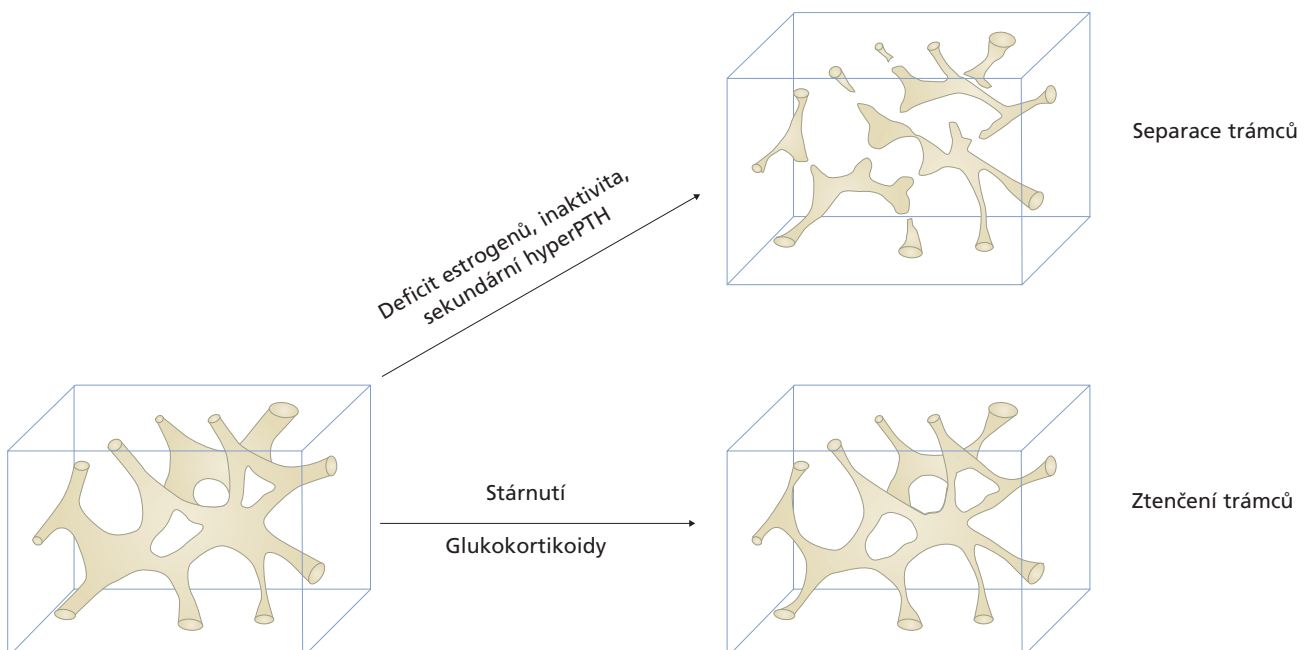
obrázek 6 Výpověď markeru osteoresorpce (S-CTX) o riziku zlomenin (Podle 5)



V prospektivní studii bylo sledováno 1 040 žen po menopauze. Pravděpodobnost prodělat alespoň jednu zlomeninu obratle byla u žen s bazálně zvýšenou koncentrací S-CTX 1,94x vyšší ($p < 0,05$) než u žen s nezvýšeným markerem osteoresorpce.

kteří jsou u starších osob tak časté. Avšak i průkazně „nezrychlený“ úbytek kostní hmoty dlouhodobě navozuje postupné zhoršování OP a zvyšování rizika zlomenin (obrázek 6). Přispívat k tomu může mj. také zpomalená obnova organické kostní matrix a s tím spojené hromadění mikrotrhlin (mikropoškození) v kostní hmotě.⁷

obrázek 5 Změny mikroarchitektury kosti při zrychlené osteoresorpci a při snížené novotvorbě kosti



Kdo má být léčen: odhad rizika zlomeniny

Cílem léčby OP je zlepšit, anebo alespoň udržet množství a kvalitu kostní hmoty a zabránit tak zlomeninám a zachovat nebo zlepšit kvalitu života. Vyhledání a včas léčení by proto měli být nemocní s významným rizikem OP zlomeniny. Zatím jsou pacienti identifikováni na základě klinických rizikových faktorů, a pokud je to vhodné, podstoupí osteodenzitometrické vyšetření. V Evropě právě na základě těchto vyšetření zdravotní pojišťovny zpravidla hradí léčbu u nemocných, jejichž denzita kostního minerálu (BMD) je nižší než $-2,5$ T-skóre, a to pouze pokud se měří v bederní páteři nebo v proximálním femuru metodou dvouenergií rtg absorpciometrie. Zdůvodňuje se to tím, že BMD vysvětluje 75–90 % variability kostní mechanické odolnosti a riziko zlomenin se zvyšuje 1,5–3x s každým snížením BMD o 1 T-skóre.⁸ Ve skutečnosti však nebyl nikdy zjištěn práh BMD, po jehož překročení by byla zlomenina nevyhnutelná, a většina zlomenin vzniká u osob, které mají jen osteopenii.⁹ Tento postup umožňuje léčit pouze 27 % ze všech osob, které v dalších letech utrpí zlomeninu. Proto bylo ve Spojených státech doporučeno léčit nemocné s BMD pod -2 SD, pokud nemají další významné rizikové faktory, a pod $-1,5$ SD, pokud jsou rizikové faktory prokázány.¹⁰ Významnými rizikovými faktory jsou mieně zlomenina prodělaná po 50. roce věku, zlomenina u příbuzného v první linii, hmotnost pod 58 kg, kouření a užívání glukokortikoidů po dobu delší než 3 měsíce. Toto doporučení umožňuje léčit 55 % osob, které později utrpí zlomeninu.

Dosavadní způsob identifikace nemocných, kteří potřebují léčbu, je zejména v Evropě značně konzervativní, protože se osteodenzitometrické vyšetření doporučuje jen pacientům s některým z rizikových faktorů (tabulka 2) a léčení jsou jen nemocní s osteodenzitometricky prokázanou OP. Dostupná epidemiologická data však umožňují vyhledávat pacienty, kteří mají významné riziko zlomeniny, a proto léčbu potřebují.¹¹ Světová zdravotnická organizace (WHO) ve spolupráci s Mezinárodní nadací pro osteoporózu (IOF) zpracovává doporučení hodnotit individuální absolutní riziko prodělat během dalších 10 let (IAR10) zlomeninu kyčle, obratle, případně všechny osteoporotické zlomeniny. Vychází se přitom z relativního rizika daného typu zlomeniny u žen ve věku 70 let v dané zemi nebo geografické oblasti. Tato hodnota se pak koriguje podle stupně úbytku kostní hmoty (preferenčně Z-skóre zjištěné v celkovém proximálním femuru pomocí DXA, při použití jiných technik měření BMD nebo QUS jsou koeficienty jiné). Víme, že každý pokles BMD celkového proximálního femuru o 1 Z-skóre znamená zvýšení rizika zlomeniny obratle 1,9x a rizika zlomeniny kyčle 2,4x, že riziko zlomeniny obratle se zdvojnásobuje při každém zvýšení věku o 8 let a riziko zlomeniny proximálního femuru při každém zvýšení věku o 6 let. Riziko je vyšší u žen s podprůměrnou hodnotou BMI a stoupá s počtem, závažností a typem prodělaných zlomenin. Například pokud už pacientka prodělala zlomeninu obratle, je riziko další zlomeniny obratle zvýšené

3,3x a riziko zlomeniny kyčle 1,8x. Pro další korekce mohou být použity jiné významné validované faktory rizika zlomenin (kouření, rodinná anamnéza zlomeniny, užívání glukokortikoidů, rychlost úbytku kostní hmoty, genetické ukazatele, nedostatečné zásobení vitamínem D, situace nebo léky, které zvyšují sklon k pádům, a další). Uvedený model byl validován pro ženy ve Švédsku, kde jako ekonomicky zdůvodnitelné bylo nejméně 10% IAR10 kyčle.¹²

Znalost IAR10 obratle nebo proximálního femuru může nemocné motivovat při rozhodování podstoupit dlouhodobou léčbu a lékaři umožňuje odhadnout počet žen, které je při daném riziku třeba léčit přípravkem se známou účinností, aby se předešlo jedné nové zlomenině. Pro plátce zdravotní péče přináší hodnocení individuálního absolutního rizika zlomenin jednak možnost rozhodnutí, od jakého stupně absolutního rizika bude svým klientům ten který léčebný přípravek hradit, jednak zlepšení kontroly léčby OP.

Zmíněné klinické faktory (stupeň úbytku kostní hmoty, věk, prodělaná zlomenina, BMI, stupeň resorpce a novotvorby kosti, příčiny sekundární OP a další) vlastně zastupují ukazatele kvality kosti, které nejsou zatím v klinické praxi dostupné. Význam stupně snížení BMD a rychlosti kostní remodelace byl zmíněn výše. **Věk** pacientek je významným a na BMD nezávislým faktorem rizika zlomenin (obrázek 7)^{13,14} především proto, že se s věkem mění kvalita kosti, klesá novotvorba kosti a akumulují se mikropoškození kostní hmoty. S věkem také stoupá riziko pádů, zejména po 70. roce. Podle epidemiologických studií se riziko zlomeniny proximálního femuru u žen výrazněji zvyšuje až ve věku nad 70 let (obrázek 1). **Prodělaná zlomenina** vypovídá nejen o poklesu BMD, ale také zhoršení kvality kosti, a navíc představuje změnu osového uspořádání kosti a přenesení mechanické zátěže na vedlejší úseky skeletu (obratle). Jakákoliv zlomenina, pokud k ní dojde bez závažného úrazu u osob starších 50 let, má být posuzována jako možný důsledek OP. Zlomeniny obratlů mají klíčový význam, protože vznikají již u mladších žen a zhoršují kvalitu života, neboť riziko dalších zlomenin obratlů a kyčle stoupá s počtem a závažností prodělaných zlomenin^{15–17} a protože riziko úmrtí po klinické zlomenině obratle je obdobné jako po zlomenině proximálního femuru.¹⁸ Rtg vyšetření páteře je důležité u všech pacientů s OP a bolestmi v zádech, progresující kyfózou anebo snižováním výšky těla. Doporučuje se předozadní a boční snímek hrudní a bederní páteře při zachování standardní vzdálenosti rtg lampy a filmu. Za frakturu obratle se na bočním snímku považuje snížení přední, střední nebo zadní výšky obratle o více než 20 % a rozdíl výšky sousedních obratlů o více než 20 %.

Co to znamená z hlediska algoritmu diagnostiky a léčby OP? V algoritmu diagnostiky OP se zřejmě až do zveřejnění postupu stanovení individuálního rizika zlomeniny, které zpracovává WHO, nic nezmění. Snížení BMD o nejméně 2,5 T-skóre zůstává kritériem pro osteodenzitometrickou diagnostiku OP a trvá doporučení odborných společností, aby klinická diagnóza OP byla založena na komplexním klinickém, radiologickém a laboratorním vyšetření nemocných. Později se budou při hodnocení IAR10

používat Z-skóre, věk a další validovaná kritéria rizika zlomenin. Proto se pravděpodobně zvýší počet žen s vyšším rizikem zlomenin vyžadujících léčbu. Protože se při hodnocení rizika zlomenin výrazně zvýší váha informace o prodělané zlomenině, mělo by být už dnes standardem přesné měření výšky nemocných při vstupním vyšetření a všech dalších kontrolách pomocí stadiometru.

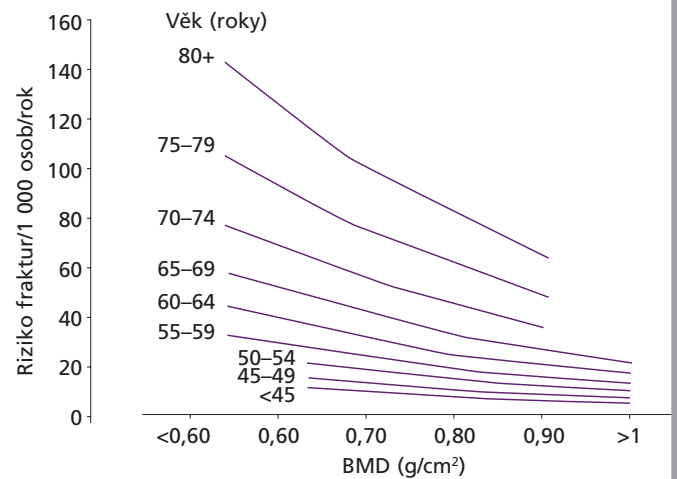
S novými doporučenými postupy bude poskytování léčby transparentnější a kontrolovatelnější, ale také se zvýší nároky na interpretaci údajů o léčích. Do dosavadních klinických studií byly pacientky zařazovány na základě zjištěné OP, a nikoli na základě rizika zlomeniny v dalších 10 letech, ale nemělo by být problémem dosavadní data přehodnotit tak, aby pro každý lék byla stanovena hladina rizika, kdy má příslušná léčba statisticky průkazný účinek. Nicméně již dnes výsledky studií umožňují stratifikovat farmakologickou léčbu tak, aby individuálně respektovala přinejmenším stupeň úbytku kostní hmoty, věk nemocných a přítomnost prevalentní zlomeniny. Studie rovněž umožňují současně zvažovat dlouhodobý vliv léčby na kvalitu kosti, která je v definici OP zdůrazňována. Různé léky se totiž liší mechanismem svého účinku na kost, a proto různě ovlivňují kvalitu kosti.³ Jelikož OP je chronickým onemocněním a vyžaduje dlouhodobou péči, je součástí stratifikace léčby kromě již zmíněné bezpečnosti pro kost také individuální posouzení celkové bezpečnosti a reálnosti mnohaletého podávání zvoleného léku. Jen tak lze zajistit dlouhodobou adherenci k léčbě, která je při OP stejně tak jako při jiných chronických onemocněních závažným klinickým problémem.

Prevence osteoporózy

Primární prevence osteoporózy má za cíl umožnit během dětství a v dospívání vytvoření maxima kostní hmoty, jaké u daného jedince dovoluje jeho genetická výbava. Kromě přiměřené fyzické aktivity, přiměřeného přívodu vápníku a bílkovin v potravě, přiměřeného zásobení vitamínem D a C i vyloučení toxických vlivů prostředí (kouření, těžké kovy, nadměrný příjem fosfátů apod.). Denní potřeba vápníku u dětí ve věku do 6 měsíců je 0,1 g/kg, do 6 let 0,4–0,65 g, mezi 6–10 lety 0,6–0,85 g a mezi 10–20 lety 0,75–1,30 g. U 13–16letých chlapců se doporučuje 1,1–1,5 g vápníku denně.¹⁹ Dokonce i po 18. roce věku, kdy je už většina kostní hmoty utvořena, lze přívodem vápníku a cvičením zvýšit obsah minerálu ve skeletu o více než 5 %. U žen je důležité zajištění dostatečného zásobení organismu vápníkem během gravidity a laktace. Nezbytnou podmínkou vývoje skeletu v dospívání je přiměřená produkce pohlavních hormonů, a tedy také včasné rozpoznání a léčení poruch pohlavního dospívání.

Sekundární prevence OP má zabránit ztrátám kostní hmoty, které jsou důsledkem fyziologického poklesu estrogenů po menopauze u žen, nevhodného životního stylu a některých onemocnění. Především jde o zajištění přiměřené **fyzické aktivity**, která stimuluje osteoblasty k novotvorbě kostní hmoty (především pravidelnou rychlou chůzí, ales-

obrázek 7 Závislost rizika zlomenin na denzitě kostního minerálu (BMD) a na věku (Podle 13)



poň 4 hodiny denně). Ostatní cvičení upravují stav svalstva a svalové koordinace a brání tak pádům a zlepšují kondici a kvalitu života pacientů.²⁰ Prevence pádů je multifaktoriální, patří k ní mj. úprava prostředí (podlahy, prahy), zdravotní pomůcky (hole, brýle), případně protektory kyčlí a úprava ostatní medikace (pokud možno vysadit benzodiazepiny).

Tělesná hmotnost se má udržovat přiměřeně výšce postavy, protože neúměrně nízká hmotnost je rizikovým faktorem OP. Strava má být vyvážená a má obsahovat dostatek bílkovin. Vyvážená strava je zásadně doporučena také pro zajištění doporučeného příjmu vápníku. **Strava** bez mléčných výrobků zajišťuje denně 0,4 až 0,5 g vápníku, ale pro udržení rovnováhy mezi příjmem a výdejem vápníku a tím také stavu kostí je třeba dalších 0,5 g (půl litru nízkotučného mléka, 65 gramů tvrdého tvarohu nebo eidamského sýra nebo čtvrt litru bílého jogurtu). U dětí je účinnost absorpce vápníku kolem 75 %, v dospělosti je jen 30–50 % a po 66. roce dále klesá s věkem.²¹ Absorpční schopnost střeva pro vápník klesá při deficitu sexagenů a vitamínu D a při hyperkortisolismu, v přítomnosti kyseliny fytové a šťavelové, nadměrného množství vlákniny, solí hořčičíku, draslíku a sodíku. Aby se zužitkovalo co nejvíce podaného vápníku, je vhodné ho podávat při jídle a v dávkách 500 mg nebo menších, nejlépe s jídlem. Doporučený denní přívod vápníku, celkově 1 g denně u žen před menopauzou a u mužů do 65 let věku a 1,5 g denně u žen po menopauze a u starších mužů, má být zajištěn u všech nemocných OP, a to i při další medikamentózní léčbě.

Doporučený denní přívod 400 IU vitamínu D je vhodné zajistit u všech pacientů zejména v zimních měsících, u starších pacientů se doporučuje 800 IU.¹⁹ Aktivní metabolity vitamínu D (1α -hydroxyvitamin D a kalcitriol) jsou v dávce zpravidla 2x 0,25 μ g denně indikovány pro léčbu osteoporózy u pacientů se zhoršenými funkcemi ledvin.

U žen déle než pět let po menopauze suplementace vápníkem v dávce 500–1000 mg denně a vitamínem D v dávce 400–800 IU denně zpomaluje úbytek kostní hmoty. U osob s nízkým denním příjmem vápníku a u osob s deficiencí vitamínu D prokazatelně snižuje riziko nevertebrálních zlomenin (o 24 až 50 %) a zlomenin kyčle (o 29 %).²² Vitamin D, a zejména 1 α -hydroxyvitamin D se uplatňují nejen přímým účinkem na osteoblasty, ale také úpravou myopatie navozené hypovitaminózou D a následně snížením rizika pádů a tím i zlomenin.²³

Pokud je u dospělých žen a mužů s osteopenií potvrzena dostatečná produkce sexogenů, nejsou přítomny příčiny sekundární OP, nedošlo k fraktuře a není zrychlena kostní remodelace, postačuje přiměřený přívod vápníku potravou a vitamínu D potravou a insolací. Pokud není dostatečné zásobení vápníkem a vitamínem D dosažitelné z přirozených zdrojů, lze individuálně zvážit nutnost medikamentózní suplementace vápníkem a vitamínem D. Významným opatřením v prevenci OP je pravidelné a přiměřené zatěžování skeletu pohybem.

Primární prevence zlomenin je vhodná u dospělých žen a mužů s osteopenií a zrychleným úbytkem kostní hmoty. Pokud není prokázáno jiné metabolické nebo nádorové onemocnění skeletu, ale je prokázána některá z příčin sekundární OP, je nutné léčit základní onemocnění. Podobná úvaha platí také u žen v prvních letech po menopauze, pokud mají osteopenii a zvýšenou osteoresorpci. U nich je metodou první volby **hormonální substituční terapie**, pokud není průkazné riziko nežádoucích účinků léčby. Léčba nejen zabraňuje dalšímu úbytku kostní hmoty, ale prokazatelně snižuje riziko zlomeniny distálního předloktí,²⁴ která je typickou osteoporotickou zlomeninou v prvních letech po menopauze. Léčbu indikuje a řídí gynekolog. Alternativou je užití **tibolonu**, který na skelet působí jako estrogen. Bezpečnost delšího než pětiletého užívání estrogenů v kombinaci s progestiny byla opakovaně zpochybněna potvrzeným zvýšením rizika invazivního nádorového onemocnění prsu (o 26 %), kardiovaskulárních komplikací (o 29 %) v prvním roce a iktu (o 41 %) ve druhém až šestém roce terapie.²⁵ U žen, které hormonální přípravky po menopauze nemohou užívat, a u žen, které ukončily hormonální léčbu, je účinná dlouhodobá léčba raloxifenem,²⁶ kterou však zdravotní pojišťovny nehradí.

Farmakologická léčba OP

V algoritmu léčby osteoporózy je především vhodné respektovat poměrně vysoké riziko první zlomeniny obratle, která hrozí ženám mladším 70 let. V tomto věku utrpí za jeden rok zlomeninu obratle 1,3 % českých žen (obrázek 1). Naproti tomu je riziko zlomeniny proximálního femuru až do 70 let věku velmi nízké. Klíčový význam zlomeniny obratle pro kvalitu života, morbiditu a mortalitu a nastartování kaskády dalších zlomenin byl již zdůrazněn. Snaha o snížení rizika první zlomeniny je proto medicínsky i ekonomicky zdůvodněna.

Pokud ženy mladší 70 let již trpí OP, která je chronickým onemocněním, budou s velkou pravděpodobností potřebovat dlouhodobou terapii, bezpečnou z hlediska kvality kosti, ale také jinak dlouhodobě žádoucí pro pacientku – ať už příznivým účinkem na kost nebo dalším příznivým účinkem na tkáň jiné než kost. Tento požadavek splňuje **raloxifen**, selektivní modulátor estrogenních receptorů. Není to steroidní hormon, ale syntetická látka působící na kost jako agonista estradiolu a v reprodukčních tkáních jako jeho antagonist. Tato tkáňová selektivita raloxifenu odráží rozdílné zastoupení receptorů, koregulatorů a profilu specifických úseků cílové DNA v různých tkáních. Léčba raloxifenem u žen bez prevalentní zlomeniny upravuje biochemické ukazatele kostní resorpce i novotvorby již během prvního roku k průměru premenopauzálního rozmezí, po 3 letech zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře průměrně o 2,6 % a proximálního femuru o 2,1 % a snižuje riziko první zlomeniny obratle o 55 % a riziko mnohočetných kompresí obratlů o 93 %.²⁷ Tříletá léčba uchrání před novou zlomeninou obratle jednu ze 45 žen, čtyřletá léčba jednu ze 34 žen; účinek léku je tedy při pokračujícím podávání plně zachován. Ke zřídka se vyskytujícím vedlejším účinkům léčby raloxifenem patří návaly horka a křeče v lýtkách. Raloxifen je kontraindikován u žen s tromboembolicou chorobou a při alergii na raloxifen.

Riziko první zlomeniny obratle prokazatelně klesá také u žen léčených alendronatem (v průměru o 44 %)²⁸ a podle post hoc analýzy také při léčbě risedronatem.²⁹ Tyto léky však mohou individuálně navodit nadměrné snížení nejen osteoresorpce, ale také novotvorby kosti. Pokud nebude vyloučen negativní vliv tohoto snížení na kvalitu kosti, je při rozhodování o mnohaleté léčbě mladších pacientek nutná opatrnost. Ke zřídka se vyskytujícím nežádoucím účinkům léčby aminobisfosfonáty patří iritace sliznice horního úseku GIT. Léky jsou kontraindikovány při vředové chorobě gastroduodenální.

Protože roční náklady na léčení zlomeniny obratle jsou desetkrát nižší než náklady na léčení zlomeniny proximálního femuru, má podávání antiresorpčních léků mladším ženám s vysokým rizikem první zlomeniny obratle jen medicínské zdůvodnění. Při ekonomické rozvaze se však zdůrazňují příznivé účinky raloxifenu na prsní žlázu, kde jako antagonist estradiolu snižuje po 4 letech léčby u žen s postmenopauzální OP výskyt karcinomu prsu o 62 % a invazivního karcinomu prsu s expresí estrogenních receptorů o 84 %.³⁰ Tento účinek byl zachován i po 8 letech léčby. Endometrium zůstává při léčbě raloxifenem atrofické, a nezvyšuje se proto riziko nádorového onemocnění dělohy. Náklady na roční léčbu nádorového onemocnění prsu uváděné v zemích Evropské unie se pohybují v rozmezí odpovídajícím 425–550 tisíc Kč. V algoritmu rozhodování o indikaci léčby lze proto dlouhodobou léčbu raloxifenem u žen ve věku do 70 let, pokud trpí OP s rizikem zlomeniny a nemají kontraindikace, považovat za metodu první volby.

Druhou skupinu tvoří **pacientky ve věku do 70 let, které mají vysoké riziko další zlomeniny obratle**. Při rozhodování o léčbě žen v této věkové skupině je hlavním

cílem předejít další zlomenině obratle. V klinických studiích u této skupiny žen s OP se riziko nové zlomeniny obratlů prokazatelně snižovalo při léčbě risedronatem o 31 %, resp. 38 %, ^{31,32} alendronatem o 48 %, ³³ ibandronatem o 62 %, ³⁴ strontium ranelatem o 41 %, ³⁵ calcitoninem o 38 % ³⁶ a raloxifenem o 30 %. ²⁷ Naproti tomu žádný z uvedených léků prokazatelně nesnižoval riziko zlomenin proximálního femuru u žen v této věkové skupině, kdy pády jsou málo časté. U žen s těžkou postmenopauzální OP, mladších 70 let, je tedy široký výběr léků, a je proto možné přihlížet k jejich dlouhodobé snášenlivosti a možným nežádoucím účinkům, rozdílnému mechanismu účinku na kvalitu kosti a příznivým účinkům na tkáň jiné než kost. Vzhledem k očekávané délce života pacientek i zde platí potřeba opatrnosti při dlouhodobém užívání léků, které nadměrně snižují remodelaci kosti. Není vhodné podávání aminobisfosfonátů u nemocných s vředovou chorobou gastroduodenální a raloxifenu nemocným s anamnézou tromboembolické nemoci. Strontium vázané v kosti absorbuje rtg záření a měření BMD nelze použít k přesnému monitorování účinků léčby. Strontium v krvi interferuje s běžně užívaným kolorimetrickým stanovením sérové koncentrace vápníku, a tento významný ukazatel je proto třeba vyšetřovat atomovou absorpční spektrofotometrií. Účinek nazálního podávání calcitoninu může být snížen při rhinitis a atrofií nosní sliznice, příp. down-regulací receptorů a při dlouhodobé léčbě má být ověřována přetrvávající účinnost léčby.

Z antiresorpčních léků jsou u nemocných s **vysokým rizikem zlomeniny proximálního femuru** léčbou první volby aminobisfosfonáty. Signifikantní snížení rizika zlomeniny proximálního femuru bylo zjištěno pro risedronat a alendronat u žen v průměru starších 70 let, pokud měly pokročilou postmenopauzální osteoporózu a pokud již prodělaly zlomeninu. ^{33,37} Při podávání risedronatu se však riziko zlomeniny průkazně nesnížilo u podskupiny starých žen bez prevalentní zlomeniny a průkazně nepokleslo ani u žen starších 80 let, pokud byly do studie zařazeny převážně kvůli jinému významnému riziku zlomeniny. U takovýchto pacientek je tedy třeba jiných opatření, aby se zabránilo zlomeninám proximálního femuru. Rychlé a výrazné snížení rizika zlomeniny účinkem aminobisfosfonátů vyplývá z mechanismu účinků těchto léků. Pro další léky (raloxifen, calcitonin, ibandronat a strontium ranelat) nebyl u žen starších 70 let účinek na snížení rizika zlomenin proximálního femuru jako primární cíl testován.

Pro pacientky starší 70 let s prokázanou osteoporózou (BMD nižší než $-2,5$ T-skóre), které již prodělaly některou

z osteoporotických zlomenin a mají vysokou pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let zlomeninu kyčle, je dlouhodobá medikamentózní léčba OP ekonomicky zdůvodněna. Náklady na léčbu zlomeniny proximálního femuru se v zemích Evropské unie během prvního roku po úrazu odhadují u jednoho pacienta ve věku 60–80 let na 250–400 tisíc Kč. K tomu přistupuje odhad hodnoty kvality života za rok (v 70 letech kolem 500 000 Kč).

Pokud je cílem léčby u osob s vysokým rizikem zlomenin skutečně zvrátit průběh nemoci a zvýšit množství a kvalitu kostní hmoty, je logické užít přípravky **stimulující novotvorbu kosti**. Z těchto léků je k léčbě postmenopauzální osteoporózy registrován syntetický rekombinantní aminoterminální fragment lidského parathormonu hPTH, ^{1–34} teriparatid. Tento fragment má plně zachovanou biologickou účinnost nativního PTH na kalciofosfátový a kostní metabolismus. Mechanismus účinku léku zajišťuje tvorbu normální organické kostní matrix v trámčité i kortikální kosti a významně zvyšuje endokortikální i periostální apozici kosti. V klinické studii po 21 měsících léčby kleslo riziko zlomenin obratlů o 67 %, mnohočetných zlomenin obratlů o 77 % a neobratlových zlomenin o 53 %, bolesti zad byly velmi průkazně nižší a tělesná výška žen se nesnížila. ³⁸ Doporučená doba podávání je 18 měsíců, poté je vhodné po vysazení teriparatidu zajistit uchování získané kostní hmoty antiresorpčním přípravkem. Riziko zlomenin se však během dalších 18 měsíců nezvyšuje, ani pokud je po vysazení teriparatidu zajištěn pouze přiměřený přívod vápníku a vitamínu D. V algoritmu rozhodování o indikaci léčby je teriparatid vzhledem k vysoké ceně vyhrazen pro léčbu těžké postmenopauzální osteoporózy.

Závěr

Hodnocení dlouhodobého rizika zlomenin umožní poskytnout léčbu všem ohroženým nemocným. Stratifikací léčby postmenopauzální osteoporózy je zohledněna nejenom závislost rizika zlomenin na množství kostního minerálu, věku a prodělané zlomenině, tak jak to vyplývá z velkých klinických studií, ale je zohledněno také prokázané ovlivnění ukazatelů kvality kostní hmoty daným lékem při jeho dlouhodobém užívání. O úspěchu léčby rozhoduje nejenom zvýšení BMD, ale také zlepšení nebo alespoň zachování kvality kosti. Léčba musí být dlouhodobá a předpokladem toho je ochota pacientky lék pravidelně užívat. Při tom se také významně uplatňuje informace o nežádoucích nebo naopak o příznivých účincích léčby na tkáň a orgány jiné než skelet.

Literatura

- 1 NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785–95.
- 2 Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11(Suppl 6): S2–17.
- 3 Štěpán JJ, Alenfeld F, Boivin G, et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul* 2003;37(4):225–38.
- 4 Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477–501.
- 5 Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):386–393.
- 6 Borah B, Dufresne TE, Chmielewski PA, et al. Risedronate preserves bone architecture in postmenopausal women with osteoporosis as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Bone* 2004;34(4):736–46.
- 7 Štěpán JJ, Burr DB, Pavo I, et al. Prevalent fractures, low bone mineral density and ageing are associated with greater histomorphometric indicators of microdamage accumulation in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005;20(Suppl 1): SA 356.
- 8 Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390–406.
- 9 Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004;34(1): 195–202.
- 10 Foundation NO. Analyses of the effectiveness and cost of screening and treatment strategies for osteoporosis: a basis for

- development of practice guidelines. *Osteoporos Int* 1998;8:1–88.
- 11 Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359(9321):1929–36.
 - 12 Kanis JA, Dawson A, Oden A, et al. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. *Osteoporos Int* 2001;12(5):356–61.
 - 13 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81(6):1804–9.
 - 14 O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):1010–8.
 - 15 Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):821–8.
 - 16 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15(4):721–39.
 - 17 Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320–3.
 - 18 Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003;18(7):1254–60.
 - 19 Burckhardt P, Havelka S, Lips P, et al. Konsensuskonferenz uber die optimale Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr. *J Miner Stoffwechsl* 1995;2(4):5–11.
 - 20 Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1208–14.
 - 21 Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Calcium balance and calcium requirements in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1977;30(10):1603–11.
 - 22 Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002;13(3):257–64.
 - 23 Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(2):343–51.
 - 24 Randell KM, Honkanen RJ, Kroger H, et al. Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women? *J Bone Miner Res* 2002;17(3):528–33.
 - 25 Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321–33.
 - 26 Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160(22):3444–50.
 - 27 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637–45.
 - 28 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280(24):2077–82.
 - 29 Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002;13(6):501–5.
 - 30 Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65(2):125–34.
 - 31 Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11(1):83–91.
 - 32 Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344–52.
 - 33 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535–41.
 - 34 Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241–9.
 - 35 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350(5):459–468.
 - 36 Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267–76.
 - 37 McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333–40.
 - 38 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434–41.
 - 39 Štěpán JJ, Havelka S, Kamberská Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002;9(3):7–13.
 - 40 Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17(4):716–24.
 - 41 Heaney RP. Estrogen-calcium interactions in the postmenopause: a quantitative description. *Bone Miner* 1990;11(1):67–84.