

Prevence a léčba osteoporózy: kauzální, nebo symptomatická?

Prevention and treatment of osteoporosis: causal or symptomatic?

Jan Štěpán

Revmatologický ústav a 1. LF UK, Praha

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

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 28. 6. 2019

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 2. 7. 2019

Abstrakt

S prodlužující se střední délkou života a stárnutím populace se zvyšuje závažnost zdravotních a sociálně ekonomických důsledků osteoporózy u žen i u mužů. Potenciál snížit tato rizika mají kauzální opatření. Syndrom osteoporózy je převážně klinickou manifestací stárnutí (involuční osteoporóza) a onemocnění (sekundární osteoporóza). Při involučním úbytku kostní hmoty je účinným kauzálním opatřením v prevenci osteoporózy a zlomenin fyzická aktivita a úprava dietního režimu. U osob se sekundární osteoporózou je kauzálním opatřením první volby účinné léčení základní příčiny, u žen v prvních letech po přechodu menopauzální hormonální terapie nebo selektivní modulatory receptorů pro estrogener. Pokud nejsou tato opatření možná nebo účinná, je u osob se významně vyšším rizikem fraktur doporučena symptomatická farmakoterapie osteoporózy, ať již antiresorpční, nebo osteoanabolická.

Klíčová slova: involuční osteoporóza – prevence – osteoporózy – riziko zlomenin – sekundární osteoporóza – terapie osteoporózy

Abstract

The severity of the health and socio-economic consequences of osteoporosis in women and in men increases with increasing life expectancy and the ageing of the population. The potential to reduce these risks is with causal measures. Syndrome of osteoporosis represents clinical manifestation of aging (involitional osteoporosis) and chronic diseases (secondary osteoporosis). In subjects with involitional bone loss, the physical activity and low inflammatory index diet appears an effective causal measure in the prevention of osteoporosis and fractures. In secondary osteoporosis, an effective first-line option is treatment of the underlying disease; during early postmenopause hormonal therapy or selective estrogen receptor modulators should be considered. Otherwise, in people with significantly high fracture risk, symptomatic antiresorptive or bone anabolic therapy is available.

Key words: fracture risk – involitional osteoporosis – prevention of osteoporosis – secondary osteoporosis – treatment of osteoporosis

Úvod

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením množství kostní hmoty a/ nebo zhoršením její kvality v takovém rozsahu, že je významně zvýšená pravděpodobnost nízkotraumatické zlomeniny. Tato definice umožňuje léčit symptomy osteoporózy. V České republice lze podávat antiosteoporotické

léky pacientům, pokud je jejich kostní minerální denzita (Bone Mineral Density – BMD) < -2,5 T-skóre, případně pacientům s nízkotraumatickou zlomeninou, ale není přijata úhrada léčby podle stupně rizika zlomenin. Lze užít antiresorpční léky, které zvyšují mineralizaci kosti (BMD), výjimečně lze užít osteoanabolický teriparatid, který zvyšuje množství kostní hmoty. Definice osteopo-

rózy ale nedává prostor pro preventivní antiosteoporotickou farmakoterapii, a snad i proto není v České republice zajištěna prevence postmenopauzální osteoporózy. Přitom s narůstajícím počtem seniorů se v příštích desetiletích budou zvyšovat zdravotní, sociální a farmakoekonomické důsledky osteoporózy. Počet zlomenin má být v roce 2025 o třetinu vyšší než v roce 2010 [1], v průběhu něž utrpělo některou ze zlomenin 2,1 % žen (43 700 z 2,09 milionu) a 1,6 % mužů (28 500 z 1,71 milionu) ve věku nad 50 let. V r. 2010 činily náklady na léčbu osteoporózy téměř 1,4 miliardy Kč, a to i když byla léčena jen desetina mužů a čtvrtina žen s densitometricky diagnostikovanou osteoporózou [1]. Současná praxe vyhledávání a léčení osob s vysokým rizikem zlomenin nebo s incidentní frakturou neřeší mimořádnou ekonomickou zátěž, která bude spojena s rostoucím počtem osteoporotických zlomenin v České republice. Platí to zejména pro neobratlové zlomeniny, které představují 80 % všech zlomenin u starších osob. Pokud se antiosteoporotické léky užívají doporučeným způsobem a dostatečně dlouho, anti-resorpční přípravky snižují riziko těchto zlomenin o 20 %, teriparatid o více než 50 % [2,3]. Užívání anti-resorpčních přípravků však ukončují do 2 let více než dvě třetiny léčených osob [4] a osteoanabolická léčba teriparatidem je prakticky nedostupná. Poskytování symptomatické antiosteoporotické léčby je nákladné a vyžaduje dlouhodobou mezioborovou spolupráci a zejména zajišťování a kontrolu individuální účinnosti, adherence a bezpečnosti léčby [5]. Cílem tohoto sdělení je zdůraznit potřebu a výhody kauzální prevence a léčby involuční a sekundární osteoporózy. Léčba idiopatické osteoporózy je zatím pouze symptomatická.

Involuční osteoporóza

Involuční osteoporóza se klasifikuje jako primární, protože je asociována s nemodifikovatelným faktorem, stárnutím. Patří spolu se sarkopenií k biologickým projevům syndromu frailty, dynamického klinického stavu se zvýšenou fyzickou křehkostí, jejíž příčinou je se stárnutím související zhoršování se psychologických, fyzických a sociálních funkcí jedince. Involuční osteoporóza je projevem s věkem asociovaného poklesu funkce osteoblastů při zachované osteoklastické osteoresorpce. Pokud není významně zvýšeno riziko zlomenin, nelze involuční úbytek a zhoršování kvality kostní hmoty, ke kterému dochází fyziologicky s postupujícím věkem u všech mužů i žen, považovat za onemocnění. Involuční úbytek kostní hmoty však může být akcentován dalšími orgánovými poruchami, které rovněž závisejí na věku (diabetes, neurodegenerativní onemocnění, syndrom frailty, poruchy renálních funkcí, cévní, nádorová nebo kloubní onemocnění). V současné době se hledají způsoby, jak ovlivnit základní mechanismy stárnutí. S věkem se ve tkáních hro-

madí prozánětlivé buňky s fenotypem, označovaným SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype), které v kosti navozují útlum novotvorby kosti a zvýšení osteoresorpce [6]. Na věku závislý úbytek a zhoršování kvality kostní hmoty lze experimentálně upravit genetickou manipulací, senolytiky (desatinib, quercetin) nebo inhibicí buněk s fenotypem SASP. Všechny tyto přístupy mají obdobný účinek: vedou k utlumení resorpce kosti, ale nedochází k útlumu novotvorby kostní hmoty. Mohou také upravovat riziko dalších orgánových změn asociovaných s věkem, jako jsou kloubní, kardiovaskulární, neurodegenerativní nebo metabolické poruchy. Jejich účinek je tedy zcela rozdílný od účinků léčby aminobisfosfonáty nebo denosumabem, které tlumí resorpci, ale také novotvorbu kosti.

Klinicky ověřeným kauzálním opatřením k inhibici buněk s fenotypem SASP je tlumení chronického zánětu mírného stupně, který je prokazován při involuční osteoporóze, při sarkopenii a obecně při syndromu frailty. Prvním z těchto opatření je fyzická aktivita. Změny svalové hmoty, svalové síly, fyzické výkonnosti a BMD páteře a proximálního femoru u žen a mužů (průměrný věk 66 ± 5 let) byly prokázány už po 8 měsících intenzivního cvičení 2krát týdně po dobu 30 minut [7]. U výkonných atletů o průměrném věku 24 let a u trvale výkonných atletů ve věku 64 let byly hodnoty hsCRP a IL6 významně vyšší, než u necvičících mužů v obdobném věku [8]. Zvýšení množství a objemu kosti se zjišťuje při vysokém a dlouhodobém zatížení kosti, při kterém novou kostní hmotu tvoří také osteoblasty, tvořené z buněk kambiové vrstvy periostu, stimulované svalovými kontrakcemi [9]. Druhým kauzálním opatřením ke snížení rizika zlomenin je podle prospektivních randomizovaných studií dlouhodobá protizánětlivě účinkující strava [10]. Tato opatření jsou obecně doporučována, ale jejich mechanismus účinků se pacientům dostatečně nevysvětluje.

Sekundární osteoporóza

Sekundární osteoporóza je charakterizována zhoršením pevnosti kostí, navozeným nedostatečnou tvorbou sexagenů a některými onemocněními nebo medicací. Sekundární příčiny zhoršování množství a kvality kostní hmoty mohou navyšovat riziko zlomenin v celém období dospělosti u žen i u mužů, u žen po menopauze i při involučním úbytku kostní hmoty. Polovina až dvě třetiny nemocných osteoporózou má prokazatelné sekundární příčiny úbytku kostní hmoty. Sekundární příčiny je třeba hledat zejména u pacientů s nízkou hodnotou Z-skóre BMD. Účinné léčení vyvolávající příčiny sekundární osteoporózy je kauzálním opatřením první volby k udržení nebo zlepšení množství a kvality kostní hmoty, ke snížení rizika zlomenin a k zachování nebo zlepšení kvality života.

Osteoporóza z nedostatečnosti vitamínu D

Nejčastější typ sekundární osteoporózy je u starších osob navozen nedostatečností vitamínu D a s ní asociovanou sekundární hyperparatyreózou. Tato zdravotní komplikace je nejčastější dlouhodobou příčinou zlomenin periferního skeletu. Prevalence nedostatečnosti vitamínu D je v naší zeměpisné šířce 27–61 %, prevalence těžké nedostatečnosti vitamínu D je 5–31 %. Celoročně nedostatečně zásobení vitamínem D má třetina 70letých žen se zlomeninami obratlů [11] a naprostá většina pacientů se zlomeninou kyčle [12]. Doporučení, aby byly v populaci zajištěny sérové hodnoty kalcidiolu 50–100 nmol/l, vycházejí z výsledků randomizovaných studií, které hodnotily sérové koncentrace 25(OH)D, při kterých se do referenčních mezí upravují sérové koncentrace PTH, případně kalcitriolu nebo hodnoty střední absorpce vápníku a při kterých se udržuje denzita kostního minerálu [13]. Suplementace doporučenými denními dávkami 800 IU (20 µg) vitamínu D (Recommended Dietary Allowance -RDA, která zajišťuje příjem vitamínu D, potřebný pro 97,5 % populace) je bezpečným opatřením. Pokud se zvažuje strategie zvýšení zásobení vitamínem D v populaci, je nezbytné hodnotit důsledky nejenom nedostatku, ale také nadbytku vitamínu D [14]. Intermitentně vyšší příjem vitamínu D (už při hodnotách kalcitriolu > 125 nmol/l) může zvýšit riziko pádů a zlomenin. Přípravky s garantovaným obsahem vápníku nebo vitamínu D jsou proto dostupné na předpis praktického lékaře nebo specialisty. Vzhledem k vysoké prevalenci nedostatečnosti vitamínu D v populaci však individuální rozhodování o suplementaci nemůže zajistit plošnou prevenci úbytku kostní hmoty, navozeného nedostatečností vitamínu D. Ověřeným řešením je fortifikace mléka a mléčných produktů vitamínem D, která se osvědčila jako dosažitelné opatření pro trvalé zajištění doporučeného zásobení vitamínem D (sérové koncentrace kalcidiolu 59–75 nmol/l) ve Finsku. Bylo to dokumentováno studií u 1 017 osob, které neužívaly jinou suplementaci vitamínu D a po dobu 11 let měly denně v jídelníčku mléko fortifikované vitamínem D (10 µg/l). U těchto osob se mezi roky 2000 a 2011 zvýšila sérová koncentrace kalcidiolu o 20 nmol/l (95% CI: 19–21 nmol/l). V porovnání s tím se v daném období u osob, které fortifikované mléko nepily, zvýšila sérová koncentrace kalcidiolu jen o 14 nmol/l (95% CI: 12–16 nmol/l; $p < 0,001$). V r. 2000 měla ve Finsku v zimních měsících sérové koncentrace kalcidiolu < 50 nmol/l více než polovina populace, v roce 2011 jen 6 % obyvatel. Těžkou deficienci vitamínu D mělo v roce 2000 13 % lidí, v roce 2011 jen 0,6 % [15]. Fortifikace mléka a mléčných výrobků vitamínem D tedy významně zlepšuje zásobení vitamínem D u naprosté většiny obyvatel. Zdravotnictví se pak může zaměřit jen na

rizikové skupiny, jako jsou děti do 3 let, těhotné ženy, senioři a pacienti léčení pro osteoporózu.

Postmenopauzální osteoporóza

Druhým nejčastějším typem sekundární osteoporózy je postmenopauzální osteoporóza, která má rysy mírného chronického zánětu. Významné zrychlení osteoresorpce, navozené deficitem estrogenů, trvá po menopauze zpravidla 5–10 let. Pokles množství kostní hmoty v tomto období (podobně jako jiné příčiny nadměrné osteoresorpce kdykoli v dospělosti) predisponuje ke zvýšení rizika zlomenin ve vyšším věku. V současné klinické praxi chybí doporučení menopauzální hormonální terapie (MHT) jako účinné prevence zrychlení úbytku kostní hmoty. Přitom mimořádnou účinnost MHT na udržení množství a kvality kosti a na snížení rizika zlomenin prokázala řada randomizovaných, dvojitě zaslepených studií kontrolovaných placebem, a zejména studie Women's Health Initiative (WHI) u žen ve věku $63,3 \pm 7,1$ let. Ženy s intaktním uterem užívaly denně 0,625 mg konjugovaných estrogenů (Conjugated Equine Estrogen – CEE) a 2,5 mg medroxyprogesteron acetátu – MPA ($n = 8\,506$) nebo placebo ($n = 8\,102$). Studie byla u nich ukončena po 5,6 letech, důvodem bylo zvýšení rizika nádorového onemocnění prsu [16]. Ženy po hysterektomii užívaly CEE ($n = 5\,310$) nebo placebo ($n = 5\,429$), toto rameno studie bylo ukončeno po 7,2 letech pro zvýšení rizika výskytu iktu [17]. Celkově byly ženy sledovány po 13 let. Při léčbě CEE + MPA se významně snížilo riziko zlomenin obratlů (HR 0,68; 0,48–0,96) a riziko všech zlomenin (HR 0,76; 0,69–0,83). Při užívání samotného CEE se významně snížilo riziko zlomenin obratlů (HR 0,64; 0,44–0,93), riziko všech zlomenin (HR 0,72; 0,64–0,80) a zlomeniny kyčle (HR 0,61; 0,41–0,91) [17]. U této skupiny přetrvávalo snížení rizika zlomeniny kyčle i po 13,2 letech (HR 0,81; 0,68–0,97) [18]. Se závěry studie WHI se shoduje recentní metaanalýza 28 studií, která zahrnula 33 426 žen a hodnotila 2 516 zlomenin. MHT byla asociována s významným snížením relativního rizika všech fraktur (RR 0,74; 0,69–0,80), zlomenin kyčle (RR 0,72; 0,53–0,98), a zlomenin obratlů (RR 0,63; 0,44–0,91). U žen mladších 60 let bylo snížení rizika zlomenin ještě výraznější (RR 0,55; 0,44–0,68), než u žen starších (RR 0,77; 0,71–0,84). Riziko zlomenin se snižovalo při léčbě estradiolem i CEE (RR 0,55; 0,44–0,70, a RR 0,77; 0,71–0,83) [19]. Další studie prokázaly významné zvýšení BMD bederní páteře a proximálního femoru a úpravu biomarkerů remodelace kosti při léčbě perorálním mikronizovaným estradiolem a transdermálním estradiolem, a to i ve velmi nízkých dávkách. Účinnost parenterální MHT potvrdila metaanalýza 9 studií [20]. Zvýšení BMD a úpravu biomarkerů remodelace kosti navodila také intranazální aplikace estradiolu.

Důležitým zjištěním bylo, že po vysazení MHT pokračuje na věku závislý pokles BMD a nárůst rizika zlomenin, ale pozitivní účinky na kost dosažené během MHT přetrvávají po dalších 15 let [21]. MHT má proti antiresorpčním lékům řadu dalších předností: zvyšuje tvorbu kolagenu typu I, prodlužuje životnost osteoblastů, snižuje tvorbu sclerostinu a udržuje fyziologickou rovnováhu novotvorby kostní hmoty a osteoresorpce, pozitivně upravuje stav svalů a chrupavek a tlumí chronický zánět navozený deficiencí estrogenů [22–25]. Pokud byly ženy mladší 60 let léčeny samotným CEE, bylo po 13 letech významně sniženo riziko karcinomu prsu, všech nádorových onemocnění, infarktu myokardu a mortality [26]. U žen mladších 60 let, užívajících CEE a MPA, byla v porovnání s placebovou skupinou nižší mortalita a bylo nižší riziko koronární příhody, ale významně vyšší bylo riziko tromboembolizmu [27]. Posléze uvedené riziko nebylo zvýšené při transdermální MHT. Recentní zahraniční doporučené postupy zvažují MHT u žen mladších 60 let, pokud mají prokazatelně zvýšené riziko osteoporózy a nemají kontraindikace léčby [28–31]. Je také třeba uvést, že obdobný mechanismus účinku, jaký mají estrogeny, se uplatňuje při podávání selektivních modulátorů receptorů pro estrogeny. Raloxifen nejenom významně snižuje riziko zlomenin, ale také riziko nádorového onemocnění prsu [32]. Přesto ho v České republice zdravotní pojišťovny odmítají zajišťovat.

Osteoporóza způsobená chronickými chorobami

U osob s chronickými chorobami, vedoucími k sekundární osteoporóze, je včasná léčba základního onemocnění kauzálním opatřením k prevenci úbytku a zhoršení kvality kostní hmoty. Příkladem je léčba endokrinopatií [33], hypogonadizmu u mužů [34] nebo biologická léčba chronického zánětu. Při revmatoidní artritidě, střeňních zánětlivých onemocněních nebo psoriáze je biologická léčba zánětu účinným opatřením proti zhoršování kvality kostní hmoty, které (na rozdíl od antiresorpčních léků osteoporózy) netlumí nadměrně novotvorbu kosti. Úbytek kostní hmoty při revmatoidní artritidě je jednou ze závažných komorbidit onemocnění, ať už se jedná o fokální marginální kostní eroze, úbytek subchondrální kosti, periartikulární osteopenii nebo generalizovanou osteoporózu. Generalizovaný úbytek kostní hmoty při klinicky aktivní revmatoidní artritidě je prokazatelný v obratlích, v distálním radiu, a zejména v proximálním femoru. Důsledkem je zvýšení rizika zlomenin. Prokázala to britská studie ještě v době, v níž nebyly dostupné biologické léky. Za první rok se u 148 pacientů s aktivní RA snížila BMD páteře o 2,1 % a v krčku femoru o 3,6 %, u kontrol jen o 0,6 % v páteři a o 0,4 % v krčku femoru [35]. Zavedení biologických léků znamenalo obrát i v důsledcích revmatoidní artritidy na stav kostní hmoty. Dolo-

žila to norská studie z r. 2014 u 92 pacientů s časnou revmatoidní artritidou (bazální vyšetření měli průměrně v 50 letech). Biologickou terapii dostávalo v prvních 2 letech jen 18,5 % pacientů, ale v dalších 8 letech 63 % pacientů. Studie prokázala zastavení poklesu BMD v bederní páteři a jen velmi pomalý pokles BMD v proximálním femoru [36].

Závěr

Se stárnutím populace se počet osteoporotických zlomenin významně zvyšuje. V České republice je léčba osteoporózy zajištěna jen u desetiny mužů a u čtvrtiny žen, kteří mají (podle osteodenzitometrického vyšetření) diagnostikováno osteoporózu. Zajišťování symptomatických (antiresorpčních nebo osteoanabolických) opatření pro všechny pacienty s prevalentními nebo incidentními zlomeninami není reálné. Dostupnou kauzální prevencí involučního úbytku kostní hmoty je zpomalení stárnutí kostní hmoty (fyzická aktivita, protizánětlivá dieta). U pacientů s rizikem sekundární osteoporózy je kauzálním opatřením včasná léčba základního onemocnění, tedy úprava příčiny sekundárně navozeného zrychlení úbytku kostní hmoty. Zejména chybí účinná farmakologická opatření pro prevenci osteoporózy a první zlomeniny u žen v časném období po menopause. Pokud není terapie základního onemocnění možná nebo účinná, je alternativou symptomatická farmakoterapie osteoporózy, ať již antiresorpční nebo osteoanabolická.

Literatura

1. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos 2013; 8: 137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11657-013-0137-0>>.
2. Eastell R, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(5):1595–1622. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/je.2019-00221>>.
3. Lindsay R, Krege JH, Marin F et al. Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course. Osteoporos Int 2016; 27(8): 2395–2410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3534-6>>.
4. Fuksa L, Vytrisalova M. Adherence to denosumab in the treatment of osteoporosis and its utilization in the Czech Republic. Curr Med Res Opin 2015; 31(9): 1645–1653. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1065241>>.
5. Hilgsmann M, Rabenda V, Gathon HJ et al. Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. Calcif Tissue Int 2010; 86(3): 202–210. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-009-9329-4>>.
6. Piemontese M, Almeida M, Robling AG et al. Old age causes de novo intracortical bone remodeling and porosity in mice. JCI Insight 2017; 2(17).pii: 93771. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.93771>>.
7. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ et al. High-intensity resistance and impact training improves bone mineral density and physical function in postmenopausal women with osteopenia and osteoporosis: The LI-FTMOR randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2018; 33(2): 211–220. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3284>>. Erratum in High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal

Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. [J Bone Miner Res 2019].

8. Mikkelsen UR, Couppe C, Karlsen A et al. Life-long endurance exercise in humans: circulating levels of inflammatory markers and leg muscle size. *Mech Ageing Dev* 2013; 134(11-12): 531-540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2013.11.004>>.
9. Nilsson M, Sundh D, Mellstrom D et al. Current physical activity is independently associated with cortical bone size and bone strength in elderly Swedish women. *J Bone Miner Res* 2017; 32(3): 473-485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3006>>.
10. Benetou V, Orfanos P, Feskanich D et al. Mediterranean diet and hip fracture incidence among older adults: the CHANCES project. *Osteoporos Int* 2018; 29(7): 1591-1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-018-4517-6>>.
11. Sahota O, Munday MK, San P et al. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone* 2004; 35(1): 312-319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2004.02.003>>.
12. Sakuma M, Endo N, Oinuma T et al. Vitamin D and intact PTH status in patients with hip fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(11): 1608-1614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0167-1>>.
13. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C et al. Management of endocrine disease: Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency; a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2019. pii: EJE-18-0736.R1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0736>>.
14. Zittermann A, Prokop S, Gummert JF et al. Safety issues of vitamin D supplementation. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13(1): 4-10.
15. Jaaskelainen T, Itkonen ST, Lundqvist A et al. The positive impact of general vitamin D food fortification policy on vitamin D status in a representative adult Finnish population: evidence from an 11-y follow-up based on standardized 25-hydroxyvitamin D data. *Am J Clin Nutr* 2017; 105(6): 1512-1520. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.116.151415>>.
16. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. 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): 321-333. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.3.321>>.
17. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14): 1701-1712. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>>.
18. Cauley JA. The Women's Health Initiative: Hormone therapy and calcium/vitamin D supplementation trials. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(3): 171-178. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11914-013-0150-7>>.
19. Zhu L, Jiang X, Sun Y et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2016; 23(4): 461-470. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000519>>.
20. Abdi F, Mobedi H, Bayat F et al. The effects of transdermal estrogen delivery on bone mineral density in postmenopausal women: A meta-analysis. *Iran J Pharm Res* 2017; 16(1): 380-389.
21. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004; 34(4): 728-735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.021>>.
22. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111(8): 1221-1230. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI17215>>.
23. Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A et al. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14(7): 1217-1221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.7.1217>>.
24. Collins BC, Laakkonen EK, Lowe DA. Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone* 2019 ; 123:137-144. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.033>>.
25. Oestergaard S, Sondergaard BC, Hoegh-Andersen P et. Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats: implications of the time of initiation. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2441-2451. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.22009>>.
26. Hsia J, Langer RD, Manson JE et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166(3): 357-365. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.3.357>>.
27. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (3): CD002229. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>>.
28. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018; 25(11): 1362-1387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001241>>.
29. Baber RJ, Panay N, Fenton A et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19(2): 109-150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>>.
30. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A et al. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 3975-4011. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2236>>.
31. Manson JE, Ames JM, Shapiro M et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22(3): 247-253. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000373>>.
32. Štěpán J, Rosa J, Pavelka K. Raloxifen – nevyužitá možnost prevence a léčby postmenopauzální osteoporózy. *Vnitr Lek* 2016; 62(10): 781-788.
33. Eller-Vainicher C, Falchetti A, Gennari L et al. Diagnosis of endocrine disease: Evaluation of bone fragility in endocrine disorders. *Eur J Endocrinol*. 2019 .pii: EJE-18-0991.R1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-18-0991>>.
34. Amory JK, Watts NB, Easley KA et al. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 503-510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031110>>.
35. Gough AK, Lilley J, Eyre S et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344(8914): 23-27. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91049-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91049-9)>.
36. Haugeberg G, Helgetveit KB, Forre O et al. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-15-289>>.