

Osteoporóza – 1. část

Etiopatogeneze, rizikové faktory a diagnostika

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Osteoporóza je považována za civilizační chorobu s vysokou prevalencí, a to nejen v průmyslově vyspělých zemích. Jedná se o chronické onemocnění skeletu, které je charakterizované sníženou mechanickou odolností kostní tkáně. Snížená pevnost kostí je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin. Nejdůležitějším preventivním faktorem je tvorba co největšího množství kostní hmoty zejména během prvních dvou dekád života, až do dosažení maximálního množství kostní hmoty (peak bone mass). Toho lze dosáhnout intenzivní, ale přiměřenou fyzickou aktivitou a dostatečnou výživou, zahrnující hlavně vápník, vitamin D a bílkoviny. Diagnostika osteoporózy se provádí jednak pomocí laboratorních markerů, ale hlavně pomocí dvouenergie rentgenové absorpciometrie. U žen je nejčastější formou osteoporóza postmenopauzální, která je způsobená deficitem estrogenů. U mužů je ekvivalentem osteoporóza z deficitu testosteronu. Sekundární osteoporóza se rozvíjí nejčastěji jako důsledek terapie glukokortikoidy, malnutrice, imobilizace, onemocnění jater a ledvin.

Klíčová slova: kost, osteoporóza, rizikové faktory, diagnostika.

Osteoporosis – 1st part, etiopathogenesis, risk factors and diagnostics

Osteoporosis is considered to be a disease prevails highly not only in the most developed industrial countries. As a chronic disease of the skeleton it is characterised by the decrease of bone density with deterioration of bone microstructure. Lowered bone strength is a result of quantitative and qualitative changes in the bone mass and this contributes to higher risk of fractures. Creation of the highest level of bone mass is the most important preventative factor. This can be achieved by consistent and appropriate physical activity and sufficient nutrition high in calcium, vitamin D and proteins. The diagnosis of osteoporosis is achieved either by laboratory tests, or mainly by dual-energy X-ray absorptiometry. Amongst women osteoporosis is mainly caused by estrogenic deficits. Among men the cause is mainly due to lack of testosterone. Secondary osteoporosis is caused mainly by glucocorticoid therapy, malnutrition, immobility, liver disease and kidney disease.

Key words: bone, osteoporosis, risk factors, diagnostics.

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu, které je charakterizováno sníženou mechanickou odolností kosti. Vyznačuje se úbytkem normálně mineralizované kostní hmoty na objemovou jednotku s poškozením mikroarchitektury kostní tkáně, což vede ke zvýšení křehkosti kostí a ke zvýšené náchylnosti ke zlomeninám, což je její klinický důsledek. Sama o sobě není osteoporóza spojena se subjektivními potížemi nebo projevy. Postihuje často ženy po menopauze, jelikož deficit estrogenů vede k poruše

transkripčních regulací, následně ke zvýšenému dozrávání osteoklastů, apoptóze osteoblastů a osteocytů, čímž stoupá kostní obrát.

Osteoporóza byla neprávem považována za ryze ženskou nemoc, nicméně postihuje i muže. Zejména ve věku nad 70 let se výskyt téměř vyrovnává. Zůstává smutným faktem, že mnoha mužům se nedostane odpovídající léčby, byť prodělali osteoporotickou zlomeninu (1).

Incidence osteoporózy je vysoká, odhaduje se, že v České republice je postiženo osteopo-

rózou 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen nad 70 let. (2). Navzdory těmto číslům se zdá, že incidence osteoporózy u žen v rozvinutých zemích je setrvalá nebo mírně klesá. Dostupná literární data se týkají hlavně zlomenin femuru (3, 4).

Typickými osteoporotickými zlomeninami jsou deformity obratlů, zlomeniny dolního předloktí a zlomenina krčku stehenní kosti, jež je v 10–20 % příčinou smrti do 1 roku. Odhaduje se, že v souvislosti s osteoporózou dojde v ČR ročně



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 77515 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(5): 247–252
Článek přijat redakcí: 22. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 11. 2018

k více než 16 tisícům zlomenin proximálního femuru. Jejich počet je za poslední dekádu stabilní. Příčinou většiny zlomenin krčku stehenní kosti je pád. Z 80 % k němu dochází u žen a v 90 % jde o lidi starší než 50 let. K většině zlomenin předloktí nebo zápěstí dochází u žen starších než 65 let (1).

Náklady na péči o nemocné, u nichž v důsledku osteoporózy došlo ke zlomenině, jsou obrovské. Fraktury vedou k dlouhodobé hospitalizaci, invalidizaci a jsou i častou příčinou smrti (5).

Etiopatogeneze osteoporózy

K primární osteoporóze se řadí především postmenopauzální osteoporóza, která je důsledkem deficitu estrogenů a je nejčastějším typem osteoporózy. U mužů byl donedávna považován testosteron, respektive jeho úbytek ve vyšším věku, za hormon odpovědný za vznik osteoporózy. Novější poznatky ukazují, že i zde má zásadní roli především estrogen (6, 7). Příčinou poklesu hladiny pohlavních hormonů u mužů ve vyšším věku je vzestup hladin specifického vazebného globulinu pohlavních hormonů (SHBG). Dochází tak k poklesu volné frakce estrogenů, a s tím spojeným úbytkem kostní hmoty (8).

Druhým typem primární osteoporózy je senilní (involuční) osteoporóza. Postihuje populaci nad 70 roků vcelku vyrovnaným poměrem žen a mužů. Bývá v některých případech provázena výrazným deficitem vitamínu D a zvýšenou hladinou parathormonu.

Sekundární osteoporóza představuje kostní komplikaci vyvíjející se v důsledku působení řady kauzálních rizikových faktorů, včetně léčiv. Její příčiny jsou shrnuty v Tabulce 1.

Osteoporóza u mužů, jako součást primárního nebo sekundárního hypogonadismu, je provázena sníženou syntézou prekurzorů vitamínu D v játrech a ledvinách a sníženou sekrecí kalcitoninu v parafolikulárních C buňkách štítné žlázy (9).

Idiopatická osteoporóza je typem osteoporózy bez zjevné příčiny. Objeví-li se 2–3 roky před pubertou, je označována jako idiopatická juvenilní osteoporóza a je zvláštním a vzácným typem primární osteoporózy, objevující se u dosud zdravého dítěte prepubertálního věku. Je provázena poruchami chůze, frakturami obratlů a dlouhých kostí. Nápadná je redukce trabekulární kosti. V průběhu puberty dochází ke spontánní remisi (9, 10).

Tab. 1. Příčiny sekundární osteoporózy

Příčiny sekundární osteoporózy
Onkologická onemocnění (např. mnohočetný myelom)
Chronická obstrukční plicní nemoc (vliv kouření, glukokortikoidů i samotného onemocnění)
Chronické renální selhání
Léky
Jaterní onemocnění
Malabsorpční syndromy
Endokrinní onemocnění (Cushingův syndrom, hypogonadismus, hyperfunkce štítné žlázy, hyperparathyroidismus)
Hyperkalciurie
Imobilizace
Hypervitaminóza vit. A (<i>u nás velmi vzácná, pozn. autora</i>)
Diabetes mellitus 1. typu, revmatoidní artritida, monoklonální gamapatie
(převzato z http://www.merckmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/osteoporosis/osteoporosis a Osteol. Bull. 2015;4/20:150-168)

Rizikové faktory

Neovlivnitelné

Ženské pohlaví je spojeno s vyšším rizikem fraktur obratlů a femuru než u pohlaví mužského (11). Pozitivní rodinná anamnéza je taktéž spojena s vyšším rizikem fraktury. Onemocnění spojená s malabsorpcí (morbus Crohn, deficit laktázy, celiakální sprue), případně revmatoidní artritida, mohou taktéž zvyšovat riziko rozvoje osteoporózy (12, 13). Renální nebo jaterní onemocnění mohou způsobit malabsorpci kalcia nebo snížit syntézu vitamínu D a způsobit nebo zhoršit stav osteoporózy. Dalšími rizikovými faktory jsou věk (nad 50 let u obou pohlaví), imobilizace (při fyzické zátěži dochází k aktivaci mechanoreceptorů, vedoucí ke změnám intracelulárního kalcia a uvolnění látek, ovlivňujících diferenciaci i apoptózu osteoblastů a aktivitu osteoklastů. Imobilizace vede k poruše souhry resorpčních a formačních dějů, kostní hmota ubývá zejména na kostech působících proti gravitaci (tibie, femur, calcaneus) a menopauza (14).

Ovlivnitelné

Nejdůležitějším preventivním faktorem je dosažení co možná nejvyššího vrcholu množství kostní hmoty (peak bone mass) v časně dospělosti. V tomto věku se dosáhne vrcholu množství kostní hmoty. Toho lze docílit kombinací správné výživy (dostatek vápníku, vitamínu D a bílkovin) s dostatkem přiměřené fyzické aktivity. U žen je důležité docílit dostatečného příjmu těchto nutričních složek během těhotenství a laktace. Vzhledem k dnešnímu způsobu života dětí a dospívajících, s nedostatkem pohybu a špatnými stravovacími

návyky, lze do budoucna očekávat růst počtu osteoporotických pacientů ve zdravotnických zařízeních.

U žen v menopauze je nutné zabránit ztrátě tvorby kostní hmoty související s nedostatkem estrogenů. Ztrátám lze zabránit hlavně pravidelnou fyzickou aktivitou. Cvičební program pro osoby s osteoporózou by se měl specificky zaměřit na držení těla, rovnováhu, chůzi, koordinaci a zpevnění svalstva v okolí kyčle, spíše než celkovou aerobní kondici. Detailní doporučení pro cvičení lze najít na stránkách International Osteoporosis Foundation (<https://www.iofbonehealth.org/exercise-recommendations#Recommended-exercises-for-patients-with-osteoporosis>). Nutný je i dostatek vápníku a vitamínu D ve stravě (2).

Dalším rizikovým faktorem je kouření. V tabáku obsažený alkaloid nikotin má anti-estrogenní účinek, redukuje kostní denzitu rušivým efektem na metabolismus kostních buněk, a to především osteoblastů. Snižuje se střevní resorpce kalcia a u žen nastupuje dříve menopauza s následným rizikem zlomenin. Abúzus alkoholu je dalším faktorem negativně ovlivňujícím stav kostní hmoty. Průvodními jevy jsou často nevhodný jídelníček s nedostatkem bílkovin a vápníku a toxické poškození jaterního parenchymu s poškozenou hydroxylací vitamínu D na 25 hydroxycholecalciferol. Připojena bývá i větší náchylnost k pádům. BMI < 20 souvisí s nízkou hodnotou kostního minerálu (15). Naproti tomu obezita je také rizikový faktor (16). Dalším rizikovým faktorem souvisejícím s životním stylem a stravovacími návyky je diabetes mellitus (17).

Obr. 1. WHO Fracture Risk Algorithm (FRAX) (www.nof.cz)

Země: Česká republika Jméno/ID: [O rizikových faktorech](#)

Dotazník:

1. Věk (mezi 40 a 90 lety) nebo datum narození

Věk: Datum narození: R: M: D:

2. Pohlaví ☐ Muž ☒ Žena

3. Hmotnost (kg)

4. Výška (cm)

5. Prodělaná zlomenina ☐ Ne ☒ Ano

6. Zlomenina v oblasti kyčle u rodičů ☒ Ne ☐ Ano

7. Kouření v současnosti ☒ Ne ☐ Ano

8. Glukokortikoidy ☒ Ne ☐ Ano

9. Rerumatoidní artritida ☒ Ne ☐ Ano

10. Sekundární osteoporóza ☒ Ne ☐ Ano

11. Alkohol 3 nebo více jednotek/den ☒ Ne ☐ Ano

12. BMD krčku femuru (g/cm³)

BMI: 23.0
Desetiletá pravděpodobnost fraktury (%)

bez BMD

Hlavní osteoporotická	26
Zlomenina v oblasti kyčle	12

Léčiva způsobující zvýšené riziko zlomenin

Na prvním místě je třeba zmínit užívání glukokortikoidů. Glukokortikoidy negativně ovlivňují kostní metabolismus především útlumem kostní novotvorby a urychlením apoptózy osteocytů. Primární prevence by měla být zvážena u všech pacientů s vysokým rizikem zlomeniny před dlouhodobou léčbou glukokortikoidy (> 3 měsíce) v dávkách vyšších než 2,5 mg prednisonu či jeho ekvivalentů denně. Inhalace kortikoidů je spojeno s vyšším rizikem osteoporózy. Toto riziko souvisí s kumulativní dávkou kortikoidů a individuální citlivostí organismu, s resorpcí inhalovaného kortikoidu a také s používáním nesprávných inhalačních technik (18, 19).

Inhibitory aromatázy (anastrozol, exemestan a letrozol) jsou léčiva bránící endogenní tvorbě estrogenu blokováním enzymu aromatázy. Pacientky s karcinomen prsu léčené těmito léčivy by proto měly být sledovány kvůli zvýšenému riziku vzniku a rozvoje osteoporózy (20). Thiazolidindiony, konkrétně pioglitazon užívaný k terapii diabetes mellitus II. typu, jsou spjaty s dvojnásobným rizikem vzniku fraktur

(21). Inhibitory protonové pumpy snižují vstřebávání vápníku zvyšováním pH žaludku a tím brání přeměně vápníku na jeho vstřebatelné formy (22). Riziková jsou také antiepileptika (23).

Sekundární prevence osteoporózy

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku osteoporotické zlomeniny je osteoporotická zlomenina již v minulosti prodělaná. Stále velké množství nemocných, kteří prodělali osteoporotickou frakturu, není adekvátně léčeno. Problémem je zejména chybné spojovacího článku mezi ošetřením a léčbou fraktury a identifikací osteoporózy a zajištěním její adekvátní léčby. S určitou nadsázkou je tato situace přirovnávána k Bermudskému trojúhelníku skládajícímu se z ortopedů, praktických lékařů a odborníků na osteoporózu, ve kterém se většina pacientů s prodělanou zlomeninou zcela ztratí z dohledu. Aktivita zaměřená na identifikaci pacientů po osteoporotické zlomenině, Capture the Fracture (kampaň spuštěná v r. 2012), se snaží celosvětově tento problém řešit. Správná implementace systémů aktivního vyhledávání fraktur (Fracture Liaison Services – FLS) by měla vést ke včasnému zachytu nemocných s vysokým rizikem

další zlomeniny. Pilotní projekt se s podporou Ministerstva zdravotnictví spouští i v České republice.

Správná implementace systémů aktivního vyhledávání fraktur vede k výraznému vzestupu počtu identifikovaných nemocných se skutečně vysokým rizikem vzniku zlomeniny (2).

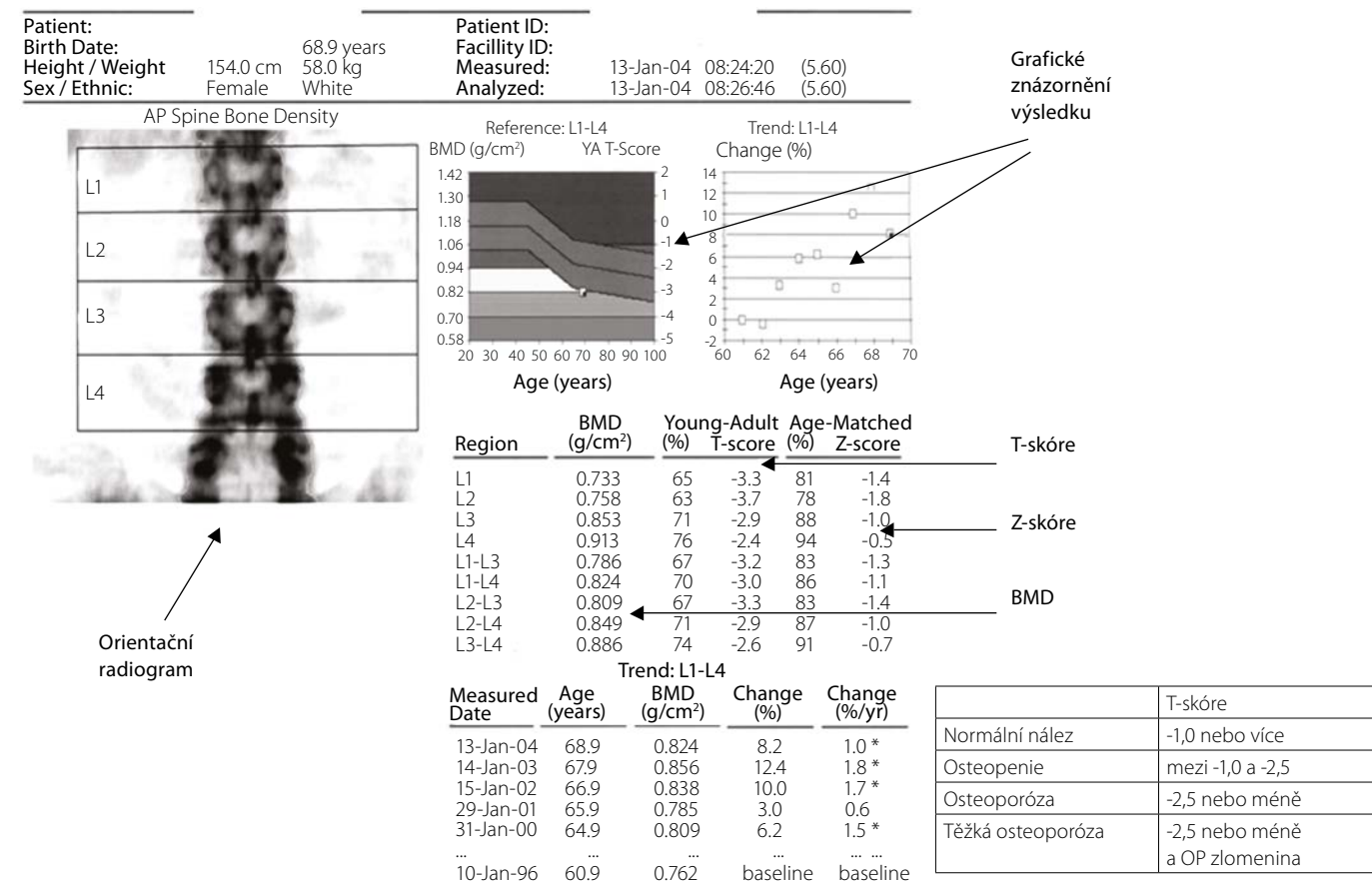
Diagnostika

Fyzikální vyšetření

Zaměřuje se na klinické příznaky osteoporózy (pokles výšky postavy, hrudní hyperkyfóza) a na příznaky onemocnění zapříčiňující sekundární osteoporózu.

Pro odhad desetiletého rizika osteoporotické zlomeniny můžeme využít výstupy kalkulatoru FRAX, dostupného online i v češtině (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=cz>). V roce 2008 podpořila WHO jeho využití k hodnocení desetileté pravděpodobnosti fraktury krčku femuru či jiné významné osteoporotické fraktury pro hodnocení rizika u zatím neléčených pacientů. Algoritmus FRAX vypočítá desetiletou pravděpodobnost fraktury proximálního femuru či dalších významných zlomenin (klinická zlo-

Obr. 2. Měření density kostního minerálu



(převzato z prezentace prof. Horáka, Šance a limity současné léčby osteoporózy, prezentováno na V. kongresu praktických lékařů, 22.–23. 3. 2018)

menina obratle, distálního předloktí, fraktura v oblasti paže) na podkladě hodnocení nejvýznamnějších rizikových faktorů zlomeniny, jako jsou věk, ženské pohlaví, prodělaná osteoporotická fraktura, fraktura krčku femuru u jednoho z rodičů, kouření, abúzus alkoholu, přítomnost revmatoidní artritidy, sekundární osteoporózy či užívání glukokortikoidů. V současné době je k dispozici verze FRAX indexu 3.5 pro pacienty z České republiky, která vychází z údajů o incidenci fraktur proximálního femuru v naší zemi v letech 1981–2009 (24). Výpočet rizika podle kalkulátoru FRAX však u nás v současné době není indikátorem intervence pro terapii osteoporózy uznávaným plátcí zdravotní péče.

Dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA)

Každá zlomenina u pacienta, u něhož lze předpokládat osteoporózu, je důvodem pro vyšetření stavu kostí. Zároveň by na osteoporózu a její vyšetření mělo být pomyšleno u rizikových pacientů (např. při dlouhodobém užívání kortikosteroidů). V současnosti se provádí měření density kostního minerálu (BMD – bone mineral density).

Standardem pro zjištění BMD je dvouenergiová rentgenová absorpciometrie (DXA, dříve DEXA), stanovující množství kostního minerálu v plošné projekci analyzovaného úseku skeletu (g/cm²).

Naměřená hodnota se srovnává s průměrnou hodnotou u mladých zdravých jedinců, odchylka od průměru stanovuje tzv. T-skóre, které určuje v podstatě směrodatnou odchylku od průměru (SD). Každý pokles SD o jedna, představuje úbytek kostního minerálu asi o 10 %. Platí, že každým snížením density kostního minerálu o jednu směrodatnou odchylku se riziko fraktury zdvojnásobuje. Je-li tedy densita snížena o 2,5 směrodatné odchylky, je riziko pětinašobné (28).

Podle WHO následně dělíme naměřené hodnoty BMD do tří skupin

- **Normální BMD** (T-skóre do -1,0 SD)
- **Osteopenie** (T-skóre mezi -1,0 a -2,4 SD)
- **Osteoporóza** (T-skóre -2,5 SD a nižší)

Naměřený výsledek density kostního minerálu je možné porovnávat rovněž s průměrným výsledkem zjištěným u zdravé populace téhož pohlaví a věku, který se označuje jako Z-skóre.

Standardně měříme v oblasti lumbální páteře (L1-L4) a proximální části femuru (krček,

trochanter, intershaft a Wardův trojúhelník. Speciální software DXA přístrojů umožňuje z denzitometrického scanu bederní páteře vypočítat tzv. Trabecular Bone Score (TBS), číselný index prostorové inhomogenity trámčité kosti obratlových těl, jež má vztah ke struktuře trámčité kosti. TBS je na densitě kostního minerálu nezávislým rizikovým faktorem zlomenin obratlových těl, proximálního konce kosti stehenní a hlavních osteoporotických zlomenin (25).

Laboratorní markery

Stanovení laboratorních markerů by mělo být nezbytnou součástí základního vyšetření. Jeho hlavním úkolem je odlišit jiné metabolické osteopatie, ev. identifikovat příčiny sekundární osteoporózy. K identifikaci příčin sekundární osteoporózy je třeba vyšetřit krevní obraz, základní iontogram, jaterní testy, ureu, kreatinin, ELFO séra, CRP, FW, hormony štítné žlázy, pohlavní hormony a protilátky proti tkáňové transglutamináze.

K diferenciální diagnostice poruch fosfokalciového metabolismu potřebujeme mít vyšetřeno

kalcium (+ ionizované kalcium), fosfor, hořčík, PTH, ALP, 25-OH vitamin D; odpady iontů do moči.

Mezi specifické analyty k posouzení čistě kostního metabolismu patří následující:

Kostní alkalická fosfatáza je jedním ze 4 izoenzymů alkalické fosfatázy. Je lokalizována v membránách osteoblastů, její hladiny podléhají cirkadiánním změnám. Osteokalcin je hlavním proteinem kostní hmoty, mimo kolagenu, váže hydroxyapatit v kosti. Používá se k monitorování léčby osteoporózy, při úspěšné léčbě se jeho hladiny snižují cca o 30 %. Specifickým markerem kostní resorpce je C-terminální telopeptid kolagenu typu 1 (CTX). Jedná se o fragmenty kolagenu I, je tedy specifický pro kostní hmotu. Jeho koncentrace podléhá značným cirkadiánním změnám,

odběry krve je tedy nutné provádět nalačno, do deváté hodiny ranní. Používá se k monitorování úspěšnosti léčby osteoporózy, kdy dochází ke snížení hladiny až o 50 %. Jako marker kostní tvorby se uplatňuje N-terminální propeptid prokolagenu typu I (P1NP). Vzniká při syntéze kolagenu I jako produkt osteoblastů, je tedy specifický pro kosti. Jako laboratorní marker je vhodný vzhledem k jeho stabilitě a neovlivnění cirkadiánními rytmy (26, 29).

V praxi se k posouzení čistě kostního metabolismu hodí zejména osteokalcin (podává informaci o intenzitě kostního obratu), CTx (marker kostní resorpce), P1NP (ukazatel kostní formace). Pomáhají ve stanovení rizika fraktury a účinku terapie osteoporózy (29).

Přesnost laboratorních výsledků může být samozřejmě ovlivněna mnoha faktory, jedním

z nich jsou cirkadiánní rytmy, kterými se kostní remodelace řídí. Odběr krve je tedy ideální provádět vždy ve stejnou denní dobu, ideálně mezi 7.–9. hodinou ranní, na lačno (27).

Závěr

Článek pojednává stručně o etiopatogenezi, rizikových faktorech a možnostech diagnostiky osteoporózy. Ve 2. části bude shrnuta strategie léčby. Osteoporóza je onemocnění, jehož základy mohou být položeny už v mládí. Manifestuje se však až ve vyšším věku, a to zejména vznikem zlomenin. Náklady na péči o nemocné, u nichž v důsledku osteoporózy došlo ke zlomenině, jsou obrovské. Fraktury vedou k dlouhodobé hospitalizaci, invalidizaci a jsou i častou příčinou smrti.

IGA_LF_2018_011

LITERATURA

1. Broulík P. Význam suplementace kalcia a vitaminu D v léčbě osteoporózy. *Remedia* 2016; 26(1): 62–66.
2. Dostupné z: www.iofbonehealth.org, online dne 16. 2. 2018
3. Amin S, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S, Melton LJ 3rd. Trends in fracture incidence: a population-based study over 20 years. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(3): 581–589.
4. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2011; 22(5): 1277–1288.
5. Horák P. Struktura kosti, léčba osteoporózy a hojení zlomenin. *Interní Med* 2012; 14(11): 441–442.
6. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in male physiology. *Physiol Rev* 2017; 97: 995–1043.
7. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(10): 1548–1551.
8. Rosa J. Osteoporóza u mužů. *Osteologický bulletin* 2016; 21(2): 42–48.
9. Marek J a kolektiv autorů. *Farmakoterapie vnitřních nemocí*. Grada, 2010, s 417–425.
10. Franceschi R, Vincenzi M, Camilot M et al. Idiopathic Juvenile Osteoporosis: Clinical Experience from a Single Centre and Screening of LRP5 and LRP6 Genes. *Calcif Tissue Int*. 2015; 96(6): 575–579.
11. Gajic-Veljanoski O, Papaioannou A, Kennedy C, Ioannidis G, Berger C, et al. Osteoporotic fractures and obesity affect frailty progression: a longitudinal analysis of the Canadian multicentre osteoporosis study. *BMC Geriatr*. 2018; 18(1): 4.

12. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017; Dec 7. pii: S0049-0172(17)30649-2.
13. Štěpán J. Osteoporóza, chronický zánět, mikrobiom a estrogeny. *Remedia* 2018; 28(1): 28–34.
14. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(5): 1483–1490.
15. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(1): 223–233.
16. Yang S, Lix LM, Yan L, Hinds AM, Leslie WD. International Classification of Diseases (ICD)-coded obesity predicts risk of incident osteoporotic fracture. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189168.
17. Ni Y, Fan D. Diabetes mellitus is a risk factor for low bone mass-related fractures: A meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(51): e8811.
18. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2006; 79(3): 129–137.
19. Sutter SA, Stein EM. The Skeletal Effects of Inhaled Glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep*. 2016; 14(3): 106–113.
20. Bruyère O, Bergmann P, Cavalier E, Gielen E, Goemaere S et al. Skeletal health in breast cancer survivors. *Maturitas*. 2017; 105: 78–82.

21. Paschou SA, Dede AD, Anagnostis PG, Vryonidou A, Morganstein D et al. Type 2 Diabetes and Osteoporosis: A Guide to Optimal Management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(10): 3621–3634.
22. Fojtík P, Urban O, Falt P, Novosad P. Výživa a sekundární osteoporóza. *Interní Med*. 2009; 11(12): 561–568.
23. Bartl R. Osteopatie indukovaná antiepileptiky - formy, patogeneze, prevence, časná diagnóza a léčba. *Medicína po promoci* 5/2007.
24. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K, Zofka J, Johansson H et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int*. 2012; 90(5): 365–372.
25. Broulík P. Osteoporóza a její léčba. Praha: Maxdorf, 2009.
26. Marshall WJ, Lapsley M, Day A, Ayling R. *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* 3rd ed. Churchill Livingstone, Londýn 2014, s. 614–621.
27. Micozkioglu H, Ozelsancak R, Yildiz I, Erken E, Zumrutdal A et al. Circadian rhythm of serum phosphate, calcium and parathyroid hormone levels in hemodialysis patients. *Clin Lab*. 2013; 59(1–2): 79–84.
28. Hrdý P, Novosad P. Léčba osteoporózy – současné možnosti. *Med. praxi* 2011; 8(12): 523–527.
29. Píknar R. Laboratorní vyšetření v klinické osteologii. In: Džupa V, Jenšovský J, eds. *Diagnostika a léčba osteoporózy a dalších onemocnění skeletu*. Karolinum 2018:48-62 (ISBN 978-80-2463741-9)