proLékaře.cz | 7.11.2026

Cushingův syndrom, glukokortikoidy a kost

Cushing's syndrome, glucocorticoids and bone

Michal Kršek

II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

✉ **prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MBA** | michal.krsek@fnkv.cz | www.fnkv.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 7. 7. 2019
Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 31. 7. 2019

Abstrakt
Endogenní i exogenní (iatrogenní) Cushingův syndrom jsou spojeny s úbytkem kostní hmoty, který označujeme jako glukokortikoidy indukovanou osteoporózu. Patogeneticky se na ní podílí inhibice kostní novotvorby, stimulace osteoresorpce, porucha kostní remodelace, porucha fosfokalciového metabolizmu, negativní kalciová bilance, aktivace sekrece parathormonu a porucha metabolizmu vitaminu D. Prevence glukokortikoidy indukované osteoporózy zahrnuje identifikaci pacientů s vysokým rizikem fraktur a opatření k jeho snížení. Léčba zahrnuje nefarmakologická opatření, dostatečný příjem kalcia, vitaminu D; léky první linie při farmakologické léčbě jsou bisfosfonáty nebo teriparatid, po přerušení podávání teriparatidu bisfosfonáty nebo denosumab.

Klíčova slova: Cushingův syndrom – glukokortikoidy – léčba – osteoporóza – prevence

Abstract
Cushing's syndrome, both endogenous and exogenous (iatrogenic), is associated with a decrease of bone mass called as glucocorticoid-induced osteoporosis. Among factors playing role in its pathogenesis are: inhibition of bone formation and stimulation of osteoresorption, disturbed bone remodelation, disturbed calcium-phosphate metabolism with negative calcium balance and also disturbed vitamin D metabolism. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis consists of identification of subjects at increased risk of fractures and introducing measures leading to its decrease. Therapy includes non-pharmacological measures and sufficient intake of calcium and vitamin D. As the first line in medical treatment are recommended bisphosphonates or teriparatide, after discontinuation of teriparatide bisphosphonates or denosumab.

Key words: Cushing's syndrome – glucocorticoids – osteoporosis – prevention – treatment

Úvod

Cushingův syndrom (CS) je onemocnění vznikající v důsledku zvýšené autonomní produkce kortizolu v kůře nadledvin a jeho zvýšeného působení na buňky, tkáně a orgány lidského těla [1]. Vzhledem ke komplexnosti účinků kortizolu se jedná o onemocnění postihující prakticky celý organizmus, které je provázeno velkým množstvím klinických příznaků. Klinický obraz CS a jeho jednotlivé součásti se mohou u různých pacientů vyskytovat v různé míře v závislosti na řadě okolností. Mezi základní klinické příznaky patří vzestup hmotnosti, centrální obezita, ukládání tuku v oblasti obličeje (měsícovitý obličej), šíje (býčí šíje/buffalo hump), v supraklavikulární oblasti a na dalších místech (například spinální lipomatóza). Na kůži se v typických případech vyskytují široké purpurové strie, a to nejen na břiše, ale často i na hýždích, stehnech, axilách, prsou. U žen se v závislosti na aktivitě onemocnění a výši nadprodukce androgenů můžeme setkat s hirzutizmem, akné, alopecií. Kůže je snadno zranitelná, rány se hůře hojí, častá je snadná tvorba hematomů a kožní infekce. Svaly v důsledku nadprodukce kortizolu atrofují, je přítomna svalová slabost, končetiny jsou tenké. Dochází k úbytku kostní hmoty, osteopenii a osteoporóze. Komplexním účinkem dochází k retenci sodíku, vody a k arteri-

proLékaře.cz | 7.11.2026

ální hypertenzi. CS je provázen celou řadou metabolických odchylek. Patří mezi ně obezita (zejména centrální), porucha metabolizmu glukózy, dyslipidemie a hypertenze. Soubor těchto odchylek společně s hyperkoagulabilitou krve pacientů s CS rozhodující měrou přispívá k jejich významně zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku, morbiditě a mortalitě. Diagnostická kritéria metabolického syndromu splňuje pravděpodobně více než 30 % pacientů s CS a u přibližně 30 % pacientů s aktivním CS je zjišťována přítomnost aterosklerotických plátů [2–4]. Neléčený CS je život ohrožující onemocnění spojené s významně zvýšenou morbiditou a mortalitou (2- až 4násobnou v porovnání s obecnou populací). Nezbytná je proto jeho včasná diagnostika a diferenciální diagnostika a zároveň časná, správná a pokud možno etiologicky cílená léčba [5,6].

Kromě endogenního CS se v klinické praxi daleko častěji setkáváme s iatrogenním CS u pacientů léčených dlouhodobě glukokortikoidy pro různá onemocnění, zejména ta, v jejichž patogenezi se uplatňují imunopatologické procesy. Iatrogenní CS vede k obdobnému klinickému obrazu jako CS endogenní, jen jednotlivé příznaky mohou být vyjádřeny různě v závislosti na dávce glukokortikoidů a délce jejich podávání a případně v závislosti na konkrétním preparátu a individuální citlivosti jedince na glukokortikoidy.

U všech těchto stavů se setkáváme s kostním postižením, které je komplexní a nejčastěji je označováno jako glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (GIO).

Etiopatogeneze GIO

Glukokortikoidy mají na kostní tkáň anabolický i katabolický účinek. V souhrnu však převládá katabolické působení, jehož důsledkem je ztráta kostní hmoty [7]. Glukokortikoidy inhibují kostní novotvorbu, a to především přímým účinkem na kostní buňky, vedou k apoptóze osteoblastů a osteocytů [8,9]. Glukokortikoidy tedy vedou k úbytku kostní hmoty zmenšením masy buněk podílejících se na kostní novotvorbě, tedy osteoblastů, a narušením mezibuněčné komunikace uvnitř kostní tkáně prostřednictvím apoptózy osteocytů, které jsou senzorem mechanické zátěže a které vysílají signály ke kostní novotvorbě v odpovědi na mechanickou zátěž [10].

Glukokortikoidy působí rovněž přímo na osteoklasty a mají tak významnou komplexní úlohu v procesech kostní remodelace. Stimulují diferenciaci osteoklastů, zvyšují jejich aktivitu, prodlužují dobu jejich života a modifikují jejich biologické chování tak, že osteoklasty erodují kostní povrchy na větší vzdálenosti [11,12,13].

Dalším účinkem glukokortikoidů je zvýšení exprese RANKL a snížení exprese osteoprotegerinu v osteoblastech a stromálních buňkách, které se podílejí na výše uvedeném prodlužování života osteoklastů [14].

Kromě popsaných účinků vedou glukokortikoidy k úbytku kostní hmoty dalšími nepřímými mechanizmy, zejména ovlivněním fosfokalciového metabolizmu. Vedou k negativní kalciové bilanci (snižují resorpci Ca^{2+} iontů ve střevě i jejich zpětnou resorpci v ledvinách a zvyšují tak jejich exkreci). Negativní bilance Ca^{2+} pak vede k aktivaci sekrece parathormonu, který přispívá k dalšímu úbytku kostního minerálu. Glukokortioidy dále vedou k funkčnímu hypogonadizmu, který sám o sobě vede ke snížení novotvorby kostí a ke ztrátě kostní hmoty. Dalším faktorem úbytku kostní hmoty je i glukokortikoidy indukovaná myopatie, snížení svalové síly, snížení mechanické zátěže a navíc i zvýšení rizika pádů (schéma) [15].

Epidemiologie GIO, vliv dávky a citlivosti na glukokortikoidy

Rychlost a výše úbytku kostní hmoty závisí na řadě faktorů. U CS je to délka trvání onemocnění, výše hormonální aktivity a případné koincidující poruchy či onemocnění. Při léčbě glukokortikoidy je to pak především výše dávky a délka podávání.

Riziko fraktur je při podávání glukokortikoidů přibližně 2násobné v porovnání s referenční populací, pro frakturu krčku femoru je to přibližně 1,6násobek, pro vertebrální fraktury 2,6násobek. Celková prevalence fraktur u pacientů léčených glukokortikoidy je přibližně 30–50 % [16,17,18].

Riziko fraktur se zvyšuje velmi brzy, již 3 měsíce po zahájení léčby, a po jejím vysazení se opět snižuje. Tento efekt nelze vysvětlit pouze změnami kostní denzity (BMD), ale zejména účinkem glukokortikoidů na kostní remodelaci a vymizením vlivu na apoptózu osteocytů. Vliv má také změna svalové síly a rizika pádů [19].

Podstatné pro rozvoj GIO jsou nejen délka působení nadbytku glukokortikoidů, ale také výše jejich hladiny, resp. dávky. Při léčbě glukokortikoidy se riziko fraktur zvyšuje pravděpodobně již od dávky 5 mg prednisonu nebo ekvipotentní dávky jiného glukokortikoidu. Je patrný vzestup incidence fraktur v závislosti na stoupající dávce. Závislost na aktuální denní dávce je pravděpodobně významnější než závislost na kumulativní dávce [20].

Dalším faktorem rychlosti rozvoje tíže GIO je individuální senzitivita ke glukokortikoidům, na níž se podílejí polymorfizmy glukokortikoidního receptoru, aktivační, nebo inhibiční [21].

Diagnostika GIO

Riziko fraktur posuzujeme u pacientů léčených glukokortikoidy pomocí výpočtu FRAX-skóre (Fracture Risk Assessment). Současné užívání glukokortikoidů je jedním z parametrů kalkulace FRAX-skóre. Podle současného stanoviska International Society for Clinical Densitometry a International Osteoporosis Foundation však kalku-

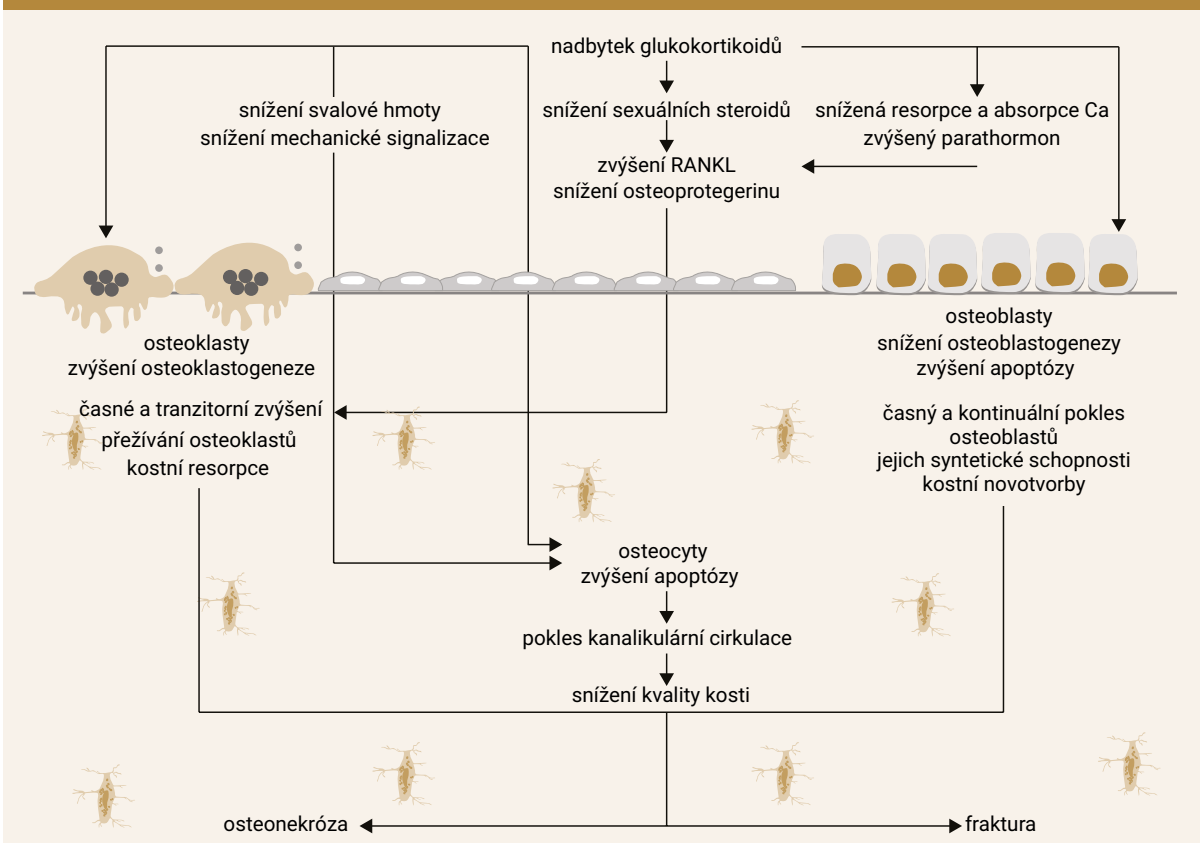
proLékaře.cz | 7.11.2026

lace FRAX-skóre vede pravděpodobně k podhodnocení rizika fraktur u pacientů užívajících denní dávku odpovídající > 7,5 mg prednisonu a nadhodnocení rizika fraktur při dávce < 2,5 mg prednisonu denně. FRAX-skóre také pravděpodobně vede k podhodnocení rizika fraktur i u pacientů užívajících inhalační glukokortikoidy. Užívání glukokortikoidů v rámci substituční léčby hypokortikalizmu není součástí kalkulace FRAX-skóre [22]. American College of Rheumatology doporučuje zvážení nějaké formy léčby u všech pacientů na dlouhodobé léčbě glukokortikoidy a u těch, u kterých je při vyšetření DEXA zjištěno T-skóre < 1,0 [23]. Autonomní produkce kortizolu je také spojena s poruchou mikroarchitektury kostní tkáně, tedy s její nižší kvalitou, kterou můžeme posoudit pomocí tzv. trabekulárního kostního skóre. Tato porucha pravděpodobně předchází úbytek kostní hmoty a vyšetření trabekulárního kostního skóre by tak mohlo sloužit k časné diagnostice poruch kostní tkáně rozvíjejících se v souvislosti s nadbytkem glukokortikoidů [24].

Prevence GIO

Prevence GIO představuje především identifikaci pacientů, u kterých by měla být preventivní opatření aplikována. Vhodným nástrojem se zdá výpočet FRAX-skóre, které kombinuje různé rizikové faktury osteoporózy, včetně užívání glukokortikoidů, a které odhaduje 10leté riziko osteoporotických fraktur u pacientů ve věku nad 40 let [25]. U pacientů užívajících glukokortikoidy je doporučeno doplnit výpočet FRAX-skóre o vyšetření BMD, které vede ke zvýšení přesnosti odhadu rizika. Jak bylo uvedeno výše, výpočet FRAX-skóre je spolehlivým ukazatelem rizika fraktur u pacientů užívající glukokortikoidy v dávce odpovídající 2,5–7,5 mg prednisonu denně. U pacientů užívajících dávku nad 7,5 mg prednisonu denně se doporučuje oproti výpočtu FRAX-skóre zvýšit riziko osteoporotických fraktur o 15 % a fraktur krčku femuru o 20 %. Předpokládá se však, že u pacientů užívajících velmi vysoké dávky (> 30 mg prednisonu denně nebo kumulativní dávku nad 5 g) i tento vý-

Schéma | Mechanizmy glukokortikoidy indukované osteoporózy. Upraveno podle [28]



Zvýšené systémové koncentrace glukokortikoidů mají významné vedlejší účinky na muskuloskeletální systém v následkem narušení kostní remodelace, a to jak přímými, tak i nepřímými mechanizmy. K nepříznivým účinkům na kost přispívá i svalová atrofie a snížení svalové síly. Na časný úbytek svalové hmoty mají vliv i změny koncentrací sexuálních steroidů a parathormonu. Parathormon stimuluje RANKL, a tímto mechanizmem vede k indukci osteoklastogeneze. V důsledku apoptózy osteoblastů a osteoklastů dochází k narušení efektivní mechanické signalizace a následně kostní novotvorby.

proLékaře.cz | 7.11.2026

počet vede k podhodnocení rizika fraktur. Další imitací je použití BMD, protože glukokortikoidy působí především úbytek trabekulární kosti v obratlích, vliv na BMD v oblasti krčku femuru je nižší. Limitací výpočtu FRAX-skóre je i odhad rizika zlomenin u pacientů mladších, než 40 let věku [26–28].

Léčba GIO

Základem léčby jsou nefarmakologická opatření. Je potřeba mít na mysli, že při léčbě glukokortikoidy je třeba používat nejnižší účinné dávky. Pokud léčbu vysadíme u pacientů bez jiných rizikových faktorů osteoporózy, kostní tkáň má sama o sobě tendenci se reparovat. Důležité je identifikovat rizika pádu a snažit se je eliminovat, stejně tak jako koincidující onemocnění, která by mohla vést ke zvýšení rizika fraktur. V dietě je nutný příjem dostatečného množství bílkovin, kalcia a vitaminu D. I když výsledky studií nejsou jednotné, je doporučován denní přísun kalcia potravou 1 000–1 500 mg denně a vitaminu D 800–2 000 IU denně. Dalšími opatřeními jsou fyzické cvičení, zejména posilování svalů, udržování normální hmotnosti, zanechání kouření u kuřáků a omezení konzumace alkoholu.

Farmakologickou léčbu přidáváme podle American College of Rheumatology u pacientů s anamnézou prodělané osteoporotické zlomeniny užívajících glukokortikoidy v denní dávce odpovídající ≥ 2,5 mg prednisonu. Dále je farmakologická léčba doporučována u pacientů užívajících glukokortikoidy s T-skóre < -2,5 buď v oblasti páteře nebo krčku femoru, u mužů starších 50 let a u postmenopauzálních žen užívajících glukokortikoidy. U pacientů starších 40 let, kteří nesplňují uvedená kritéria, je farmakologická léčba doporučována, pokud je u nich 10leté riziko osteoporotické zlomeniny > 20 % nebo riziko fraktury krčku ≥ 30 % (po ev. přepočtu u dávek glukokortikoidů odpovídajících ≥ 7,5 mg prednisonu) [29]. Farmakologickou léčbou první linie je podání bisfosfonátů. U vysoce rizikových pacientů je alternativou v první linii léčba teriparatidem. Pokud použijeme teriparatid, je potřeba mít na mysli, že je po vysazení nutné přejít na nějaký z antiresorpčních léků, tedy bisfosfonát nebo denosumab [30,31]. Lékem třetí linie je raloxifen [32]. Potenciálně se v prevenci a léčbě GIO uvažuje o využití inhibitorů sklerostinu.

Literatura

1. Cushing HW. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932; 50: 137–195.

2. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome-Killing disease: Discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982; 2(8299): 646–649. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140–6736(82)92749–0>.

3. Faggiano A, Pivonello R, Spiezia S et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery calibre and stiffness in patients with Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(6): 2527–2533. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002–021558>.

4. Pivonello R, Faggiano A, Lombardi G et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34(2): 327–339. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2005.01.010>.

5. Newell-Price J. Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23(Suppl 1): S5-S14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1521–690X(09)70003-X>.

6. Kršek M, Čáp J, Hána V et al. Doporučení České endokrinologické společnosti pro léčbu Cushingova syndromu v dospělosti. DMEV 2013; 16(1): 63–71.

7. Nishimura J, Ikuyama S. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. J Bone Miner Metab 2000; 18(6): 350–352.

8. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 1998; 102(2): 274–282. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI2799>.

9. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord 2001; 2(1): 65–73.

10. Robling AG, Niziolek PJ, Baldridge LA et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. J Biol Chem 2008; 283(9): 5866–5875. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M705092200>.

11. 11.Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC et al. Influence of glucocorticoids on Human Osteoclast Generation and Activity. J Bone Miner Res 2005; 20(3): 390–398. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.041233>.

12. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA et al. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. Endocrinology 2006; 147(12): 5592–5599. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006–0459>.

13. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. J Clin Invest 2006; 116(8): 2152–2160. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI28084>.

14. Swanson C, Lorentzon M, Conaway HH et al. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in mouse calvarial bones. Endocrinology 2006; 147(7): 3613–3622. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2005–0717>.

15. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporosis Int 2007; 18(10): 1319–1328. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–007–0394–0>.

16. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporosis Int 2002; 13(10): 777–787. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980200108>.

17. Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res 2004; 19(6): 893–899. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.040134>.

18. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. Bone 2006; 39(2): 253–259. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.005>.

19. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000; 15(6): 993–1000. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.993>.

20. van Staa TP, Laan RF, Barton IP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum 2003; 48(11): 3224–3229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.11283>.

proLékaře.cz | 7.11.2026

21. Vittelius G, Trabado S, Bouligand J et al. Pathophysiology of glucocorticoid signalling. Ann Endocrinol (Paris) 2018; 79(3): 98–106. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.001>.

22. Leib ES, Saag KG, Adachi JD et al. Official positions for FRAX® clinical regarding glucocorticoids: the impact of the use of glucocorticoids on the estimate by FRAX® of the 10 year risk of fracture: from Joint official positions development conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. J Clin Densitometry 2011; 14(3): 212–219. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2011.05.014>.

23. van Staa T. Pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. Calcified Tissue Int 2006; 79(3): 129–137. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223–006–0019–1>.

24. Kim BJ, Kwak MK, Ahn SH et al. The association of cortisol and adrenal androgen with trabecular bone score in patients with adrenal incidentaloma with and without autonomous cortisol secretion. Osteoporos Int 2018; 29(10): 2299–2307. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–018–4608–4>.

25. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone 2009; 44(5): 734–743. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2009.01.373>.

26. 26.Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. Osteoporos Int 2011; 22(3): 809–816. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–010–1524–7>.

27. Tatsuno I, Sugiyama T, Suzuki S et al. Age dependence of early symptomatic vertebral fracture with high-dose glucocorticoid treatment for collagen vascular diseases. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(5): 1671–1677. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008–1578>.

28. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2019; 379(26): 2547–2556. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1800214>.

29. Buckley L, Guyatt G, Fink HA et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol 2017; 69(8): 1521–1537. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.40137>. Erratum in Error in Optimized Calcium Dosage Shown in Table 2 of the Article by Buckley et al (Arthritis Rheumatol, August 2017). [Arthritis Rheumatol 2017].

30. Glüer CC, Marin F, Ringe JD et al. Comparative effects of teriparatide and risendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. J Bone Miner Res 2013; 28(6): 1355–1368. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1870>.

31. Saag KG, Wagman RB, Geusens P et al. Denosumab versus risendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6(6): 445–454. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213–8587(18)30075–5>.

32. Mok CC, Ying KY, To CH et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. Ann Rheum Dos 2011; 70(5): 778–784. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.143453>.