

6. Kongres českých a slovenských osteologů České Budějovice, 19.–21. 10. 2003

Redakce Osteologického bulletinu přináší souhrny prací připravených pro 6. Kongres českých a slovenských osteologů, které došly do redakce do 15. 9. 2003. Souhrny jsou řazeny abecedně podle jmen přispěvatelů.

POSTAVENÍ LEPTINU V METABOLIZMU KOSTNÍ TKÁNĚ – CO VLASTNĚ VÍME?

M. Bayer, Š. Kutlėk

Klinika dětského a dorostového lékařství I. LF UK Praha

Leptin je polypeptid o molekulové hmotnosti 14 kDa, secernovaný tukovými buňkami. Jeho tvorba je řízena „ob“ genem. Uplatňuje se v signalizaci pocitu sytosti a negativní zpětnou vazbou tlumí adipogenezu. V poslední době je často diskutována možná role leptinu v metabolismu skeletu. Angiogenním a osteogenním účinkem na prekursor kostních buněk leptin stimuluje nárůst kostní hmoty ve fetálním období. Ve zralé kostní tkáni snižuje úroveň kostního obratu podporou exprese osteoprotegerinu buňkami stromatu a mononukleáry, u nichž indukuje i tvorbu antagonistů receptoru pro interleukin 1. Periferní aplikace leptinu pokusným zvířatům zvyšuje formaci kortikální kosti. Kromě přímého pozitivního vlivu na proliferaci chondrocytů a osteoblastů v periférii byl též prokázán nepřímý centrální účinek leptinu na receptory v hypothalamu, jejichž aktivace naopak vede k poklesu formace kostní hmoty. Výsledný efekt pak závisí na řadě faktorů, včetně aktuálního stavu hematoencefalické bariéry. Měřené koncentrace leptinu v krvi u lidí se liší podle pohlaví, a to bez ohledu na množství tukové tkáně. Studie s takřka šesti tisíci sledovanými jedinci neprokázala přímý vztah koncentrace leptinu v séru a denzity kostního minerálu, leptinémie spíše koreluje s obsahem kostního minerálu v jednotce objemu kostní hmoty a „body mass“ indexem. Změny koncentrace leptinu mohou přispět k objasnění mechanismu ztráty kostní hmoty u hypothalamické amenorrhoe, například při mentální anorexii, kde k hormonální dysbalanci dochází sekundárně a situace je patofyziologicky odlišná od postmenopauzálního období.

EPIDEMIOLOGICKÝ PRIESKUM RIZIKA ZLOMENINY PRI OSTEOPORÓZE V ZÁVODOCH, V ZDRAVOTNÍCKYCH ZARIADENIACH A U ŽIEN MESTSKEJ POPULÁCIE

K. Bitter, O. Lukáčová, D. Magula, Š. Petříček, E. Ruttkayová
Osteocentrum, VOÚ TaRCH Nitra – Zobor, NÚRCH Piešťany, SR

Ako prvotné screeningové vyšetrenie pomocou ultrazvukovej osteodenzitometrie v oblasti päty (prístroj HOLOGIC – SAHARA) bola vykonaná v potravinárskom závode, chemickom závode a v zdravotníckych zariadeniach.

V jednom zdravotníckom zariadení bolo vyšetrených 200 zamestnancov, z toho 186 žien, 14 mužov, veková hranica 22–60 rokov. Normálne hodnoty malo 135 vyšetrených, a nižšie hodnoty 65. Z toho vyššie riziko zlomeniny odpovedajúce osteopénii malo 57 (28,5 %) pracovníkov. U 8 vyšetrených (0,4 %) bolo diagnostikované vysoké riziko zlomeniny odpovedajúce osteoporóze a zahájaná liečba.

V druhom zdravotníckom zariadení bolo vyšetrených 331 zamestnaných zdravých žien, vo veku 20–60 rokov. Z toho 74 malo patologické hodnoty a u 59 (17,6 %) bolo diagnostikované vyššie riziko zlomeniny odpovedajúce osteopénii a u 15 (0,45 %) žien bola diagnostikovaná vysoké riziko zlomeniny odpovedajúce osteoporóze. Hore uvedené výsledky svedčia o tom, že výskyt osteopénie a osteoporózy neobchádza ani zdravotníckych pracovníkov

a treba myslieť na ňu aj u „zdravej“ populácie.

V súbore 308 žien vyšetrených v potravinárskom priemysle vo veku 40–60 rokov bol výskyt vysokého rizika zlomeniny 1 %, zvýšeného rizika zlomeniny 44 % a primerané riziko u 55 % žien.

V chemickom priemysle boli vyšetrení pracovníci vo veku 40–60 rokov a celkovo bolo vyšetrených 710 mužov. (Vysoké riziko zlomeniny 2 %, vyššie riziko zlomeniny 35 % a primerané 63 %) a u 459 žien (vysoké riziko zlomeniny 1 %, vyššie riziko zlomeniny 37 %, primerané riziko zlomeniny bolo u 62 %).

V súbore vyšetrených celotelovým osteodenzitometrom Hologic 4500 C 100 žien mestskej populácie (náhodný výber) vo veku 55–65 rokov bola zistená osteoporóza u 43 žien, osteopénia u 35 žien a normálne hodnoty T score nad –1,0 malo iba 22 žien.

TĚLESNÁ HMOTNOST A KOST

J. Blahoš^{1,3}, V. Hainer², M. Kunešová²

¹VLA JEP, Hradec Králové

²Endokrinologický ústav Praha

³ÚVN, U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Směšovice

K významným rizikovým faktorům komplikací osteoporotických (OP) zlomenin (fx) patří nízká tělesná hmotnost. Naopak vyšší hmotnost je považována za určitý protektivní faktor pro vznik a vývoj OP a fx. Úbytek hmotnosti je doprovázen zvýšenou osteoresorpcí. Hmotnost ovlivňuje kostní obrat, denzitu a pravděpodobně i mikroarchitekturu kosti. V této souvislosti se studují zejména vliv tělesného tuku, osteotropní hormony (inzulín, amylin, estrogeny, leptin) a další vlivy (ghrelin, resistin, IGF1,2, kalcitonin, neuropeptid Y aj.). Tukový polštář působí protektivně i mechanicky (zátěž kosti, ochrana při pádu). Vliv mají nepochybně i genetická predispozice a společný původ osteoblastů a adipocytů z kmenových buněk. Z předběžné studie prezentujeme vlastní výsledky, týkající se vztahu mezi hmotností a kostními parametry, jmenovitě kostní denzitou a markery kostního obratu u obézních pacientů a některé hormonální ukazatele, které se mohou uplatnit ve vztahu zvýšené tělesné hmotnosti ke kostnímu obratu. Z dosavadních dílčích výsledků vyplývá, že zvýšenou kostní denzitu je možno považovat za jeden z příznaků metabolického syndromu.

ÚČINEK NATRIUM ALENDRONÁTU NA KOSTNÍ DENZITU A KOSTNÍ PEVNOST U KRYŠÍCH SAMCŮ

P. Broulik, J. Rosenkrancová, P. Růžicka, R. Sedláček

III. interní klinika I. LF UK Praha, Fakulta strojní ČVUT Praha

Patogeneza OP u mužů má mnoho nejasností. Androgeny mají významný vliv na kostní metabolismus. Byla potvrzena přítomnost receptorů pro androgeny na osteoblastech.

Bisfosfonáty jsou vysoce účinnými antiresorpčními agents. Osteoporotické změny v kostech jsou charakterizovány jednak změnou denzity a jednak změnou struktury. Mechanické vlastnosti kosti nejsou závislé jen na kostní denzitě, ale také elasticitě a mikroskopické struktuře kosti.

Cílem práce bylo zjištění vlivu natrium alendronátu na kostní denzitu a mechanickou odolnost femuru u kastrovaných a normálních kryších samců.

Dospělí krysy samci kmene Wistar váhy 200 gramů byli užiti v experimentu. Kastrované krysy a kontrolní krysy byly krmeny natrium alendronatem v dávce 1 mg/kg/den po dobu 6 týdnů a byly srovnávány se skupinou kontrolních a kastrovaných krys bez alendronatu. Objem a denzita kosti byly měřeny pomocí Archimédova principu. Morfometrické měření bylo prováděno na rtg snímcích po zvětšení. Druhý femur byl pak podroben testování mechanické odolnosti pomocí tříbodového ohybu přístrojem MINI Bionix.

Kostní denzita $1,383 \pm 0,03$ g/ml, ale i pevnost kosti 192 ± 16 N mm⁻² byla významně snížena u kastrovaných krys ve srovnání se skupinou kontrolní ($1,491 \pm 0,03$ g/ml, $208,7 \pm 13$ Nmm⁻²). Poklesu denzity bylo zabráněno podáním natrium alendronatu. ($1,477 \pm 0,03$ g/ml), stejně jako snížení tloušťky kortexu femuru. Podání natrium alendronatu sice zvýšilo pevnost kosti (196 ± 15 mm⁻²), ale zvýšení bylo nižší než zvýšení kostní denzity ($1,477 \pm 0,03$ g/ml). Natrium alendronát podávaný v terapeutické dávce po dobu 6 týdnů zabraňuje úbytku kostní denzity a v menší míře i snížení kostní pevnosti.

PARATYREOIDEKTOMIE U NEMOCNÝCH PO TRANSPLANTACI LEDVINY

P. Bubeníček¹, I. Sotorník¹, M. Adamec², V. Teplán¹, Š. Vítko³, C. Povýšil⁴

¹Klinika nefrologie IKEM, ²Klinika transplantací chirurgie IKEM, ³Transplantcentrum IKEM, ⁴Patologicko-anatomický ústav 1. LF UK, Praha

Přetrvávající hyperparatyreóza (HPT) může vyžadovat paratyreoidektomii (PTE) i u některých nemocných po transplantaci ledviny (TxL). V poslední době se zvažovalo možné zhoršení funkce štěpu ledviny po PTE. Cílem této studie bylo zhodnotit naše zkušenosti s PTE u nemocných po TxL zejména z hlediska funkce štěpu ledviny.

Od roku 1982 do konce roku 2002 byla v našem transplantacním centru provedena transplantace ledviny u 2 483 pacientů, 34 z nich podstoupilo PTE pro HPT (13M, 21F, věk $51,6 \pm 10,5$ let). Průměrná doba trvání hemodialyzačního léčení před TxL byla $5,1 \pm 2,4$ let. PTE byla provedena v průměru 26 ± 23 měsíců po TxL. 23,5 % pacientů podstoupilo PTE v prvních 12 měsících po TxL pro hyperkalcémie a 38,2 % pacientů pak více než 2 roky po TxL. U všech pacientů byla provedena parciální PTE, 3 nemocní byli reoperováni pro přetrvávající HPT. Histologicky byla zjištěna v 19 % případech difúzní hyperplázie, ve 46 % nodulární hyperplázie a v 35 % adenom. Podskupina 1 je tvořena 23 nemocnými s velmi dobrou funkcí štěpu v době PTE (clearance kreatininu více než 0,8 ml/s). Ostatních 11 pacientů podstoupilo PTE za různého stupně renální insuficience a 3 z nich byli později dialyzováni pro selhání funkce štěpu.

Výsledky: Hladiny kalcia klesly po PTE z $2,97 \pm 0,31$ mmol/l na $2,50 \pm 0,30$ mmol/l a zůstaly stabilní i 1 rok po PTE ($p < 0,01$). Obdobně se snížily hladiny Ca⁺⁺. Sérové hladiny iPTH byly 667 ± 392 pg/ml (median 611) před PTE a následně se snížily na 225 ± 245 pg/ml (median 124; $p < 0,001$) 5 dní po operaci a zůstaly stabilní 1 rok po PTE (v průměru 181 ± 239 pg/ml; median 104; $p < 0,001$). Sérové hladiny kreatininu (S-Cr) byly 159 ± 92 μmol/l před PTE, 154 ± 99 μmol/l 5 dní po PTE a 137 ± 49 μmol/l 1 rok po PTE; clearance kreatininu byla v průměru $0,86 \pm 0,35$ ml/s před PTE, $0,90 \pm 0,42$ ml/s 5 dní po PTE a $0,96 \pm 0,30$ ml/s 1 rok po PTE. V podskupině 1 byly nálezy obdobné a žádný statisticky významný pokles v renální funkci nebyl nalezen. U 15 pacientů bylo provedeno denzitometrické vyšetření (DEXA) s nálezem T-skóre $-2,48 \pm 1,14$ v oblasti lumbální páteře a $-2,75 \pm 1,07$ v oblasti krčku kyčle, 6 měsíců po PTE došlo u těchto pacientů ke vzestupu T-skóre na $-1,96 \pm 1,39$ (resp. $-2,06 \pm 1,06$) ve výše uvedených lokalizacích ($p < 0,01$).

Závěry: 1) parciální PTE je u nemocných po transplantaci ledviny bezpečnou a efektivní metodou v léčbě hyperparatyreózy, 2) významné zhoršení renálních funkcí nebylo po PTE nalezeno, 3) 6 měsíců po PTE se zvyšuje kostní denzita.

VYŠETŘOVACÍ A LÉČEBNÉ POSTUPY U RENÁLNÍ A POTRANSPLANTAČNÍ OSTEOPATIE

P. Bubeníček¹, I. Sotorník¹, M. Adamec², L. Kazdová³, V. Teplán¹, Š. Vítko⁴, C. Povýšil⁵

¹Klinika nefrologie IKEM, ²Klinika transplantací chirurgie IKEM, ³RIP IKEM, ⁴Transplantcentrum IKEM, ⁵Patologicko-anatomický ústav 1. LF UK, Praha

Cíle práce: Cílem naší práce v oblasti renální a potransplantační osteopatie je stanovení standardních postupů v této problematice. K tomuto účelu využíváme naše vlastní zkušenosti, dané např. 245 indikovanými a provedenými paratyreoidektomiemi (PTE) u nemocných se všemi typy hyperparatyreózy (HPT) a soustavnou péčí o nemocné po transplantacích (Tx) orgánů (v letech 1982–2002 celkem 2 483 nemocných po Tx ledviny, z nichž 34 vyžadovalo PTE), našich předchozích publikací stran demineralizace skeletu u nemocných po Tx ledvin, jater a srdce atd. Dalšími podklady jsou literární údaje, zejména americký návrh K/DOQI Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, evropská doporučení (Cannata-Andía J et al: Management of the renal patients: experts' recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy NDT 2000;15:Suppl.5) nebo japonské postupy (Fukagawa et al: Management of patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. NDT 2002;17:1553–1557) apod.

Výsledky: Na základě výše uvedených zdrojů byly vypracovány návrhy standardních postupů. U nemocných s renální osteopatií chceme navrhnout postupy zejména v léčbě hyperfosfatémií, v konzervativní terapii hyperparatyreózy, v indikacích k paratyreoidektomiím u sekundární HPT a v terapii nízkoobratové renální osteopatie. U nemocných po Tx ledviny vycházíme z vyšetření hodnot parathormonu (PTH) před Tx (rozdělení na skupiny s výraznou HPT, s tolerovatelnými hodnotami a se susp. nízkoobratovou renální osteopatií). Další postup v jednotlivých skupinách vychází zejména z hodnot demineralizace skeletu dle provedeného DEXA vyšetření (u nemocných s normálním iPTH) či z hodnot kalcémie, kalcieurie a velikosti příštítných tělísek u nemocných s HPT. Následují doporučení pro nemocné dlouhodobě po Tx (s glukokortikoidy indukovanou demineralizací skeletu).

OSUD PACIENTOV PO ZLOMENINĚ PROXIMÁLNÍHO KONCA STEHNOVEJ KOSTI

P. Císár, B. Šteňo, R. Jány, Vojtaššák, J.

NSP Ružinov, Bratislava, s. r.

Úvod: V práci autori sledujú prežívanie pacientov po operácii pre úraz proximálneho femuru na II. Ortopedickej klinike LF UK v Bratislave v rokoch 1997–2002.

Materiál: V rokoch 1997–2002 bolo na II. Ortopedickej klinike LF UK pre úraz prox. femuru operovaných 879 pacientov. Autori sledovali úmrtnosť počas hospitalizácie a úmrtnosť do jedného roka po operácii. Pacienti boli sledovaní podľa vekových skupín.

Výsledky: Počas hospitalizácie došlo k úmrtiu 5,2 % pacientov, do jedného roka zomrelo 32,3 % pacientov zo všetkých. Priemerný vek zomretých pacientov bol 81,2 roka, približne o 2 roky viac ako je priemerná dĺžka života v SR.

Diskusia: Väčšina pacientov s úrazmi proximálneho femuru je vo vyššej vekovej skupine, s čím je spojená aj polymorbidita pacientov, ktorá by ale nemala byť prekážkou k skorému operačnému výkonu. Operácia výrazne zlepšuje možnosti rehabilitácie, ošetro-

vania a opatrovania, kvalita života je výrazne vyššia ako u neoperovaných pacientov.

Záver: Napriek vysokej úmrtnosti je operácia úrazu prox. femuru stále považovaná za urgentný výkon a jeho odďaľovanie výrazne zhoršuje prognózu pacienta.

ZMĚNY UKAZATELŮ KOSTNÍ REMODALACE PO TRAUMATECH

R. Doleček, J. Tymonová, L. Pleva, A. Pohlídal

FNsP Ostrava-Poruba

Při sledování nemocných po větším popálení a po polytraumatech, s postižením i bez postižení kostí, objevují se patologické hodnoty řady ukazatelů kostní remodelace. Tyto patologické hodnoty mohou přetrvávat i mnoho měsíců. U popálení jsou zřejmě následkem postižení kůže, s následným rozpadem kolagenu. Nicméně závažný stres z popálení a následný povšechný katabolismus mají nepříznivý vliv i na odlehlou kostní tkáň, ve které dochází k významným změnám (poklesu) BMD, zjistitelným **denzitometrickou kontrolou** po uplynutí půl roku, v porovnání s nálezem bezprostředně po traumatu. Velmi citlivým ukazatelem je tu **CTX v séru** (C terminal telopeptidu), který někdy přetrvává i přes rok po závažném termálnímu úrazu na výrazně zvýšených hodnotách (nad 10 nmol/l). Podobně citlivým je i **NTX v moči** (N terminal). **Osteokalcin** po závažném popálení klesá na nízké hodnoty, během uzdravování se zvyšuje na normální až zvýšené hodnoty (např. z 7,5 µg/l postupně na 35,8 za 1/2 roku po popálení). **Deoxypyridinolin** po popálení i po polytraumatech dosahuje vysokých hodnot. **Kyselé fosfatázy** bývají po popálení i po různých polytraumatech zvýšené až značně vysoké, **ALP** jsou zvýšené až vysoké méně často, častěji při poranění kostí. **Hodnoty TNF α** bývají zvýšené jak u polytraumat, tak i u popálení – je znám jejich účinek při resorpci kostní tkáň. Za podobných situací bývá nápadně zvýšený **IL-2** (měřený jako solubilní receptor IL-2 v séru, tj. sIL-2R). Zvýšený je i **IL-6**, někdy nápadně, jako „motor“ vznikající odezvy akutní fáze. První měření **IL-10** (má inhibiční účinky na některé cytokiny, např. IL-2, IL-6) za výše uvedených situací vykazují také zvýšené hodnoty. Po popálení i po závažných polytraumatech lze zjistit velmi často snížené hodnoty **celkového i ionizovaného kalcia** v séru. Opakovaně byly zjištěny zvýšené až vysoké hladiny **PTH**, nízké **25OH vitamínu D**. Toto vše souvisí s celkovou odezvou organismu po nejrušnějších traumatech včetně popálení, kde převažuje velmi dlouho **celkový katabolismus**. Po popálení se popisuje stav nazvaný **kostní nemoc**. **Zvýšené až vysoké hladiny různých cytokinů** navozují stav, nazývaný **syndrom nemoci**, který představuje i projev **odezvy akutní fáze**. Sledování uvedených ukazatelů umožňuje lépe pochopit průběh odezvy na stres z popálení, po polytraumatu, pravděpodobně i sledování výsledků léčby podle změn různých ukazatelů.

MIESTO KINEZIOTERAPIE V LIEČBE OSTEOPORÓZY

E. Ďurišová¹, J. Zvarka²

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec, SR

²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, SR

Cieľ práce: Možnosť posúdenia efektívnosti pravidelného cvičenia v rámci komplexného prístupu liečby pacientiek s postmenopauzálnou osteoporózou.

Súbor a metódy: Do súboru bolo zaradených 69 postmenopauzálnych žien s prevažne sedavým spôsobom života s denzitometricky verifikovanou osteoporózou podľa kritérií WHO. Žiadna zo sledovaných žien nemala v anamnéze osteoporotickú fraktúru. Boli náhodne rozdelené na dve skupiny (cvičiacu a kontrolnú). Počas 12-mesačného sledovania sa na začiatku a po roku vykonalo denzitometrické vyšetrenie. Ďalej sa sledovali: biochemické parametre (s-Ca, s-P, u-Ca/24 hod., kostné markery), bolesť chrbta, sila

úchopu rúk, svalový test vybraných svalov.

Výsledky: V priebehu sledovania sa zistilo signifikantné zvýšenie kostnej hustoty v oboch skupinách, pri porovnaní oboch skupín boli výsledky signifikantnejšie v cvičiacej skupine. Biochemické markery osteoresorpcie signifikantne poklesli v oboch skupinách, svalová sila u cvičiacich štatisticky významne stúpla a signifikantne sa znížila bolesť chrbta.

Záver: Výsledky preukázali účinnosť pohybovej liečby v sledovanej skupine postmenopauzálnych žien. Pravidelné cvičenie by sa malo stať samozrejmom súčasťou komplexnej liečby osteoporózy.

OBLIČKY A PORUCHY BILANCIE MINERÁLOV

R. Dzúrik, V. Spustová

Ústav Preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, SR

Obličky sa podieľajú na dysbalancii minerálov ako príčina alebo kompenzačný mechanizmus. Všetky renálne poruchy, ktoré vedú k zníženiu funkcie obličiek (chronická renálna insuficiencia v štádiu konzervatívnej liečby aj v chronickom dialyzačnom programe, hereditárne poruchy obličiek, ako napr. renálne tubulárne acidózy, hyperfosfatúrie, izolované alebo kombinované tubulopatie, Fanconiho syndróm, vitamín D rezistencia, Bartterov syndróm a iné) sa podieľajú na dysbalancii minerálov. Z extrarenálnych príčin sa na poruchách podieľa karencia vápnika a vitamínu D, choroby gastrointestinálneho traktu (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, hnačky), imunosupresia, a iné. Pri extrarenálnych príčinách obličkových porúch obvykle aspoň parciálne kompenzujú.

Zatiaľ čo diagnostika a liečba klasických nefropatií typu glomerulonefritíd je známa, problémom zostávajú tubulopatie, najmä renálne tubulárne acidózy. Dominuje ich hereditárny výskyt a v ostatných rokoch sa podstatne rozšírili poznatky o ich patogenéze, čo viedlo až k zmene ich klasifikácie. Čas týchto ochorení sa zachytí už v detstve, časť sa manifestuje v plnom obraze až v dospelosti. Komplexná diagnostika porúch je jednoduchá, klasifikácia a definícia génovej poruchy vyžaduje účasť genetikov. Kostné zmeny sa u značnej časti pacientov vyvíjajú už v detstve, obvykle s typickými rachitickými prejavmi. Poruchy zraku, sluchu, zuboradia a mentálne poruchy sa často nespájajú s renálnou tubulárnou acidózou. Prispievajú však k diferenciálnej diagnostike.

Porucha bilancie minerálov a vnútorného prostredia si často vyžaduje celoživotnú korekciu, ktorá v prípade nedostatočnosti má polyorgánové a kostné následky.

LONG-TERM EVALUATION OF VERTEBRAL VOLUMETRIC BONE MINERAL DENSITY IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

J. Feber, G. Filler, P. Braillon*, P. Cochat*

Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

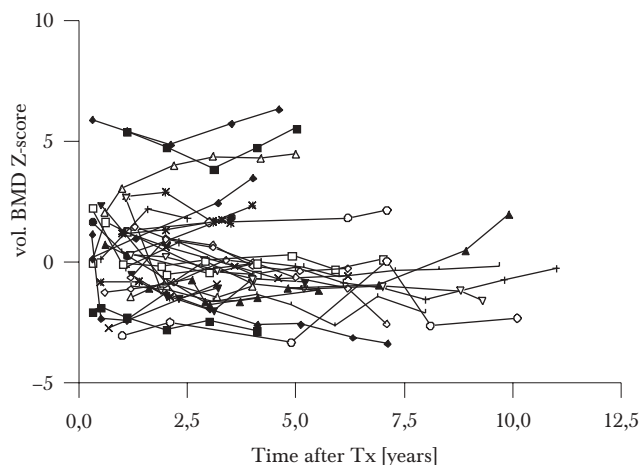
**Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France*

Background: Recent studies raise concerns about loss of bone mineral density (BMD) both in adults and in children after renal transplantation, predominantly on steroids. No pediatric long-term data exist to date.

Methods: 31 stable pediatric renal transplant recipients (mean age 6.1 ± 4.7 years) underwent a total of 165 (median 5, range 2–9 measurements per patient) BMD DEXA assessments using the Hologic 2000. Measurements were performed between 0.3 months and 11 years after transplantation. Volumetric Z-scores were calculated according to Braillon PM, Nucl Med Commun. 1999. We calculated the slope of the regression line for the volumetric Z-scores and time after transplantation on each patient.

Results: Mean Z-score of BMD was 0.578 ± 2.029 at the first measurement, not significantly different from the last measurement of 0.293 ± 2.403 at 5.5 ± 2.5 years post transplantation, p = 0.4137. At that time the average Prednisone dose was

4 mg/m²/day. The average slope was -0.07128 ± 0.4479 SDS/year, not significantly different from zero ($p = 0.3906$, one-sample t-test). Individual data are shown on figure.



Conclusions: We conclude that long-term lumbar bone mineral density when expressed as volumetric z-score is not significantly altered in pediatric renal transplant patients on this immunosuppressive regime. There is no evidence for progressive deterioration of bone mineral density despite ongoing low-dose Prednisone therapy.

HODNOCENÍ KOSTNÍ DENZITY A RIZIKOVÝCH FAKTORŮ OSTEOPORÓZY U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝMI CHOROBAMI POJIVA

P. Horák, M. Žurek, Z. Pospíšil, T. Kraina, H. Dosoudilová, L. Faltýnek

III. interní klinika FN a UP Olomouc

Rizikové faktory osteopenie a osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva (systémový lupus erythematoses, dermatomyositida, sklerodermie, revmatoidní artritida, atd.) nebyly zatím jednoznačně objasněny. Jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů je takřka uniformní podávání glukokortikoidů jako léků první volby ke zvládnutí chronického zánětlivého procesu a jeho akutních exacerbací. Dalšími faktory jsou snížená mobilita nemocných, poruchy metabolismu vápníku a vitamínu D, aktivita základní choroby, délka jejího trvání a další.

Cíl práce: Průřezové a retrospektivní zhodnocení incidence osteopenie a osteoporózy u L páteře a krčku femuru (DEXA) ve skupině nemocných s vybranými systémovými chorobami pojiva včetně revmatoidní artritidy (systémový lupus erythematoses 40 nemocných, revmatoidní artritida 20 nemocných, dermatomyositida 10 nemocných, sklerodermie 20 nemocných). Rizikové faktory osteoporózy hodnoceny pomocí dotazníkové metody.

Výsledky: V době odesílání abstrakt dokončován sběr dat a statistické vyhodnocení.

Závěr: Péče o nemocné se systémovými chorobami pojiva by měla zahrnovat zhodnocení kostní denzity a rizikových faktorů demineralizace skeletu, zejména u nemocných dlouhodobě léčených kortikoidy a s aktivní chorobou.

WHI – PODROBNÁ ANALÝZA A VLIV VÝSLEDKŮ NA MÍSTO ESTROGENŮ V DOPORUČENÉM POSTUPU PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

J. Jeníček^{1,2}

¹Lékařský dům Praha 7, a.s., Centrum klimakterické medicíny

²Gynekologicko – porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha 10

Úvod: Již více jak rok se v odborné veřejnosti na celém světě diskutují výsledky studie WHI a důvody ukončení jednoho ramene studie. Doba nekritického přijímání hormonální substituční léčby (HRT) je nenávratně pryč a znovu se dnes zvažují indikace v porovnání s možnými riziky a nežádoucími účinky. Diskuze v odborném tisku potvrdila předchozí stanoviska k rizikům hormonální léčby a ukázala na slabá místa provedené studie a na nemožnost aplikovat automaticky výsledky studie na celou populaci postmenopauzálních žen. HRT je kauzální terapií všech stavů spojených s deficitem estrogenů. Reálný rozvoj použití HRT slibují preparáty s nízkými dávkami hormonů nebo s nově připravenými gestageny a také tibolon.

WHI (Women's Health Initiative): WHI je randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojité slepá studie, která hodnotí efekt kombinované estrogen-gestagenní terapie a estrogenní terapie u postmenopauzálních žen. Po 5,2 letech bylo předčasně ukončeno rameno estrogen-gestagenní terapie pro zvýšení rizika karcinomu prsu, zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění a pro zvýšení rizika tromboembolizmu. WHI ale nebyla prováděna se zdravými postmenopauzálními ženami. 35 % bylo léčeno pro hypertenzi, 35 % mělo nadváhu, 34 % bylo obézních, 4 % byli diabetičky a 12,5 % mělo vyšší hladinu cholesterolu. Asi 25 % žen již před randomizací užívalo v minulosti nebo před randomizací různou dobu HRT (i více jak 10 let). Zvýšené riziko karcinomu prsu bylo zaznamenáno právě u nich. Výsledky nelze podle mého názoru uplatnit na všechny ženy, protože i 79letá žena užívala ve studii stejnou dávku jako žena 50letá! Průměrný věk žen ve studii byl 63 let! Navíc nelze výsledky automaticky uplatňovat i na jiné preparáty (různé gestageny a čistý estrogen) a aplikační formy (transdermální, nasální i perorální). Nelze zveličovat možná rizika HRT na základě studií s populací, se kterou se ve svých ordinacích běžně nesetkáváme.

Závěr: Moderní preparáty prokazatelně poskytují účinnou úlevu od menopauzálních příznaků a jsou dobře tolerovány. Dle mého názoru mají pevné místo v péči o ženy a zabraňují úbytku kostní hmoty. Není na místě přílišné zdůrazňování možných nežádoucích účinků, ale spíše zamyšlení jak estrogeny využít v kombinaci s dalšími prostředky k léčbě osteoporózy ku prospěchu našich pacientek.

CHYBY A OMYLY V RADIOLOGICKÉ DIAGNOSTICE OSTEOPATÍ

J. Jenšovský, J. Šprindrich, J. Blahoš

Osteocentrum ÚVN Praha-Střešovice

V době dominance DXA, jako metody vyšetřování osteologických pacientů, se klasické osteologické diagnostice radiologické věnuje stále méně pozornosti a také odborných lékařů. Tento trend přináší našim pacientům ale i osteologům řadu nečekaných komplikací. Popisujeme dva případy, kdy chybná RTG diagnóza vedla k celé řadě návazných problémů.

V prvním případě se jednalo o pacientku narozenou v roce 1936, u které byla v roce 1998 na základě popisu RTG diagnostikována multifokální Pagetova choroba. Iničiální klinický obraz budil navíc podezření na akromegalii, ale tato nebyla potvrzena. Pac. byla až do příchodu k nám v roce 2002 léčena jako m. Paget. Podrobné vyšetření prokázalo skutečně akromegalii, osteologická diagnóza byla ale zcela jiná a podezření na ni je možné vyslovit již při klinickém vyšetření svlečeného pacienta. Diagnóza je ale skutečně značně raritní a je nutno na ni vždy pomyslet. Chybný popis RTG a nedostatečné klinické vyšetření oddálily efektivní terapii o 4 roky.

V druhém případě se jednalo o zdravotní sestru nar. 1955, u které bylo zjištěno na interní klinice zvýšení celkové alkalické fosfatázy, bylo provedeno ERCP komplikované pankreatitidou a na

RTG a MR popsáno neoplastické postižení několika obratlů. Proto bylo opakovaně provedeno histologické vyšetření, komplikované přístěří. Při tom správná osteologická diagnóza mohla být, jak se ukázalo, stanovena již podle prvních snímků RTG.

RISEDRONÁT V TERAPII POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

J. Jenšovský

Bisfosfonáty (BF) jsou celosvětově nejrozšířenější skupinou léků v terapii osteoporózy, ale i celé řady dalších onemocnění skeletu. BF se liší jednak z hlediska antiresorpční aktivity, z hlediska rychlosti nástupu antiresorpčního efektu, jeho setrvalosti ale také jak se ukazuje existují podstatné rozdíly z hlediska tzv. „on-and-off“ efektu.

Třetí generace BF má řádově vyšší antiresorpční účinnost proti generaci druhé. Jejím zástupcem v klinické praxi je risedronát sodný (ActonelTM). Tento BF byl studován na téměř 16 000 pacientech ve studiích zahrnujících celou problematiku osteologie – postmenopauzální osteoporóza: efekt na zlomeniny obratlové i zlomeniny krčku femoru, prevence osteoporózy, prevence a léčba glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO), Pagetova kostní choroba i onkologické postižení skeletu. Do studií s risedronátem byly zařazeny osoby ve vysokém riziku zlomenin (např. osoby s více než dvěma vtrebrálními frakturami), byly do nich zařazeny i osoby současně užívající NSA nebo salicyláty, osoby s floridním onemocněním GIT apod. Actonel v těchto studiích prokázal velmi rychlý nástup klinického efektu – snížení rizika nových vtrebrálních zlomenin o 69 % již během 6 měsíců od počátku užívání! Po roce činilo toto snížení 61 resp. 65 % podle různých studií. Právě u nejrizikovějších pacientek ale činilo snížení tohoto rizika až 74 %. Po pětileté léčbě bylo snížení rizika vtrebrální fraktury 59 %. I po sedmi letech užívání bylo potvrzeno, na rozdíl od jiných preparátů, snížení rizika fraktur a to jak v oblasti vtrebrální tak i nonvtrebrální. V další rozsáhlé studii (HIP Study) byly primárním léčebným cílem fraktury krčku femoru. U vysoce rizikových pacientek došlo po třech letech léčby risedronátem ke snížení rizika fraktury krčku femoru o 60 %. Jak bylo již uvedeno, je risedronát schválen v USA i v prevenci postmenopauzální osteoporózy a je užíván i v indikaci prevence a léčby GIO.

Z bezpečnostního hlediska klinického byly provedeny endoskopické komparativní studie risedronátu, které prokázaly, že nevyvolává, na rozdíl od jiných BF, žádnou iritaci jícnovou ani žaludeční a to ani u osob s anamnézou postižení v této oblasti.

Z bezpečnostního hlediska kostní tkáň bylo bioticky prokázáno, že risedronát chrání kostní mikroarchitekturu, nedochází k zvyšování krystalinity nebo změnám kolagenových vazeb. Risedronát má proti starším preparátům i výhodnější profil „on- and-off“ fenoménu.

Bisfosfonáty jsou různé a mohou se lišit v podstatných vlastnostech! Risedronát, pyridinový derivát třetí generace má rychlý terapeutický nástup, který je velmi setrvalý, je účinný ve všech částech skeletu, v různých, často i rizikových klinických situacích. Léčba risedronátem se ukázala být bezpečnou nejen pro pacienty ale i pro kostní tkáň. Dávkování 1 tbl s 35 mg týdně zajišťuje nejen stejný terapeutický efekt ale i vyšší compliance pacientů.

CHAOTIC GROWTH OF THE CONNECTIVE TISSUES

M. Kuklík, I. Mařík

Genetická ambulance, Praha, CZ

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

We studied a group of patients with hereditary multiple exostoses, which have a loss of heterozygosity for EXT 1. Loss of the normal allele give rise clonal osteochondroma. Long-term follow up of patients is necessary. Growing bony lumps and bumps are in-

dedicated to surgical intervention. Histological investigation differentiates grading of malignancy (chondrosarcoma). The markers with tendency to malignancy were examined in a group of our patients, too. Enchondromatosis and other atypical forms (e.g. Maffucci syndrome) we determined as fresh (postzygotic) autosomal dominant mutation (blastopathy) without genetic risk for siblings. Biochemical investigation proved high bone turnover. Both markers of bone resorption (serum acid phosphatase, urine pyridinoline and deoxypyridinoline) and osteosynthesis (calcitonine and bone isoenzyme of alkaline phosphatase) were elevated. Tissue cultures of patients with this diagnosis have been studied, too. We suppose similar cell changes in tissue cultures with abnormal shape and division. It could be a result of defect regulation of cell proliferation due to mutations of oncogenes, antioncogenes and other regulatory genes. Their products were monitored and some were elevated. The expression is variable. Genetic counselling is based on the mode of AD inheritance.

MOŽNOSTI LÉČEBNÉHO POUŽITÍ BISFOSFONÁTŮ V DĚTSKÉM A DOROSTOVÉM VĚKU

Š. Kutlík¹, M. Bayer¹, V. Vyskočil²

¹Klinika dětského a dorostového lékařství I.LF UK, Praha

²Osteocentrum FN a LF UK Plzeň

Bisfosfonáty jsou syntetické analogy pyrofosfátů, které inhibují osteoklastickou resorpci kostní hmoty. Antiresorpční účinek bisfosfonátů je vysvětlován zásahem do cyklu mevalonátu s následnou poruchou prenylace proteinů a apoptózou osteoklastů. Dostupnost bisfosfonátů v organismu po perorálním podání je velmi nízká – ze zažívacího traktu se vstřebává ≤ 1 % podané dávky a toto může být dále sníženo současnou přítomností potravy, nápojů nebo jiných farmak. Bisfosfonáty jsou v dospělém věku používány u postmenopauzální i sekundární osteoporózy, u hyperkalcemických stavů provázejících nádorová onemocnění či imobilizaci, u kostních metastáz nádorových onemocnění, u heterotopických kalcifikací, posttransplantačních stavů a u Pagetovy choroby. I když žádný z dostupných bisfosfonátů není registrován pro léčbu u dětí, bisfosfonáty již byly s úspěchem použity v dětském věku v řadě indikací (osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza, sekundární osteoporóza, fibrózní dysplázie, hyperkalcémie). Omezení v pediatrii představují zatím nedostatečné zkušenosti s jejich použitím a možný nežádoucí vliv léčby na skelet z hlediska mineralizace kostí a jejich růstu do délky a některé krátkodobé nežádoucí účinky (dyspeptické obtíže při perorální aplikaci, hypokalcémie, hypofosfatémie, febrilie, flebitida při intravenózní aplikaci, alergické kožní reakce, leukopenie, zhoršení funkce ledvin a jater). V současné době existují literární údaje o podávání bisfosfonátů cca 600 dětem. Nejčastěji byl dle literárních údajů u dětských pacientů podáván pamidronát (více než 400 dětem) a alendronát (n = 80), vzácněji etidronát, klodronát, olupadronát, neridronát. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty vedla u dětí ke zvýšení pubertálního růstu, zmírnění bolestí, zlepšení hybnosti a poklesu počtu zlomenin. U pacientů s hyperkalcemickými stavy vedlo podání bisfosfonátů k úpravě kalcémie. Bisfosfonáty představují perspektivní skupinu léků. Standardizaci jejich léčebného použití v dětském a dorostovém věku se v současné době zabývá pediatrická pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

JEDNOFOTONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE V DIAGNOSTICE RENÁLNÍ OSTEOPATIE

M. Lukáč, M. Buncová, I. Sotorník, P. Táborský

Dynamická kostní scintigrafie je jednou z metod dlouhodobě používaných k určení rychlosti kostního obrátu u renální osteopatie. Autoři referují o výsledcích několikaletého srovnávání klasic-

ké planárny vyšetřovací metody a jednofotonové emisní tomografie na souboru 60 pacientů s různými formami postižení skeletu při chronickém selhání ledvin. Podávají přehled metodiky vyšetření a srovnání jeho výsledků s jinými diagnostickými postupy, zejména s laboratorním obrazem renální osteopatie. Práce srovnává význam biochemických metod a scintigrafie pro stanovení rychlosti kostního obratu.

VÝVOJ MEZINÁRODNÍ NOMENKLATURY KONSTITUČNÍCH KOSTNÍCH CHOROB DO ROKU 2001 A APLIKACE V KLINICKÉ PRAXI

I. Mařík, M. Kuklík, A. Maříková

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Praha 3

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatriickou radiologii v Paříži v roce 1969. V roce 1977 byla provedena první revize a roku 1983 druhá revize Mezinárodní nomenklatury. Třetí revize – čtvrtá verze Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MK OCHD) byla provedena Mezinárodní pracovní skupinou pro konstituční onemocnění v roce 1991. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfologicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáně. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromozomu, známé genové sekvenční, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Podle čtvrté revize MN z roku 1997 byly rodiny chorob znovu uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodin podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Ve 3. i 4. revizi MK OCHD Mezinárodní pracovní skupina vynechala klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace. Rychlé pokroky v identifikaci molekulárních změn si vyžádaly v roce 2001 další verzi klasifikace s názvem **Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí**. Tato poslední klasifikace je také kombinací morfologického a molekulárního seskupení a předpokládá se, že se budou paralelně rozvíjet dvě vzájemně se ovlivňující klasifikace, a to klinická, zjišťující totožnost akceptované terminologie a další molekulární, která pomůže dalšímu porozumění etiopatogeneze u jednotlivých KD. Hlavní změnou je připojení geneticky podmíněných dysostóz ke KD.

Autoři aplikovali v minulosti na vlastní soubor konstitučních vad 3., 4. a 5. verzi MN OCHD. V práci je prezentován soubor kostních chorob rozdělený s ohledem na současně platnou 6. verzi.

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES A OSTEOPORÓZA

P. Masaryk, J. Rovenský, A. Letková, J. Lukáč

Národní ústav reumatických chorob, Piešťany, SR

SLE je autoimúnne, multiorgánové, estrogénmi mediované ochorenie nejjasnej etiologie s variabilnými klinickými a laboratornými prejavmi a s neurčitým priebehom a prognózou.

Zlepšené prežívání pacientov s SLE v posledných rokoch upriamilo pozornosť aj na súvislosť SLE s vývojom osteoporózy.

Výskyt nízkej kostnej denzity u pacientov s SLE nebol spočiatku jednoznačne popisovaný. Príčinou boli hlavne nízkopočetné, nehomogénne súbory a aj neadekvátne technické možnosti a metodologické problémy. Súčasné štúdie väčšinou potvrdzujú generalizovaný pokles BMD, ktorý je evidentný už vo včasných fázach ochorenia. Tento pokles sa zvyšuje s vekom, trvaním choroby a prolongovanou medikáciou. U pacientov s trvaním SLE viac ako 10 rokov možno výskyt osteoporózy odhadovať u 15 % pacientov, výskyt manifestnej osteoporózy okolo 6 %. Napriek dôkazu zníženej kostnej denzity sú údaje o výskyte zlomenín veľmi obmedzené.

V jedinej retrospektívnej štúdii autori zistili až 5-násobne zvýšené riziko zlomeniny u pacientov s SLE oproti bežnej populácii.

V súčasnosti bolo identifikovaných niekoľko rizikových faktorov osteoporózy pri SLE: abnormálny metabolizmus vitamínu D (redukovaná expozícia slnečnému svetlu, porucha syntézy kalcitriolu v obličkách), ovariálna dysfunkcia (amenorea, predčasná menopauza), aktivita ochorenia (a s ňou spojená produkcia zápalových cytokínov a obmedzenie mobility), medikácia (kortikoidy, cytostatiká, antikoagulantia, antikonvulzíva a pod.)

Boli tiež popísané aj niektoré „**protektívne faktory**“: zvýšená tvorba „estrogénnych“ metabolitov 16-alfa hydroxy estronónu a estriolu, prítomnosť protizápalových cytokínov a zvýšená sekrecia katekalcinu.

Základné zásady prevencie a terapie osteoporózy u SLE sa v zásade nelíšia od iných typov osteoporózy. Zvlášť sa zdôrazňuje podávanie čo najnižšej dávky kortikoidov, suplementácia kalcia a vitamínu D (v prípade renálneho postihnutia prevažne metabolity vitamínu D ako alfa-kalcidol a kalcitriol), podávanie tiazidov pri hyperkalcémii. V prípade verifikovanej osteoporózy a fraktúr prichádzajú do úvahy bisfosfonáty a kalcitoníny. SERMy zatiaľ neboli v tejto indikácii skúšané. Podávanie estrogénov, či už vo forme kontraceptív, alebo HRT zostáva diskutované. V štádiu experimentu je podávanie PTH, DHEA, rastových faktorov a tamoxifenu.

VÝSLEDKY LÉČBY OSTEOPORÓZY U DĚTSKÝCH ASTMATIKŮ

J. Novák, M. Bayer, V. Palička

Vztah denzity kostních minerálů k astmatu a jeho léčbě je obzvláště v dětském věku dosud málo prozkoumanou otázkou. Společné publikace nedávají jasnou odpověď na tento problém, který je však v praxi velmi častý. Některé práce se zásadními metodickými nedostatky a současně negativními výsledky na toto téma působí dojmem bezproblémovosti a odvádějí postoj lékařské veřejnosti od tohoto tématu. Zprůměrované hodnoty studií potom zakrývají důležitou vlastnost lidské kosti – výraznou individuální variabilitu v odezvě na onemocnění nebo léčbu glukokortikoidy.

V naší, již dříve zveřejněné sestavě dětských astmatiků, je nápadně vysoké procento pacientů léčených inhalačními glukokortikoidy s kostní denzitou minerálů v patologických hodnotách. V následujících letech tyto pacienti podstoupili běžně doporučenou terapii astmatu i osteoporózy. V léčbě astmatu byl navíc po diagnóze kostní poruchy učiněn pokus převést pacienty na nesteroidní terapii. V případě nezbytnosti terapie inhalačními glukokortikoidy byla pečlivě vytitrována nejnižší účinná dávka těchto léků. Plně využití ostatní antiastmatické a antialergické medikace i doporučených nefarmakologických metod léčby (imunoterapie, eliminace alergenů apod.) je zaměřeno i k umožnění dostatečné pohybové aktivity astmatika jako základní součásti léčby kostní poruchy. Dále byl důraz kladen na dostatečnou dodávku kalcia, vitamínu D, racionální výživu i řádnou životosprávu.

Po dvou letech této komplexní léčby bylo dosaženo významného zlepšení kostní denzity u většiny pacientů.

Pro velký počet astmatiků v populaci, jejich zvýšené riziko kostní poruchy a možnost jejího terapeutického ovlivnění je důležité osteoporózu u těchto pacientů vyhledávat.

SOUČASNÝ STAV V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ OSTEOPORÓZY V ČESKÉ REPUBLICE

V. Palička, P. Živný

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové

Prevalence osteoporózy v České republice nebyla až na ojedinělou studii v posledních letech systematicky zkoumána. Je však pravděpodobné, že u žen ve věku nad 50 let je postižena nejméně jedna třetina populace a u žen nad 70 let polovina populace. Úda-

je o frakturách krčku stehenní kosti potvrzují vzestup incidence na více než dvojnásobek za uplynulých 15 let, přičemž v posledních 2–3 letech se zdá, že k dalšímu zvyšování dochází jen velmi mírně a počet se ustaluje na 17–18 000 frakturách/rok. Incidence ostatních fraktur, vzniklých v důsledku osteoporózy není u nás systematicky sledována, a je pro fraktury obratlů nepochybně výrazně vyšší. Optimistické úvahy mohou předpokládat, že omezení nárůstu je důsledkem zlepšení životního stylu a především účinné léčby, která je u nás široce dostupná. Ekonomická náročnost léčby osteoporózy je však mimořádná a její účelná stratifikace je naprosto nezbytná a vyžaduje budování systému péče.

Základem musí být co nejdokonalejší diagnostika, postavená na výběru osob s rizikovými faktory a jejich účelném sledování. Změnou životosprávy a životního stylu je potřeba zabránit vývoji choroby. Dojde-li k jejímu vzniku (rozhodující diagnostickou pomůckou je kostní denzitometrie typu DXA), musí být základem terapie suplementace kalcia a vitamínu D, která v mnoha případech je i léčbou postačující (především u vyšších věkových skupin). Jen v indikovaných případech je nezbytná antiresorpční léčba s pečlivým výběrem přípravku, založeným na:

- pečlivé diferenciální diagnostice,
- věku pacienta,
- časové a důvodové vazbě osteoporotických příznaků k menopauze,
- zaměřením terapie na prevenci fraktur podle jejich lokalizace (páteří obratlů, proximální femur),
- přihlédnutí ke kontraindikacím léčby,
- monitorování účinku terapie.

Problematickou otázkou zůstává délka terapie, a to jak z hlediska její bezpečnosti tak i účinnosti.

DOPORUČENÉ POSTUPY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY – DOPORUČENÝ POSTUP PRO VOLBU LÉKU

V. Palička

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové

Definovaná a správně diagnostikovaná primární postmenopauzální osteoporóza vyžaduje léčbu, sestávající ze tří stupňů. Všechny jsou potřebné a nelze je vynechat:

- a) Obecná terapie a doporučení: zdravý styl života, dostatečná a zdravotnímu stavu přiměřená fyzická aktivita a pohyb, dostatečný příjem vápníku stravou a saturace vitamínem D. Nezbytná je i adekvátní prevence pádů a jejich důsledků se stupňujícím se významem s postupujícím věkem pacientky.
- b) Základní terapie, reprezentovaná především medikamentózní suplementací kalcia a vitamínu D.
- c) Specializovaná terapie antiresorpčními léky a stimulatory kostní novotvorby. Tato terapie musí být optimalizovaná vzhledem k pacientově věku, zdravotnímu stavu a dalším nálezhům či kontraindikacím jednotlivých terapeutických skupin. V rozhodovacím algoritmu hraje významnou roli přítomnost (a intenzita) menopauzálních příznaků a doba, uplynulá od menopauzy. V těsném peri- a postmenopauzálním období, při dominujících příznacích menopauzy, je lékem volby vhodná hormonální léčba s vědomím jejích indikací a kontraindikací a nezbytnou délkou léčby. Volba antiresorpčních léků (bisfosfonáty, kalcitonin, SERM) je determinována několika faktory, ze kterých je nutné brát v úvahu především:
 - věk pacientky,
 - přítomnost/nepřítomnost bolestivého syndromu, nereagujícího na zvyklou analgetickou terapii,
 - dobu trvání choroby,
 - dominující lokalizaci postižení kostry a cílovou oblast léčby,
 - kontraindikace (absolutní i relativní).

Tento rozhodovací algoritmus je ve formě doporučení vypracován prozatím pouze pro antiresorpční léčbu, není definován pro léčbu stimulatory kostní novotvorby a potenciální nové terapeutické přípravy a postupy.

Délka léčby je prozatím neuzavřenou otázkou a úzce souvisí s monitorováním účinnosti terapie.

NOVÉ POZNATKY V PATOFYZIOLOGII OSTEOPORÓZY A JEJÍ DIAGNOSTICE

V. Palička, P. Živný

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové

Systematický výzkum, vyvolaný vysokou závažností osteoporózy, neustále posouvá hranici poznání jejího podkladu a příčin. V genetice osteoporózy jsou konkrétní poznatky a praktické aplikace bržděny zřejmou polygenní dědičností a novinky jsou soustředěny na dva typy studií: asociální studie s hledáním vazeb mezi jednotlivými geny či jejich clusterem a výskytem osteoporózy a/nebo na stále častější popis konkrétních genetických abnormalit u jednotlivých pacientů či rodin. Typické jsou popisy změn v genech typu Osterix, Sklerostin, LRP5 a dalších. Výrazný posun poznatků s praktickým uplatněním lze očekávat s širším průnikem mikročipů do běžných diagnostických postupů a přesunem od genomiky k proteomice. Možnost paralelního vyšetření sady genů a jejich exprese umožní včas poznat jedince s vysokým rizikem a včas je omezit. Druhou významnou oblastí přínosu genetických studií bude sledování rezistence k léčbě, která má obvykle genetický podklad.

Molekulární diagnostika objasňuje regulaci metabolismu osteoklastů a osteoblastů. Systém RANKL-RANK-OPG byl prvním velkým průlomem v poznacích o buněčných a molekulárních regulacích. Posun na regulační úroveň uvnitř buňky přinesl zájem o regulaci aktivity nukleárního faktoru κ B a roli extracelulární kostní matrice v kostní remodelaci. Proteiny extracelulární matrice, které mají jak stimulační, tak represorickou aktivitu, regulují nejen Runx2 (Cbfa1), ale i tyrosin kinázové aktivity a následnou transkripční aktivitu skeletálních genů.

Na meziorganové úrovni se do značné míry objasnila vazba mezi tukovou tkání a kostním metabolismem a regulační rolí hormonu tukové tkáně, leptinu. Jeho sérová hladina pozitivně koreluje s BMD, ale při dané tělesné hmotnosti je u premenopauzálních žen korelace mezi leptinem a BMD inverzního charakteru.

GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝM ONEMOCNĚNÍM POJIVA – VLIV VYSOKÝCH DÁVEK KORTIKOIDŮ

K. Pavelka, T. Zítka, R. Svobodová, J. Vencovský

Glukokortikoidy (GK) jsou součástí prakticky všech režimů kombinované imunosupresivní léčby u systémových onemocnění pojiva. Zvláštní význam mají GK v léčbě polymyositidy-dermatomyositidy (PM-DM). Jsou zde lékem volby, protože jsou vysoce účinné a o účinnosti dalších léků (methotrexat, cyklosporin) jsou jen nedostatečná data. GK se u PM-DM navíc používají ve vysokých dávkách (20–80 g prednisonu denně) po relativně dlouhou dobu (> 6 měsíců). Pacienti mají i sníženou funkci při svalové slabosti. Autoři prezentují případ 2 pacientek s PM a smíšeným onemocněním pojiva, které byly premenopauzální a neměly jiné rizikové faktory OP, než jejich základní onemocnění a terapie vysokými dávkami GK. U obou bylo vyšetřeno basální BMD (u jedné zcela normální, u druhé hraničící osteopenie v 1 místě). Podáno kalcium a D vitamin. Obě vyvinuly během 3–4 měsíců mnohočetné vertebální fraktury při prakticky normálním BMD. Autoři dále retrospektivně vyšetřili skupinu 75 PM-DM, u kterých bylo vyhodnoceno BMD, prevalence osteoporotických fraktur a způsob podávané léčby.

Americká kolej reumatológů (ACR) doporučuje u revmatických onemocnění léčených více než 3 měsíce dávkami prednisonu $\geq 7,5$ g prednisonu denně, podávat kromě kalcia a D vitamínu antiresorpční léčbu při BMD nižším než -1 SD. Je možné, že u nemocných s vysokými dávkami GK (> 20 mg denně) je nutné podávat antiresorpční léčbu ještě dříve (při normálním BMD). Toto však bude nutné ověřit v prospektivních, dvojslepých studiích.

KOSTNÉ ZMENY PRI OCHORENIACH ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

J. Payer, Z. Killinger, L. Baqi

I. interná klinika LFUK a FN, Bratislava, SR

Tyreoidálne hormóny majú nezastupiteľnú úlohu vo vývoji kosti počas fetálneho obdobia, v kostnej modelácii v detstve a pri remodelačných cykloch v dospelosti. Sú nevyhnutné pre tvorbu a maturáciu kostných buniek. Ich deficit v intrauterinnom období je spojený s neonatálnou retardáciou a spomalenou kostnou maturáciou. Efekt tyreoidálnych hormónov je realizovaný priamo (napr. prostredníctvom RANKL) i nepriamo (rastový hormón, rastové faktory, pohlavné hormóny, parathormón, vitamín D, atď.)

Hypertyreóza vedie k zvýšeniu kostnej resorpcie, poklesu BMD (preferenčne v oblasti kortikálnej kosti) a riziku vzniku fraktúr. Vyššie riziko vzniku osteoporózy majú aj ženy so subklinickou (endogénne a exogénne suprimovaným TSH) hypertyreózou.

Naopak hypotyreóza a jej následná substitučná liečba nemá u dospelých pacientov negatívny efekt na kostné tkanivo. U pacientov (najmä žien po menopauze) so subklinickou i manifestnou hypertyreózou je potrebné vyšetrovať BMD a aplikovať preventívne a v prípade potreby i terapeutické opatrenia.

ŠTÚDIA IMPACT – COMPLIANCE A ZOTRVANIE V LIEČBE ACTONELOM

J. Payer

I. interná klinika FN Bratislava, SR

Nedostatočné zotrvávanie pacientok v liečbe je hlavným problémom v účinnej liečbe postmenopauzálnnej osteoporózy. Predpokladá sa, že skorá pozitívna verbálna informácia od lekára vo forme výsledkov kostných markerov bude viesť k lepšiemu „compliance“ a poklesu počtu prerušení osteoporotickej liečby počas dlhšieho obdobia, a tak aj k zvýšeniu účinnosti liečby.

Štúdia IMPACT (Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment) je najväčšia prospektívna štúdia na testovanie tejto hypotézy, ktorá používa výsledky zmeny kostného markera NTx.

Ciele: štúdia mala vo farmakologickej časti za cieľ sledovať vplyv podávania rizedronátu na marker kostnej resorpcie NTx a kostnú densitu BMD a súčasne ovplyvnenie týchto parametrov priebežným informovaním pacientok. V epidemiologickej časti monitorovať výskyt vybraných rizikových faktorov (RF) vo vzťahu k osteoporotickým zlomeninám (Fx) a zvlášť k tiehovej osteoporóze. V epidemiologickej časti boli pacientky rozdelené do 3 podskupín (1. predchádzajúca Fx +, RF +/-, 2. pred. Fx -, RF +, 3. pred. Fx -, RF - (tichá osteoporóza). Do štúdie bolo zaradených 7 166 žien vo veku 65–80 r., predtým nediagnostikovaných pre postmenopauzálnu osteoporózu. Pacientky súčasne splňali nasledovné kritériá: BMD $\leq -2,5$ (chrbtica alebo totálny femur) alebo BMD $\leq -1,0$ (ak bol výskyt netraumatických fraktúr po 45. roku). Pacientky boli zároveň požiadané, aby vyplnili EVOS dotazník rizikových faktorov a poskytlí vzorku krvi na genotypizáciu.

Tie pacientky, u ktorých sa potvrdila osteoporóza (viac ako 2 000 pacientok), sa liečili 5 mg rizedronátu denne počas 12 mesiacov. Súčasne užívali kalcium 500 mg a vitamín D 400 IU denne. Pacientky boli informované o ich najzávažnejších rizikových faktoroch (nízka telesná hmotnosť, prítomnosť netraumatickej fraktúry po 45 r. a výskyt fraktúry krčka u matky).

V 21 krajinách celého sveta sa aktívne zapojilo 172 centier. Centrá boli 1 : 1 randomizované na informované (pacientky boli vo forme grafu informované lekárom o účinnosti liečby pomocou zmeny NTx po 10 a 22 týždňoch liečby) a na neinformované (informáciu dostali po ukončení liečby). NTx bolo stanovované v centrálnom laboratóriu. Denne sa v zaslepenej forme získavali a zaznamenávali informácie o „compliance“ pacientok a ich zotrvávaní v liečbe pomocou elektronických monitorovacích čiapok, ktoré boli vo forme uzáveru rizedronátovej fľaštičky.

U pacientok sa tiež hodnotila zmena BMD po 52 týždňoch a korelovala sa so zmenami NTx po 3 a 6 mesiacoch [7,8]. Po 3 mesiacoch bola zmena NTx -35% a po 6 mesiacoch až -39% . Zmena CTx po 3 mesiacoch bola -49% a po 6 mesiacoch -55% . Zmena BMD chrbtice po 1 roku bola $+4\%$ [9]. Takisto sa sledovala závažnosť správneho diagnostikovania zlomeniny stavca, kde falošná negativita bola v 43% a falošná pozitivita v $9,2\%$ prípadov [10].

V Slovenskej republike sa zapojili do štúdie 2 centrá:

Centrum č. 2101: NÚRCH v Piešťanoch bolo informované centrum (44 skríňovaných/16 liečených pacientok, pomer 1 : 2,75).

Centrum č. 2102: I. interná klinika FN v Bratislave bolo neinformované centrum (45 skríňovaných/15 liečených pacientok, pomer 1 : 3).

Predbežné výsledky v SR potvrdzujú danú hypotézu a naznačujú, aká je dôležitá informovanosť pacientok pre ich ďalšiu úspešnú spoluprácu v liečbe.

Literatúra:

1. Delmas, P. et al. JBMR, 15, 2000.
2. Watts, N.B. et al. 65-ASMACR, 2001.
3. Roux, C. et al. ASBMR, 2001.
4. Delmas, P. et al. Ost. Int., 13, 2002.
5. Delmas, P. et al. ASBMR, 2001.
6. Delmas, P. et al. Ann Rheum Dis., 61, 2002.
7. Eastell, R. et al. Ost. Int., 13, 2002.
8. Garnero, P. et al. Ost. Int., 13, 2002.
9. Eastell, R. et al. ECTS, 2003.
10. Delmas, P. et al. JBMR, 15, 2001.

VPLYV TRANSFER FAKTORU NA BIOCHEMICKÉ UKAZOVATELE KOSTNÉHO OBRATU, BMD A BMC U OVARIKTOMOVANÝCH POTKANÍ

J. Rovenský, K. Švík, M. Stančíková, R. Ištok

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, SR

Transfer faktor (TF) je dialyzát homogenátu ľudských leukocytov (Immodin®, Sevapharma, a. s., ČR). Používa sa pri rôznych imunodeficientných stavoch najmä na stimuláciu bunkami sprostredkovanej imunity. Z klinických údajov je známe, že priaznivo pôsobí na kostnú tvorbu pri chronických osteomyelitidách a prispieva k obmedzeniu osteolytických metastáz. Cieľom tejto štúdie bolo overiť účinok TF na biochemické ukazovatele kostnej resorpcie a kostnú densitu na modeli postmenopauzálnnej osteoporózy u ovariectomovaných potkaníc.

Dospelé samice potkanov kmeňa Sprague Dawley (270 ± 10 g) boli bilaterálne ovariectomované (OVX) a simulovane operované (SHAM). Po operácii sa zvieratá rozdelili do troch skupín: SHAM kontroly, OVX potkanice a zvieratá liečené s $0,25$ ml TF na zvieratá subkutánne 3x týždenne, celkom 9 týždňov. Skrmovala sa štandardná krmná zmes vo vypočítaných dávkach podľa dennej potreby zdravých zvierat s dostatočným obsahom vápnika. V štúdiu sa sledovali: pyridinolín (Pyr), deoxypyridinolín (DPyr), kreatinín v moči, $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ v sére, kostná minerálna densita (BMD) a kostný minerálny obsah (BMC) celého tela a femuru.

Hodnoty Pyr a DPyr v moči boli cca 2krát vyššie u OVX potkaníc ako u SHAM kontrol na 28. deň štúdie. TF signifikantne znížoval hodnoty Pyr aj DPyr v moči ($p < 0,05$). Naopak, dusitan/dusičnany, ktoré sú v sére u OVX potkaníc preukazne nižšie v porovnaní so SHAM kontrolami, TF signifikantne zvyšuje

($p < 0,001$). BMD celotelová ako aj femuru mali tendenciu sa zvyšovať u zvierat liečených TF. Preukázateľne vyšší u liečených zvierat bol však len BMC celého tela v porovnaní s OVX kontrolami.

Výsledky našej práce ukazujú, že transfer faktor u ovariectomovaných potkaníc pozitívne ovplyvňuje kostný metabolizmus, znižuje markery kostnej resorpcie a naopak zvyšuje koncentráciu NO_2/NO_3 v sére i celotelový kostný minerálny obsah.

THE THERAPEUTIC EFFECTS OF D-HORMONE ANALOGS ON BONE STRENGTH AND PREVENTION OF FALLS AND FRACTURES IN OSTEOPOROTIC PATIENTS

E. Schacht

Metabolic Bone Disease Unit, University Clinic Balgrist, Zurich, Switzerland

Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by low bone mineral density (BMD), decreased bone quality, neuromuscular deficiencies and therefore increased risk of falls. In the growing efforts to increase BMD, physicians often ignore the other basic pathological factors, that also cause the development of fractures.

Established osteoporosis in older patients of both sexes is characterized by decoupled bone remodeling induced by sex hormone deficits and by a somatopause (Insulin-like Growth Factor [IGF]-deficit), but also by lack of vitamin D and by reduced synthesis of D-Hormone in kidneys and bone as well as by a lack of receptors and/or receptor affinity for D-Hormone (VDR's) in the target organs. As consequences of these facts there are an endocrine increase of parathormone (PTH) and a paracrine decrease of Transforming Growth Factor [TGF]- β . Parallel to the decreased bone strength there happen a loss of muscle power and performance, an increase of balance disorders and, very important, an increasing risk of „intrinsic“, nonsyncopal, locomotoric falls. There seemed to be a positive correlation between neuromuscular deficiencies and BMD. In principle age-related sarcopenia is besides of reduced physical activity the consequence of a reduction of fast-twitch type II muscle fibers, decreased IGF-1 and increased cytokine levels, e.g. IL-6 and TNF- α . Low D-Hormone- and high PTH-levels play also an important role because proximal muscle weakness is a well-known clinical sign in hyperparathyroidism and disturbances of vitamin D metabolism. A positive correlation was found between muscle strength and D-Hormone serum levels in elderly.

Especially in Alfacalcidol therapy, D-Hormone is safely provided to the body in circumvention of its own regulation, by means of which higher hormone concentrations can be achieved in the target tissues than by administration of plain vitamin D independent of the vitamin D status and the inhibition of vitamin D activation in the kidney or resistance to vitamin D (VDR deficits). There is evidence that D-Hormone Analogs (Alfacalcidol, Calcitriol) normalizes PTH, increases number and activity of osteoblasts, directly inhibits osteoclasts and normalizes the „high bone turnover“ in the elderly osteoporotic patients. The D-Hormone Analogs have in addition effects on skeletal muscle function. D-Hormone receptors have been found in skeletal muscle cells. Treatment induces an increased number of fast-twitch type II muscle fibers, increases IGF-1 serum levels, improves functional abilities, e.g. time taken to dress and walking distance, improves reduced muscle strength (isometric knee extension strength) in elderly and in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Besides of the known effects on vertebral fracture rate there are new clinical data confirming that D-Hormone Analogs are reducing peripheral fractures by reducing falls.

The expanded understanding of the pathogenesis of Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) with its disturbed calcium homeostasis and its impaired bone/muscle metabolism and the pharmacological effects of D-Hormone Analogs, counteracting such iatrogenic bone loss, and possibly muscle deficits, explain the par-

ticularly good clinical efficacy in this most frequent form of secondary osteoporosis.

Due to its immunomodulating properties D-Hormone Analogs are in addition suitable for prevention of bone loss induced by chronic inflammatory diseases or by organ transplantations and for reduction of fractures in these high risk groups. High serum cytokine levels (TNF- α , IL-1, IL-6) increase bone resorption, decrease bone formation and increase muscle weakness. TNF- α inhibits the expression of 1 α -Hydroxylase in the kidney and by this way reduce D-Hormone levels. D-Hormone Analogs regulate the cytokine homeostasis (TNF- α ↓; IL-12↓; IL-4↑; TGF- β ↑) and increase the activity of suppressor cells (CD₈ and Th₂). These effects are responsible for the improvement of the disease modifying therapy in chronic inflammatory diseases, the decrease of pain and the reduction of immunosuppressive drugs in organ transplantation.

Summary: D-Hormone Analogs have multifactorial effects in different organs. By regulating bone remodeling, improving bone quality, reducing neuromuscular deficiencies and prevention of falls D-Hormone Analogs reduce vertebral and peripheral fractures in different types of osteoporosis. The mode of action on muscle power is unique and differentiate this form of therapy from all other antiosteoporotic drugs, which all have no influence on falls. The fact that D-Hormone is a body-own immunomodulator explains the advantageous efficacy in GIOP/Inflammation-induced osteoporosis.

RIZEDRONÁT – NIELEN POKLES BIOCHEMICKÝCH MARKEROV KOSTNÉHO OBRATU ...

J. Schudichová¹, I. Trnovská², J. Hlúbik³, J. Málík³

¹MFN ÚKB Martin, SR, ²NZZ Sučany, SR, ³NZZ Martin, SR

Cieľ práce: upozorniť na skutočnosť, že nielen nález poklesu koncentrácie biochemických kostných markerov, ale taktiež ich elevácia, je výsledkom úspešnej antirezorpčnej liečby rizedronátom.

Metódy: minerálovú bilanciu a metabolický obrat sme hodnotili v súbore 45 postmenopauzálnych žien s osteoporózou, s priemerným vekom 59 rokov, na liečbe rizedronátom. Kontrolnú skupinu tvorilo 20 žien s osteoporózou bez terapie. Sledovali sme štandardné biochemické markery kostného obratu, doplnené o kostný izoenzym ALP, osteocalcín a hydroxyprolín. Pre štatistické spracovanie boli zhodnotené výsledky pred započatím a po deviatich mesiacoch liečby rizedronátom.

Výsledky: zaznamenali sme štatisticky významný vzostup sérových koncentrácií Ca, ion. Ca a vzostup aktivity ALP, ktorý nepresahoval referenčné rozsahy.

Záver: naše výsledky jednoznačne dokazujú, že nielen väčšinou prezentovaný pokles, ale práve elevácia biochemických markerov kostného metabolizmu je výsledkom zlepšenia kvality kostnej hmoty a úspešnosti antirezorpčnej liečby rizedronátom.

DENZITA KOSTNÍHO MINERÁLU A MOČOVÁ EXKRECE N-ACETYL-BETA-D-GLUKOS-AMINIDASY U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S IDIOPATICKOU HYPERKALCIURIÍ

S. Skálová¹, V. Palička², Š. Kutlík³

¹Dětská klinika a ²Osteocentrum, Fakultní nemocnice Hradec Králové, ³Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha

Úvod a cíle: Idiopatická hyperkalciurie (IH) je definována jako hyperkalciurie, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu. Uvažuje se mj. o poruše tubulární reabsorpce vápníku. Časným indikátorem tubulárního postižení je enzym N-acetyl-beta-D-glukosaminidasa (NAG) lokalizovaný v lysozomech proximálního tubulu. V dostupné literatuře existují rozdílné názory, týkající se močové exkrece NAG u pacientů s IH

a vzťahu medzi IH a stavem skeletu. Naším cieľom bolo vyšetriť NAG a densitu kostného minerálu (BMD) u detských pacientů s IH.

Pacienti, materiál, metodika: U 18 pacientů s IH (12 chlapců a 6 dievek, priemerný vek $10,3 \pm 5,5$ roku) byly vyšetřeny koncentrace NAG/kreatininu v moči (U-NAG), močová exkrece kalcia v mmol/kg/24 hodin (U-Ca) a u 11 dětí z tohoto souboru byla tiež vyšetřena BMD metódou DXA. Získané výsledky byly vyjádřeny jako Z-skóre, porovnané s již dříve publikovanými referenčními hodnotami a vzájemně korelovány.

Výsledky: Kalcieurie byla signifikantně zvýšena oproti referenčním hodnotám ($p < 0,0006$), obdobně jako hodnoty U-NAG ($p < 0,006$), zatímco hodnoty BMD byly sníženy ($p < 0,001$). Nebyla zjištěna korelace mezi U-NAG a U-Ca ($r = 0,2$). Byla zjištěna vysoká inverzní a signifikantní korelace mezi BMD a U-Ca ($r = -0,8$, $p < 0,01$), hodnoty U-NAG a BMD nekorelovaly ($r = -0,3$).

Závěr: U pacientů s IH lze předpokládat tubulární postižení, jehož stupeň nejspíše nesouvisí se stupněm hyperkalcieurie. Pacienti s IH mají sníženou densitu kostního minerálu v závislosti na ztrátách kalcia močí. K detailnějšímu objasnění těchto vztahů jsou nutné další studie.

SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA – NADÁLE AKTUÁLNÍ PROBLÉM CHRONICKÝCH NEFROPATÍ

I. Sotorník, P. Bubeníček, L. Karasová, M. Adamec, M. Kouba
IKEM a ÚVN – Střešovice, Praha

Sekundární hyperparatyreóza (2HPT) a aplastická kostní choroba jsou stěžejními typy renální osteopatie, vyvíjející se v průběhu renální insuficience a chronického dialyzačního léčení (CHDL). Předmětem sdělení je první typ kostních komplikací. I když v patogenezi a v možnostech medikamentózního léčení 2HPT se objevují nové poznatky, zůstává potřeba chirurgického zákroku na příštích těliscích (PT) – paratyreoidektomie (PTE) naléhavá.

Metody vyšetřování a výsledky: Byly hodnoceny některé patologické faktory 2HPT ve světle našich zkušeností: vývoj hyperfosfatémie v hyperbolické závislosti na poklesu renální funkce, deficit vitamínů D3 v CHDL, úroveň dereminalizace skeletu ve spojitosti s dobou CHDL, současný nárůst četnosti provedených PTE. Byly zmíněny novější diagnostické postupy zaměřené na cytokiny kostní remodelace.

Souhrn: Hyperfosfatémie, jako nejzávažnější elektrolytová porucha 2HPT, je rovněž riziková pro vznik vaskulárních kalcifikací. Korekce deficitu kalcitriolu je zatím nejdostupnějším prostředkem konzervativního léčení 2 HPT limitovaného histomorfologickou strukturou PT. Techniky PTE jako ultimum refugium nebyly dosud překonány. Densitometrie skeletu je prostředkem monitorování klinického stavu nemocných.

ZMENY SÚČASNÝCH NÁZOROV NA HODNOTENIE DEFICITU VITAMÍNU D A JEHO SUPLEMENTÁCIU

V. Spustová, K. Šteffková, R. Dzúrik

Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, SR

V súčasnosti je zhoda, že koncentrácia $25(\text{OH})\text{D}_3$ je relevantným indikátorom celkového statusu vitamínu D v organizme, nakoľko predstavuje množstvo vitamínu D syntetizovaného v organizme a prijatého potravou. Diskusia sa vedie o koncentráciách vitamínu D, ktoré charakterizujú hypovitaminózu, resp. jeho deficit a množstve vitamínu D, ktoré je potrebné na korekciu. Podľa súčasného patofyziologického prístupu sa definovala najnižšia hodnota referenčného rozsahu 50 nmol/l (20 ng/ml) optimálna koncentrácia vitamínu D v rozmedzí 100–150 nmol/l (40–60 ng/ml). V mnohých krajinách takúto koncentráciu nedosahuje 50–70 % obyvateľstva. Obzvlášť rizikové sú skupiny starších ľudí, aj keď majú normálnu funkciu obličiek. Pri zníženej funkcii obličiek dostatok $25(\text{OH})\text{D}_3$ má mimoriadny význam, lebo syntéza

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sa stáva substrát dependentnou.

Denné odporúčané dávky vitamínu D (nutričné dávky) 400–800 IU sú dostatočné pre štandardnú populáciu, nevedia však korigovať deficit vitamínu D. Viaceré štúdie poukazujú na efektívnosť a bezpečnosť podávania 2 000–2 500 IU/d. V pilotnej štúdii sme overili dávku 2 100 IU/d u postmenopauzálnych žien s osteoporózou. Koncentrácia $25(\text{OH})\text{D}_3$ sa zvýšila z rozsahu deficitu na dolný rozsah optimálnych koncentrácií vitamínu D, koncentrácia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sa nemenila. Nezistili sme žiadny prípad hyperkalcieurie. Uvedené množstvo vitamínu D je možné podať aj kumulatívne raz do týždňa, t.j. 15 000–20 000 IU.

Záverom: suplementácia stredne vysokými dávkami vitamínu D sa javí bezpečná a efektívna u ľudí s rizikom deficitu vitamínu D (postmenopauzálna ženy so zníženou kostnou densitou, starší ľudia) a je efektívna aj u pacientov s mierne a stredne ťažko zníženou funkciou obličiek v dôsledku veku alebo renálneho ochorenia. Takáto jednoduchá stratégia pomôže znížiť prevalenciu sekundárnej hyperparatyreózy u jedincov bez renálneho ochorenia alebo aj s primárnym renálnym ochorením.

CHRÁNIČE KYČLÍ: CO NOVÉHO

V. Šmajstrla, L. Bortlík, J. Volský

NZZ Bormed

Fraktura kyčelní oblasti epidemicky přibývá a stávají se stále větším zdravotním a ekonomickým problémem rozvinutých zemí. Chrániče kyčlí (hipsavers, hip-protectors) jsou uznávaným a široce používaným prostředkem k prevenci osteoporotických zlomenin kyčelní oblasti u rizikových nemocných. Jde o kalhotky se speciálními vycpávkami (měkkými nebo skořepinovými) v oblasti velkého trochanteru. Kalhoty se podvlékají pod běžné oblečení, optimální je nepřetržité nošení ve dne i v noci. Vyrábějí se v mnoha velikostech a modifikacích v několika zemích. Jejich účinnost byla prokázána v laboratorních testech i v klinických studiích. V laboratorních testech bylo prokázáno snížení energie nárazu na trochanter pod práh fraktury i při energiích nárazu blížících se 10kN. V klinických studiích se pak snížení rizika zlomenin při náhodném pádu pohybuje kolem 50 %. V práci jsou uvedeny novější klinické studie vč. prací týkajících se cenové efektivity.

Chrániče kyčlí jsou tedy vhodným doplňkem ostatních způsobů léčby osteoporózy. Vzhledem k cenové výhodnosti, prokázané účinnosti, snadnosti použití a bezpečnosti by se měly stát nedílnou součástí všech strategií, které si kládou za cíl snížit četnost devastujících zlomenin kyčelní oblasti.

PREVENTÍVNÝ FAKTOR OSTEOPORÓZY – PRÍJEM VÁPNIKA FORMOU MLIEKA A MLIEČNYCH VÝROBKOV

K. Šramková

Konzum mlieka a mliečnych výrobkov je významný protektívny faktor osteoporózy. Okolo 50–70 % dennej potreby vápnika je hradených mliekom a mliečnymi výrobkami. Osoba, ktorá pravidelne nekonzumuje mlieko alebo mliečne výrobky, prijíma denne v potrave 400–500 mg vápnika. Asi 500 mg vápnika možno doplniť konzumáciou mliečnych výrobkov.

Monitorovali sme príjem vápnika z konzumácie mlieka a mliečnych výrobkov u náhodne vybraných 94 žien – univerzitných študentiek odboru Vedecká výživa ľudí SPU Nitra s priemerným vekom $21,36 \pm 1,21$ rokov (vo veku 20–25 rokov). Metódou 24-hodinových nutričných protokolov – retrospektívnych stravovacích anamnéz sme sledovali konzumáciu mlieka a mliečnych výrobkov (potravín i mliečnych nápojov) v priemere za jeden deň. 24-hodinové nutričné protokoly vyplňali študentky pri riadenom rozhovore. Na základe množstva skonzumovaných mliečnych potravín a nápojov sme pomocou softwaru Alimenta 3.0, ktorý využíva slovenskú banku dát zloženia potravín (Výskumný ústav potravinár-

sky, Bratislava, 1998) vypočítali príjem vápnika a energie do organizmu touto formou a porovnali s odporúčanými výživovými dávkami (OVD) [Kajaba et al., 1997] u žien s ľahkou prácou vo veku 19–34 rokov.

V skupine žien sme zistili konzum mlieka a mliečnych výrobkov, ktorý dodáva priemerne $456,13 \pm 336,26$ mg vápnika, čím je OVD pre denný príjem 900 mg vápnika pokrytá na $49,59 \pm 37,69$ %. Sledované ženy prijímali z denného konzumu mliečnych potravín i nápojov vápnik v rozsahu 0–1 426,15 mg denne, čím bola OVD pre príjem vápnika krytá na 0–158, 46 %.

Hodnotením krytia dennej energetickej potreby konzumom mlieka a mliečnych výrobkov, sme zistili priemerný energetický príjem $1\,229,92 \pm 905,64$ kJ ($290,75 \pm 218,34$ kcal), čím je odporúčaný príjem energie na deň (9 500 kJ, resp. 2 270 kcal pre sledovanú skupinu žien) splnený na $12,95 \pm 9,53$ %. Príjem energie bol v rozsahu 0–4 245 kJ, resp. 0–1 015 kcal, čo predstavuje pokrytie OVD pre príjem energie u jednotlivých sledovaných probandov v rozsahu 0–44,68 %.

V štúdiu sme zistili, že konzum mlieka a mliečnych výrobkov kryje v sledovanej skupine populácie žien priemerne.

NUTRIČNÉ FAKTORY OSTEOPORÓZY

K. Šramková, K. Bitter

WHO zaradila osteoporózu do skupiny hromadných chorôb neinfekčného pôvodu (civilizačných chorôb). Ide o epidemiologicky závažné choroby, poruchy zdravia, oslabenia zdravia a zníženie zdatnosti v dôsledku civilizácie. Sú výsledkom epidémie neinfekčných chorôb (chorôb západnej kultúry) v dôsledku „westernizácie“ – akceptácie tzv. západného štýlu života.

Za stav zdravia zodpovedá z podielu štyridsiatich až päťdesiatich percent faktor životného štýlu vrátane nutričných faktorov. Na vznik a vývoj osteoporózy vplyvajú mnohé ovplyvniteľné i neovplyvniteľné rizikové faktory.

V súbore 107 náhodne vybraných žien vo veku 20–62 rokov (s priemerným vekom 43,9 rokov) sme merali kostnú densitu osteodenzitometrom Sahara Hologic v oblasti calcaneus nedominantnej dolnej končatiny a sledovali sme výskyt osteopénie a osteoporózy. Skúmali sme aj antropometrické parametre žien.

Nutričnou anamnézou sme sledovali stravovacie zvyklosti žien a vyhodnotili sme u nich konzumáciu mlieka a mliečnych výrobkov. Hodnotili sme protektívne a rizikové nutričné faktory osteoporózy a výsledky sme vyhodnotili chí-kvadrát testom.

Na základe osteodenzitometrie sme sledované ženy rozdelili do dvoch skupín – skupina A žien s normálnym nálezom kostnej denzity a skupina B s osteopéniou. Osteoporózu sme nediagnostikovali ani u jednej ženy.

Priemerná telesná hmotnosť bola v A skupine žien 67,4 kg a v B skupine 67,3 kg. Priemerná telesná výška žien bola 164,1 cm (A skupina) a 166,0 cm (B skupina).

V A skupine žien sme zistili priemernú hodnotu T-skóre $-0,01$ (minimum $-0,9$, maximum 2,8) a Z-skóre 0,9 (min. $-0,4$, max. 2,3); v B skupine T-skóre $-1,6$ (min. $-2,3$, max. -1) a Z-skóre (min. $-2,5$, max. 0,1).

Sledovaním nutričného faktora – konzumácie mlieka nutričnou anamnézou sme zistili, že v A skupine konzumuje mlieko 81,8 % žien a v B skupine 85,3 % žien (nesignifikantný rozdiel, $\chi^2 = 0,227$).

V konzumácii mliečnych výrobkov sme potvrdili signifikantný rozdiel – mliečne výrobky konzumuje 96,9 % žien z A skupiny a len 79 % žien z B skupiny ($P < 0,1$, $\chi^2 = 3,474$).

V štúdiu sme potvrdili protektívny nutričný faktor osteoporózy – konzumáciu mliečnych výrobkov.

ÚČASŤ OBLIČIEK A VEKU NA DYSBALANCIU MINERÁLOV U POSTMENOPAUZÁLNYCH ŽIEN

Štefíková K, Spustová V, Dzúrik R

Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, SR

Negatívna bilancia minerálov u postmenopauzálnych žien predstavuje kľúčový faktor rizika osteoporózy. Zatiaľ čo procesy príjmu a absorpcie minerálov sa študovali detailne, poznatky o renálnej účasti sú málo prehľadné.

Do sledovania sme zaradili 36 postmenopauzálnych žien s osteopéniou a osteoporózou vo veku 46–75 rokov, ktoré užívali 500 mg vápnika/d bez suplementácie vitamínu D. Koncentrácia vápnika (Ca) v plazme bola nízka, vekom sa nemenila; exkrécia Ca do moču vekom klesala ($r = -0,425$; $p < 0,01$) bez zmien frakčnej exkrécie Ca. Podobne vekom klesala aj exkrécia fosforu ($r = -0,335$; $p < 0,03$) a horčíka ($r = -0,355$; $p < 0,03$) do moču. Klírens kreatinínu sa vekom mierne, štatisticky nevýznamne znižoval. Koncentrácia 25(OH) cholekalciferolu v plazme bola v rozsahu stredného až ťažkého deficitu vitamínu D. Inverzne korelovala s vekom ($r = -0,357$; $p < 0,03$) a voľne korelovala s kalcériou ($r = 0,343$; $p < 0,04$). Koncentrácia $1,25(\text{OH})_2$ cholekalciferolu bola tiež nízka, vekom sa nemenila a korelovala s exkréciou Ca ($r = 0,458$; $p < 0,005$). Koncentrácia intaktného parathormónu bola v referenčnom rozsahu, vekom sa nemenila.

Záver: Dysbalancia minerálov, predovšetkým vápnika, sa u postmenopauzálnych žien vekom prehľbuje. Popri nedostatočnom príjme, resp. suplementácii vápnika sa za najvýznamnejšiu príčinu považuje nedostatok vitamínu D a klesajúca funkcia obličiek.

JE SIGNIFIKANTNÝ ROZDIEL V BMI U POSTMENOPAUZÁLNYCH PACIENTOK S FRAKTÚROU PROXIMÁLNEHO FEMURU OPROTI POPULÁCII BEZ ZLOMENINY?

B. Šteňo, J. Vojtaššák, P. Císar, P. Hruzíková, E. Šteňová

II. Ortopedická klinika LF UK a NsP Ružinov, Bratislava, SR

Ciele práce: Cieľom práce je posúdiť všeobecne akceptovaný fakt o nižšom BMI u pacientok, ktoré utrpia fraktúru proximálneho femuru ako komplikáciu osteoporózy, oproti kontrolnej skupine pacientok bez fraktúry.

Metódy: Autori zaradili do štúdie pacientky hospitalizované v roku 2002 pre zlomeninu proximálneho femuru, vo veku nad 70 rokov, na II. Ortopedickej klinike v Bratislave. Kontrolnú skupinu tvorili pacientky, vo veku nad 70 rokov, denzitometricky vyšetrené na I. Internej klinike v Bratislave, bez anamnézy fraktúry stavca či proximálneho femuru. V každej skupine bolo zaradených 85 pacientok.

Výsledky: Priemerný vek v skupine pacientok so zlomeninou bol 78, 215 roka. Priemerné BMI v tejto skupine bolo 24,45. Priemerný vek v kontrolnej skupine pacientok bez zlomeniny bol 76,46 roka a priemerné BMI 25,29.

Záver/súhrn: Vyhodnotením oboch súborov sa autorom nepodarilo potvrdiť v sledovanej populácii signifikantný rozdiel medzi sledovanou skupinou pacientok s fraktúrou proximálneho femuru a bez osteoporotickej zlomeniny.

DEFICIENCIA VITAMINU D A HORMONÁLNY STAV OVLIVŇUJÚ ÚČINNOSŤ LÉČBY AMINOBISFOSFONÁTEM U MUŽŮ S KLINEFELTEROVÝM SYNDROMOM

J. Štěpán¹, P. Burckhardt², V. Hána¹

¹3. interní klinika 1. LF UK, Praha, ²Département de médecine interne, University, Lausanne, Switzerland

Cieľom studie bylo posoudit účinnost dvouletého podávání ibandronátu (2 mg i.v. každé 3 měsíce) na densitu kostního minerálu (BMD) a biochemické markery kostní remodelace (m.j. C-terminální telopeptid kolagenu typu I, CTX, a N-terminální propeptid

kolagenu typu I, PINP) u 14 pacientů s Klinefelterovým syndromem. Před touto léčbou ztráceli pacienti ročně 1,3 % BMD v bederní páteři, 0,9 % BMD v krčku femoru, a 0,6 % BMD celotělově. Rychlost snižování BMD závisela významně negativně na koncentraci estradiolu v séru. V době zahájení léčby byl průměrný věk pacientů 55,2 r. (48–64 r.), a T-skóre (průměr $\pm$ SD) v bederní páteři bylo $-2,6 \pm 1,0$. Po 6 měsících léčby poklesla sérová koncentrace CTX o 39 %, a PINP o 55 % (obojí $p < 0,05$). Po 12 a 24 měsících léčby se BMD bederní páteře zvýšila (průměr $\pm$ SD) o $7,8 \pm 2,3$ % a $10,1 \pm 4,3$ %; v krčku femoru o $3,8 \pm 4,0$ % a $6,7 \pm 5,5$ %, a celotělově o $4,7 \pm 2,2$ % a $5,5 \pm 2,5$ %. Rychlost nárůstu BMD v krčku femoru statisticky významně korelovala se sérovou koncentrací testosteronu a negativně se sérovou koncentrací 25 hydroxyvitaminu D ($p < 0,005$). Po ukončení léčby se sérové koncentrace CTX a PINP zvýšily k hodnotám před léčbou a BMD v bederní páteři a v krčku femoru významně klesala. Ibandronát tedy účinně zvyšoval BMD ve všech měřených místech skeletu, ale jeho efekt byl ovlivněn deficiencí vitaminu D a upravil se po suplementaci vitaminem D. Změny biochemických markerů kostní remodelace byly v soulase s antiresorpčním mechanismem účinků ibandronátu.

MONITOROVÁNÍ LÉČBY OSTEOPORÓZY ANTIRESORPČNÍMI PŘÍPRAVKY

J. Štěpán

3. interní klinika 1. LF UK, Praha

Ve velkých klinických studiích léčby postmenopauzální osteoporózy kalcitoninem, raloxifenem, risedronátem i alendronátem bylo prokázáno po 3 letech užívání léků statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlů. U žen starších 70 let, s pokročilým snížením denzity kostního minerálu (BMD) a s vysokým rizikem zlomenin, bylo prokázáno významné snížení rizika zlomenin proximálního femoru po 3 letech léčby risedronátem, případně alendronátem. U naprosté většiny pacientek tedy léčba měla očekávaný efekt. U naprosté většiny pacientek se při léčbě udržela a nebo lehce zvýšila BMD v páteři, případně v proximálním femoru, a snížily se koncentrace biochemických ukazatelů kostní remodelace. To jsou dva objektivní ukazatele, které lze v praxi užít i pro monitorování léčby. V klinických studiích u velkých skupin sledovaných osob byl zjištěn vztah mezi zvýšením BMD, resp. snížením biochemického markeru, a snížením rizika zlomenin. Klinicky relevantní je však pouze informace, jak BMD (marker) vypovídá o stupni odpovědi u jednotlivých osob, léčených přípravkem v registrované dávce. Vzhledem k nepřesnosti měření těchto ukazatelů lze ze změny BMD nebo markeru během léčby usuzovat, zda trend změny u dané pacientky odpovídá informaci z příslušné klinické studie léku. Potřebnou informaci lze získat vyšetřením BMD zpravidla po roce léčby všemi výše zmíněnými přípravky, vyšetřením biochemického markeru po 6 nebo 12 měsících léčby (v případě kalcitoninu, použitím dynamického testu, během 90 minut). Pokud je výpověď měření BMD a markeru souhlasně příznivá, ověřujeme jen BMD v doporučených intervalech a vyšetření markeru opakujeme jen v indikovaných situacích. Pokud BMD prokazatelně klesá a hodnoty markeru se průkazně nesnižují, považujeme za vhodné ověřit compliance a event. přehodnotit základní diagnózu či upravit léčbu. Pokud je informace BMD a markeru odlišná, je nutné údaje ověřit.

Závěr: V klinické praxi u naprosté většiny nemocných postačuje ověřit, zda se objektivní ukazatele stavu skeletu mění obdobným směrem, jako v příslušné klinické studii léku, která prokázala efekt léčby na riziko zlomenin.

OSTEOPORÓZA JE CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM – DŮSLEDKY PRO LÉČBU

J. Štěpán

3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Určení prognózy a vhodných léčebných opatření u nemocných osteoporózou závisejí nejenom na podrobném zvážení příčin, průběhu, aktivity a rozsahu kostního onemocnění, ale také celkového zdravotního stavu nemocných. Vedoucím motivem pro vyšetření a léčbu je přítom riziko zlomenin, protože zlomeniny zhoršují kvalitu života, vedou k předčasnému úmrtí, a významně zvyšují náklady na zdravotní péči. Riziko zlomenin je mj. ovlivněno množstvím a kvalitou kostního minerálu, kvalitou organické kostní hmoty, stavem kostní remodelace (resorpce a novotvorby), mikroarchitekturou kosti, stupněm akumulace mikropoškození kosti, geometrií kostí a prodělanými zlomeninami. Neméně významnými jsou věk nemocných, neuromuskulární funkce a rizika pádů podmíněná zdravotním stavem a prostředím. Protože osteoporóza je chronickým onemocněním a nelze ji během několika let vyléčit žádným dostupným lékem, musejí být preventivní a léčebná opatření ke snížení rizika zlomenin zajišťována dlouhodobě (někdy i celoživotně). Vhodným medikamentosním opatřením je prevence a léčba postmenopauzální osteoporózy raloxifenem (Evista), který prokazatelně, dlouhodobě a setrvale příznivě upravuje stav skeletu, tedy množství a kvalitu kostní hmoty. Výhodné je zahajovat léčbu ještě dříve, než dojde k první zlomenině, protože po 3 letech užívání snižuje riziko první zlomeniny obratlů o 55 % a riziko mnohočetných zlomenin o 93 %. Raloxifen mimoto účinně (po 5 letech o 83 %) snižuje riziko i samotného vzniku osteoporózy u žen s vyšším rizikem osteoporózy. Léčba však významně snižuje riziko nové zlomeniny také u žen, které už zlomeninu prodělaly (po 4 letech o 38 %). Pokud ženy prodělaly mnohočetné nebo těžké zlomeniny obratlů, léčba významně snižuje riziko nové zlomeniny obratlů i zlomenin jiných kostí. Užívání léku je snadné a neomezuje pacientky. Důležitou motivací pro pravidelné užívání léku a setrvávání pacientek na léčbě je příznivý účinek raloxifenu také na jiné tkáně než kost (endometrium, kardiovaskulární systém), a zejména významné snížení rizika nádorového onemocnění prsní žlázy u žen s osteoporózou.

AKÝ JE OSUD PACIENTA PO ZLOMENINĚ BEDROVÉHO KLBU

S. Tomková, M. Šašala

VSŽ Nemocnica, a. s., Košice-Šaca, SR

Zaistenie dobrej kvality života ľuďom, ktorí sa dožívajú vyššieho veku, patrí medzi závažné úlohy súčasného zdravotníctva. Zlomenina bedrového kĺbu je jedným z faktorov, ktorý môže kvalitu života dramaticky zhoršiť.

Celoživotné riziko zlomeniny proximálneho femuru je 15–20 % u žien a 5 % u mužov. Počet fraktúr krčka femuru narástol v EÚ počas 4 rokov o 25 % (1996–2000). Nárast výdavkov na hospitalizačnú starostlivosť bol v EÚ počas troch rokov o 33 % (1997–2000). V celosvetovom meradle v priebehu 25 rokov hrozí zdvojnásobenie fraktúr femuru.

V práci podávame údaje o výskyte zlomenín proximálneho femuru pacientov našej nemocnice, ktorá má spád asi 100 000 obyvateľov. V priebehu 8 rokov (1995–2002) bolo hospitalizovaných 240 pacientov so zlomeninou bedrového kĺbu, ktorú sme mohli hodnotiť ako zlomeninu pri osteoporóze. Jednu tretinu tvorili muži, dve tretiny ženy, priemerný vek mužov bol nižší – 69 rokov, u žien 76 rokov. Výskyt zlomenín v našom regióne vykazuje nárast, od r. 1995 sa počet pacientov oproti r. 2002 takmer strojnásobil. Z toho fraktúry krčka tvorili 44 %, zlomeniny pertrochanterické 45 % a najmenej časté sú, ako je udávané aj v literatúre, tak aj u nás, subtrochanterické zlomeniny: 11 %. Úmrtnosť po zlomeni-

nách proximálního femuru sa udáva v jednotlivých krajinách od 20–30 %, v našom súbore bola úmrtnosť do roka 29 % u mužov, pričom do 14 dní to bolo 6 % pacientov. U žien bola úmrtnosť o niečo nižšia – 24 %.

Napriek stúpajúcemu počtu pacientov so zlomeninou bedrového kĺbu v epidemiologických údajoch sa udáva, že úmrtnosť po zlomenine postupne klesá, čo určite súvisí s úrovňou poskytovania zdravotníckych služieb. V našom súbore poklesla takmer sedemnásobne.

Zlomenina bedrového kĺbu je stále vážna akútna situácia, spojená s bolesťou, takmer vždy si vyžaduje operačné riešenie. Operácia znamená imobilizáciu. Až polovica pacientov, ktorí prežijú má sťažien pohyblivosť, sú odkázaní často na trvalú pomoc inej osoby. U väčšiny pacientov nasleduje dlhodobá rehabilitácia, je nutné opatrovanie, či dlhodobá ústavná starostlivosť. Pacient po zlomenine je v každom prípade obmedzený v bežných denných činnostiach a celková kvalita života po zlomenine je neporovnateľne horšia ako pred ňou.

LOKÁLNA OBSERVANČNÁ ŠTÚDIA S PREPARÁTOM RALOXIFÉN (EVISTA®) – ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA SÚBORU

P. Vaňuga¹, J. Rosa², M. Noskovič², A. Ritomský³

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa, ²Eli Lilly SR, ³Fakulta sociálnych a ekonomických vied Univerzity Komenského, Bratislava, SR

Pozitívne výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) sú nevyhnutným predpokladom k registrácii príslušného lieku v danej terapeutickú indikácii. Tento typ štúdií je však zviazaný s radom vstupných a vylučujúcich kritérií. Interpretácia dát, získaných pomocou RCT a ich aplikácia na klinickú prax však môže reálne využitie príslušného lieku zkracovať.

Observačná štúdia (OS) predstavuje epidemiologické sledovanie pacientov v neselektovanej populácii, nezahŕňa terapeutickú intervenciu a rešpektuje štandardný priebeh starostlivosti o pacientky. Pomocou týchto štúdií je možné rozpoznať dosiaľ nepoznané, vzácne a dlhodobé nežiaduce účinky, či naopak prospešnosť lieku. Pomocou OS je tiež možné sledovať i spôsob užívania preparátu či ekonomické implikácie.

Prezentované údaje obsahujú základné informácie o súbore pacientok, zaradených do osemnásťmesačnej prospektívnej observačnej štúdie s hydrochloridom raloxifénu (preparát EVISTA®), ktorá v súčasnej dobe prebieha v Slovenskej republike. Primárnym cieľom štúdie je stanovenie spolupráce (compliance) pacientok, pričom medzi sekundárne ciele sa zaraďuje spokojnosť pacientok s liečbou, vplyv na kvalitu života, bezpečnosť a sledovanie ďalších informácií významných z hľadiska zdravotného stavu postmenopauzálnych žien s osteoporózou.

Autori sa domnievajú, že ako prezentované základné charakteristiky, tak predovšetkým finálne výsledky sledovania napomôžu pochopiť skutočnú úlohu skúmaného preparátu v liečbe postmenopauzálny osteoporózy na Slovensku.

ALENDRONÁT V LÉČBE DĚTSKÝCH PACIENTŮ S OSTEOPENESIS IMPERFECTA – 3LETÉ ZKUŠENOSTI V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Osteopenesis imperfecta je relativně vzácné onemocnění, vedoucí k frakturám a deformitám dlouhých kostí. Dosavadní léčba kalcitoninem, kalcie a vitamínem D měla pouze minimální vliv na kostní densitu a nesplnila očekávání z hlediska redukce zlomenin. Nárůst kostní denzity po této trojkombinaci dosahoval pouze 4,6 % za rok. První uspokojivé výsledky byly dosaženy až pamid-

ronátem, proto jsme po souhlasu rodičů zahájili léčbu dalším vyšším typem bisfosfonátu alendronátem. Sledovali jsme 30 dětí s OI (prům. věk 13,7 roku). V průběhu jednorocní terapie jsme u dětí starších 10 let podávali 10 mg alendronátu denně a u dětí 4–10 let užívali dávku 5 mg. Z-skóre bylo na počátku terapie u všech pacientů pod –2,5 při nasazení kalcitoninu, v době nasazení alendronátu –2,1 a měli více než 2 fraktury za rok. Po jednorocní léčbě alendronátem jsme zaznamenali signifikantní zvýšení kostní denzity v bederní páteři 14,5 %, při další kontrole po 3 letech 6,3 %. V ostatních lokalizacích kyčle a předloktí jsme sice kostní densitu měřili, ale vzhledem k deformitám nešlo o srovnatelná data. Vyšší nárůst jsme pozorovali u mobilních pacientů, nárůst kostní denzity u částečně imobilních pacientů (2 pacienti z našeho souboru) byl výrazně nižší. V průběhu prvního roku terapie jsme zaznamenali u našeho souboru pouze jednu zlomeninu při adekvátním traumatu a to zlomeninu bérce při lyžování u chlapce s osteogenesis I. typu dle Silence. Nepozorovali jsme žádné vedlejší účinky jak v laboratorních hodnotách našich pacientů ani nežádoucí gastrointestinální účinky. Hladiny osteokalcinu, prokolagenu III, N-telopeptidu a crosslinks poklesly signifikantně v prvním roce, další pokles osteokalcinu z 82,9 na 76,5 ng/ml, PIIINP z 11,6 na 9,69 µg/l, telopeptidu 8,6 na 8,07 ng/ml nebyly signifikantní. Signifikantní byl pouze pokles crosslinks z 25,7 na 13,9 nM/mMkrea. Při léčbě alendronátem nedošlo k poklesu PICP, nesignifikantně se zvýšil z 153,8 na 163,9 µg/l. Když jsme měřili metakarpofalangeální index, měli jej všichni pacienti v průměru vyšší a to vlevo 8,57 a vpravo 8,58. Pacienti s osteogenesis imperfecta měli signifikantně větší obvod hlavy. Radiologické kontroly našich pacientů prováděné většinou po drobných traumatech, které nebyly doprovázeny zlomeninou neprokázaly negativní efekt na kost či růstovou ploténku.

DENZITOMETRIE – NEJČASTĚJŠÍ CHYBY A ARTEFAKTY V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Autor ve své práci shrnuje nejčastěji zaznamenávané chyby při polohování pacienta či při centraci skenu provádějícím operátorem.

Řadí sem jednak malý výřez tzn., oblast zájmu ROI musí u páteře zachycovat obě lopaty kosti kyčelní a obratel Th 12. Podobně oblast kyčle musí zachycovat oblast acetabula, celou hlavici, malý trochanter by měl být identifikovatelný, nikoliv však výrazně přesahovat mediální kortikalis, protože v tomto případě by to znamenalo výraznou zevní rotaci končetiny, která může výrazně zkreslit výsledné BMD. Změny způsobené rotací mohou být větší než změny dosažitelné antiresorpčními preparáty za jeden rok. Pokud jsou dobře stanovené ROI, pak lze identifikovat event. další chyby, např. posun skenu o jedno obratlové tělo, který rovněž vzhledem k nestejně ploše obratlových těl změní výsledek měření. Vždy je třeba vyloučit degenerativní a artrotické změny, které výrazně zvýší výsledné BMD. Stejně tak interní a externí artefakty. Mezi interní počítáme sklerotický plát v aortě, cholelithiázu a urolithiázu a rovněž i spolknutou kalciovou tabletu. Mezi externí řadíme zipy, knoflíky a jiné rtg kontrastní části oděvu, které jsou přítomné v měřených oblastech. Zcela jinou kapitolou jsou anatomické změny jak v oblasti páteře – sakralizace L5 a lumbalizace S1, stavy po neurochirurgických operacích a rovněž dysplastické změny po vrozeném vykloubení kyčelního kloubu či aseptické nekróze hlavice či skluzu při coxa vara adolescentia. V posledních letech se můžeme u pacientek setkat i se svorkami po cholecystectomii, implantáty při cévním bypassech či jinými artefakty po korekčních operacích.

Zvláště výrazné zkreslení může nastat, je-li denzitometrie provedená v krátkém časovém úseku po rtg kontrastním vyšetření střev a určité zkreslení přináší i předchozí scintigrafie skeletu. Dal-

ším faktorem je i osobní chyba operátora. Vzhledem k tomu, že výše uvedené změny, jak už bylo výše konstatováno, mohou mnohonásobně převyšovat změny, které můžeme dosáhnout i za 2 roky léčby i těmi antiresorpčními preparáty, které mají výrazné změny BMD, mohou tyto chyby u některých pacientů, buď zcela zdiskreditovat či naopak nadhodnotit neefektivní léčbu. Při hodnocení je třeba vzít tyto skutečnosti v úvahu, neboť mají vliv na ekonomiku ale i efektivitu použité léčby. Navíc cílem léčby již dávno není zvýšit kostní denzitu, ale zabránit zlomeninám a zlepšit kvalitu života pacientů a tyto priority je třeba si uvědomit i při diagnostice.

RIZIKO ZLOMENINY PO PŘEDCHOZÍ FRAKTUŘE

V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Ve Velké Británii se každoročně vyskytuje více než 180 000 osteoporotických fraktur: 70 000 fraktur kyčle, 25 000 symptomatických vetebrálních fraktur a 41 000 fraktur zápěstí. V západním světě stoupá výskyt fraktur kyčle u mužů a žen nad 75 let exponenciálně s věkem. 1 rok po proděláné fraktuře kyčle: 40 % pacientů není schopno samostatně chodit, 60 % je omezeno v alespoň jedné z činností běžného života, 80 % je omezeno v náročnějších činnostech. V prvním roce po úraze potřebuje 27 % pacientů domácí ošetrovatelskou službu, po 1. roce toto číslo klesá na 14 %, avšak 30 % stále vyžaduje pomoc v domácnosti. Z pacientů, kteří před úrazem byli úplně samostatní, se jich 18 % stane závislými na pomoci a 8 % jich vyžaduje domácí ošetrovatelskou službu. Celoživotní riziko zlomeniny dolního konce radia a ulny je u žen 16 %, což je podobné jako u zlomenin kyčle. Během posledních 50 let narůstá počet zlomenin předloktí u dětí.

Starší lidé mají tendenci létat si konce dlouhých kostí, častěji na proximálním konci. Mezi lety 1950/54 až 1983 se prevalence vetebrálních fraktur na normálních laterálních hrudních rentgenových snímcích zvýšila pětkrát. Podobně se zvýšila incidence „fragilních fraktur“ distálního radia, proximálního humeru, kotníku, kondylu tibie a pately mezi 50. a 80. lety. Po prodělané zlomenině BMD pokračuje v poklesu zhruba 4–5 % za rok na neporaněném kyčli v prvním roce po zlomenině a zvyšuje tak riziko následné zlomeniny. Ztráta BMD u pacienta po zlomenině může být až 5x vyšší než u populace bez zlomeniny. U pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle je o 2,4 % vyšší ztráta v oblasti páteře, tyto nálezy korelují s hladinami 1,25 dihydroxyvitaminu D. Procentuální ztráta byla největší u pacientů s nejvyšším výchozím BMD a dosahovala 5 % ročně u pacientů, jejichž BMD je větší než 1 g/cm². V souboru 1 288 mužů a žen s frakturou distálního předloktí bylo riziko vetebrální fraktury u žen 5x vyšší a u mužů 10x vyšší!!!

Závěry: Nízká BMD může být pokládána za rizikový faktor pro následnou zlomeninu.

U starších žen anamnéza jakékoliv zlomeniny je spojena s rizikem následné zlomeniny. Jako rizikový faktor pro zlomeninu kyčle má zlomenina zápěstí větší význam u mužů než u žen.

Délka krčku femuru je samostatný rizikový faktor a důležitější než BMD. V závěru práce autor rozebírá rozdíly v rizikových faktorech mezi ženami a muži a jejich prevencí.

KOSTNÍ STRUKTURA, JEJÍ INTEGRITA A REAKCE NA STRES A VZNIK PATOLOGICKÝCH STAVŮ

V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Ve své přednášce se autor zabývá nejprve anatomickým rozdělením kosti na epi, meta a diafýzu a rozdíly v jejím růstu a změnami v cévním zásobení a způsobem, jakým tyto anatomické dispoziční ovlivňují apozici, resorpci a látkovou výměnu kosti. Kost

sestává z kalcium karbonátu a fosfátu, které tvoří 60–70 % hmotnosti kosti a ovlivňují její tuhost (stiffness) a jsou hlavní determinantou odolnosti kosti vůči kompresi. Kolagen naproti tomu, zvyšuje flexibilitu a odolnost v tenzi, zatímco obsah vody, který tvoří 25–30 % hmotnosti zabezpečuje především výživu a transport látek nezbytných pro základní funkce kosti. Kortikální kost má obsah minerálu 70–95 % ve srovnání s trabekulární kostí, která obsahuje jen 10–70 %. Tento základní rozdíl v obsahu minerálu spolu s rozdílným zastoupením kortikální a trabekulární kosti determinuje rozdílné fyzikální vlastnosti kosti v různých oblastech skeletu a jejich rozdílnou reakci na zátěž, ale i léčbu. Zdravá a osteoporotická kost se liší nejen obsahem minerálu a kolagenu, ale i poměrem kalcium fosfátu a kalcium karbonátu. Kortikální kost má nízkou porozitu a rozdílný obsah nemineralizované tkáně a vysokou odolnost vůči stresu, menší vůči ohybu. U trabekulární kosti jsou poměry opačné. Longitudinální růst kosti končí obvykle v 18 letech, výjimečně trvá do 25 let, naproti tomu růst po obvodu kosti zajišťovaný periostem přetrvává po celý život, ale největší je v dospívání. Další vývoj kosti je pak otázkou balance mezi osteoblasty a osteoklasty a kromě minerálu klesá i obsah, resp. počet kolagenových vláken a zvyšuje se lomivost kosti zvláště u žen. Maximální peak bone mass u žen je v období 25–28 let a do menopauzy ztrácí žena přibližně 0,5–1 % kostní hmoty. V období prvních 5–8 let menopauzy se zvyšuje na 6,5 % ročně. V další fázi přednášky se autor zabývá působením komprese, tenze, střihu a torse na kost. Rozebírá akutní a cyklickou zátěž a efekt makro i mikrotraumatů na kost. Zabývá se vznikem patologických stavů jako je hypertrofie, atrofie kosti a osteoporóza v souvislosti se změnou fyzikálních vlastností kosti a změnou odpovědi na zátěž. Cílem přednášky je představit kost jako živý dynamický orgán zajišťující řadu funkcí, reagující na vnější vlivy, zátěž i tah svalových úponů a nikoliv jen jako bezvarou masu, jejíž vlastnosti nelze ovlivnit pouze jedním farmakologickým zásahem do procesu mineralizace.

ZMĚNY KOSTNÍ DENZITY A VYBRANÝCH ANTROPOMETRICKÝCH PARAMETRŮ U DĚTÍ LÉČENÝCH INHALAČNÍMI KORTIKOIDY

V. Vyskočil^{1,2}, J. Varvařovská³

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ³Dětská klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Sledováno celkem 24 astmatiků z toho 10 děvčat a 14 chlapců průměrného věku 12,7 roku, průměrný věk děvčat byl 12,2 roku, průměrný věk chlapců 12,4 roku. Skupina byla sledována od roku 1996 v průměru 7 let, během následujících 2 let se tato skupina rozšířila na 50 dětí, nejkratší doba sledování byla 5 let. Pacienti užívali Beclomethason – BDP Budesonid – BUDE, Flucatison – FP, ve formě: Becodisk, Pulmicort a Seretide vše 2x denně. Od počátku byli pacienti rozděleni podle dávky kortikoidů větší než 0,35 mg Hydrocortisonu na kg váhy a den, což bylo 46 % souboru a menší, což bylo 54 %. Tito pacienti byli na počátku průměrného věku 12,1 roku a doba podávání na počátku sledování byla 35 měsíců a BMD páteře 89 % normy vyjádřeno v procentech Z skóre, BMD předloktí 85 % normy a rozdíl mezi BMD UD a 1/3 69,8 %. U skupiny, kde dávka kortikoidů byla nižší než 0,35 mg Hydrocortisonu na kg váhy a den a průměrný věk pacientů byl 14,3 roku a doba podávání 42 měsíců a BMD páteře byla 94 % podle Z skóre a BMD předloktí 91 % normy. Rozdíl mezi BMD UD a 1/3 pouze 38 %. Po 5–7letém sledování došlo u skupiny s dávkou větší než 0,35 mg Hydrocortisonu na kg váhy a den při suplementaci Ca a vitamin D k minimálnímu nárůstu z 0,607 na 0,627 ve srovnání se skupinou, kde byla dávka menší než 0,35 mg, kde došlo k nárůstu z 0,757 na 0,875 g/cm². Pokud jsme sledovali zápornou odchylku výšky od normy, pak u skupiny přepočtené na Hydrocortison byla u nižší dávky hodnota –4,5 cm a –6 cm u vyšší dávky,

kdežto u dávky pod 3 mg prednisonu –4 cm u dávky nad 3 mg –6 cm.

Snížení výšky jsme u všech skupin verifikovali ještě poměrem délky paží ke skutečné výšce. U vyšších dávek kortikoidů byl tento poměr výrazně nižší (0,99 versus 0,96). Nezjistili jsme korelaci mezi kumulativní a hodnotou BMD. Na druhé straně BMD DXA je signifikantně nižší oproti referenčním hodnotám $p < 0,0003$. Mezi nejdůležitější zásady patří provedení densitometrie před nasazením kortikoidů, včetně zjištění příjmu vápníku a zaznamenání tělesné výšky. Po nasazení inhalačních kortikoidů volit přiměřenou tělesnou aktivitu, optimalizovat příjem vápníku a vitamínu D a zopakovat markery za 3–6 měsíců, densitometrii pak do 12 měsíců. Nutná je pravidelná kontrola výšky dle referenčních tabulek, protože růstová retardace není závislá na dávce.

MORFOMETRICKÉ ASPEKTY LÉČBY OSTEOPORÓZY ANTIRESORPTIVY A OHLEDEM NA MIKROARHITEKTONIKU A VERIFIKACE EFEKTU LÉČBY BIOPSIEMI

V. Vyskočil^{1,2}

¹Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ²Traumacentrum
Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Antiresorpční léky užívané při léčbě osteoporózy na základě studií odpovídajících evidence based medicine redukuje riziko zlomenin. Přitom není žádný důkaz, že by zvýšení BMD vedlo k restituci ztrát kosti způsobených stárnutím organismu. Antiresorpční léky dosahují nárůstu BMD a redukce počtu zlomenin. Prvním efektem je vyrovnání deficitu na tzv. místech remodelace, přičemž je třeba si uvědomit, že jsou 2 druhy deficitu kostní hmoty: první, který je ireversibilní a vyplývá z negativní balance, resp. nerovnováhy mezi množstvím odstraňované a novotvořené kosti v jednotlivých remodelačních jednotkách BMU. Druhý, který je reversibilní a je způsoben zpožděním mezi odstraněním staré kosti a mezi formací kostní matrix včetně její primární a sekundární mineralizace. Velikost této druhé imbalance je determinována množstvím remodelačních jednotek na jednotku plochy kosti vznikající v určitém časovém intervalu. Antiresorptiva dokáží zaplnit tato remodelační místa a vedou tak zpočátku k rychlému nárůstu BMD. Druhý způsob je zvětšení skutečné minerální denzity kostní matrix. Zpomalení remodelace umožní dokončení sekundární mineralizace nově formované kosti. Pokud by tomu tak nebylo, byla by stará kost nahrazována novou kostí v různých stadiích sekundární mineralizace. Tato sekundární mineralizace hraje roli především v prvních 12–18 měsících antiresorpční léčby. Otázka účinnosti efektu při dlouhodobé léčbě je zatím nejasná a bude se lišit u jednotlivých antiresorptiv. Třetím efektem je redukce nepoměru objemu odstraněné a nahrazované kosti. Risedronát zlepšuje BMU bilanci a estrogeny a etidronát redukuje nepoměr v BMU. Posledním způsobem je časná redukce počtu zlomenin. Čím je způsoben přesně tento efekt, není dosud jasné, jaký je procentuální podíl snížení počtu remodelačních míst, zvětšení skutečné BMD, ochrana architektiky vlivem změny přežívání osteoklastů. Risedronát, který má protektivní efekt na mikroarchitekturu kosti má biptická data po jednom, třech i 5ti letech léčby. Dalším lékem, který má pozitivní vliv na mikroarchitekturu kosti je parathormon, který však patří mezi léky stimulující kostní formaci. U ostatních léků na biptická a histomorfometrická data stále čekáme.

DIAGNOSTICKÉ ALGORITMY U OSTEOPORÓZY

V. Vyskočil^{1,2}

¹Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ²Traumacentrum
Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Osteoporóza je generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované zhoršenou mechanickou odolností kostí. Zhoršená mechanická odolnost kosti je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty, a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin.

V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let, tedy více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu života a zkracují délku života.

Rozhodnutí o vyšetření na osteoporózu vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby, a z výsledků klinického vyšetření. Klinické rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření, cílená na ověření osteoporózy. Osteodenzitometrie má opodstatnění jen u osob, které mají zájem o případně potřebná preventivní nebo léčebná opatření. Osteodenzitometrické vyšetření identifikuje osoby s nízkou kostní hmotou. U osob bez prodělané zlomeniny je denzita kostního minerálu (BMD) nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny. Výsledky osteodenzitometrického vyšetření se vyjadřují jako T-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladých zdravých osob téhož pohlaví) nebo jako Z-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD u stejně starých osob téhož pohlaví). Pokud je Z-skóre nižší než –2, je vždy třeba vyloučit sekundární osteoporózu. Každé snížení BMD o 1 směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T-skóre nad –1 se považují za zcela normální a není třeba dalších opatření. Při osteopenii (T skóre mezi –1 a –2,5) závisí rozhodnutí o vhodnosti diferenciální diagnostiky snížené BMD na zvážení klinického stavu a dalších rizikových faktorů zlomenin. Osteodenzitometrický nález osteoporózy (T-skóre nižší než –2,5, podle doporučení IOF v celkovém prox. femoru, zpravidla také v bederní páteři, krčku femoru a v distálním předloktí) vyžaduje diferenciální diagnostiku a vyšetření a posouzení dalších rizikových faktorů zlomenin. Kritérium T-skóre při hodnocení stupně úbytku kostní hmoty lze uplatňovat výhradně u osob vyšetřených pomocí dvouenergiev rentgenové absorpciometrie (DXA) v uvedených místech skeletu.

BMD vypovídá o riziku zlomeniny v měřeném úseku skeletu lépe, než o riziku zlomeniny v jiném místě. Měření BMD pomocí DXA je po korekci na věk neúčinnějším vyjádřením rizika zlomeniny u žen po menopauze.

ALENDRONÁT – 10 LET ZKUŠENOSTÍ V KLINICKÉ PRAXI A NOVÉ VÝSLEDKY A SROVNÁNÍ KLINICKÝCH STUDIÍ

V. Vyskočil^{1,2}

¹Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ²Traumacentrum
Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Alendronát patří mezi bisfosfonáty 2. generace, které byly poprvé zařazeny do studií v Libermanově studii, pak FIT I v roce 1992–3, později to byly studie FIT II, FOSIT a další.

Velké randomizované kontrolované studie jasně prokázaly kladný efekt orálního alendronátu na kostní minerální denzity a výskyt fraktur mezi ženami s postmenopauzální vertebrální osteoporózou. Nemocní vykazovali progresivní vzestup kostní minerální denzity v axiálním a periferním skeletu během 3leté periody, ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou kalcie, která měla kostní ztrátu. Střední odchylky v kostní minerální denzitě mezi léčenou a kontrolní skupinou po 3 letech byly 8,8 % na páteři, 5,9 % na kyčli a 2,5 % na celém těle. V této studii bylo léčení spojeno s 48% redukcí v zastoupení žen s novými vertebrálními frakturami, sníženou progresí vertebrálních deformit a signifikantní redukcí ztráty výšky. V další studii 2 000 žen s vertebrálními deformitami bylo náhodně vybráno k terapii s alendronátem/vápníkem nebo vápníkem samotným. U žen léčených alendronátem byla vykazována 57% redukce bolestivých páteřních fraktur, 44% redukce fraktur zápis-

tí a 50% redukce fraktur kyčle. Všechny tyto difference byly statisticky signifikantní. V souvislosti s délkou jejich používání se rozptýlila i diskuze ohledně optimální délky podávání. Chavassieux a Menieur již v roce 1997 publikovali histomorfometrická data na nichž prokazují snížení mineralizovaných povrchů na 92 % a snížení aktivačních frekvencí na 87 %, tato čísla se od sebe nelišila po 24 a 36 měsících léčby. Tato histomorfometrická práce prokázala signifikantní zvětšení „wall thickness“ a snížení erozních povrchů. Tato pozorování potvrzují, že mineralizace normální a přestavba kostních trámčů je signifikantně snížena. Tato pozorování zároveň potvrzují, že za zvýšení BMD při léčbě alendronátem jsou zodpovědné právě redukce počtu remodelačních míst a snížení aktivační frekvence. Protože mineralizace je normální i u dávky 40 mg používané u Pagetovy choroby, ukazuje to na vysoký bezpečnostní profil ve srovnání s etidronátem, kde i nejnižší antiresorptivní dávky byly spojeny s poruchou mineralizace. V současné době jsou k dispozici 7 a 10letá data, která prokazují další nárůst BMD, ale nelze z nich interpretovat změny v riziku zlomenin po dlouhodobém podávání. Vzhledem k přetrvávajícímu efektu po vysazení a vzhledem k EBM datům na redukci zlomenin v oblasti páteře, kyčle a předloktí se přednáška zabývá i farmakoekonomickým srovnáním a a věkovou stratifikací. V závěru pak hodnotí studie provedené na redukci zlomenin při léčbě postmenopauzální osteoporózy.

PODÁVÁNÍ KALCITRIOLU PO DOBU DVOU LET ZVÝŠÍ DENZITU BEDERNÍ PÁTEŘE I PROXIMÁLNÍHO FEMORU U OSTEOPENICKÝCH ŽEN – PILOTNÍ FARMAKOGENETICKÁ STUDIE

K. Zajíčková, I. Žofková, M. Hill

Endokrinologický ústav, Praha

Cílem prospektivní studie je ověření léčebného efektu 1,25(OH)₂ vitaminu D₃ (kalcitriol) u osteopenických žen a jeho vztahu k TaqI polymorfismu ve VDR genu. Soubor tvořilo 35 normálních žen, z nichž 27 bylo postmenopauzálních. Kostní minerální denzita (BMD) byla měřena pomocí DXA (g/cm²), a to před nasazením a v průběhu podávání kalcitriolu (+ 500 mg iontů kalcia). Rychlost nárůstu BMD byla vyjádřena v procentech výchozí hodnoty

(ΔBMD %). TaqI polymorfismus byl stanoven restrikční analýzou PCR produktu.

Předběžné výsledky získané v prvních dvou letech léčby ukazují, že kalcitriol signifikantně zvýšil BMD v bederní páteři ($p < 0,001$) i v oblasti proximálního femoru ($p < 0,01$). Změna BMD v bederní páteři byla vázána na přítomnost alel t a T v TaqI polymorfismu lokusu ve VDR genu. Ženy obdařené alespoň jednou alelou t (tt a Tt genotypy) dosáhly menšího nárůstu BMD než ženy s genotypem TT ($p < 0,028$, ANCOVA).

Předkládaná studie potvrdila pozitivní vliv kalcitriolu na kostní masu u osteopenických žen, jenž by se mohl vázat k polymorfismu TaqI. Tuto otázku zodpoví konečná analýza po třetím podávání léku.

SEXUÁLNÍ STEROIDY A KOST

I. Žofková

Endokrinologický ústav, Praha

Sexuální steroidy svým významem pro kost převyšují klasické kalcitotropní systémy (PTH – 1,25(OH)₂ vitamin D a somatotropin – IGF-I systém). Estrogen působí na několika úrovních kostní remodelace a je stejně významným prediktorem kostní hmoty u mužů jako u žen, u nichž je naopak vývoj i úbytek kostní hmoty modulován hladinami androgenů. Prvořadý význam estrogenu pro integritu kostí u obou pohlaví pravděpodobně souvisí s časným vývojem specifických jaderných receptorů během evoluce, a to dávno před vznikem receptorů pro androgeny. Hypotézu o geneticky kódovaném vztahu sexuálních steroidů ke kosti podporuje průkaz asociace jejich sérových hladin s kandidátními geny pro kostní hmotu (1–4). Tyto závislosti by mohly vysvětlit vzájemné funkční propojení dvou pro život nezbytných systémů – reprodukčního systému a kosti. V přehledu je věnována pozornost mechanismům účinku sexuálních steroidů v procesu maturace a stárnutí kosti.

Odkazy:

1. Zajíčková, Žofková, Hill, et al: J Endocrinol. Invest 2003;26:312–15.
2. Žofková, Hill, Zajíčková: Horm Metab Res 2002;34:127–31.
3. Žofková, Zajíčková, Hill: Steroids 2002;67:815–19.
4. Žofková, Zajíčková, Hill, Hořínek: Eur J Endocrinol 2002;148:503–506.

1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, 3.–7. června 2003, Osaka, Japonsko

Ve dnech 3. až 7. června 2003 proběhl v Osace mezinárodní osteologický kongres, organizovaný společně Mezinárodní a Japonskou společností pro metabolická onemocnění skeletu (IBMS-JSBMR). V osackém „International Convention Center“ zaznělo celkem 19 přehledných přednášek, 90 krátkých sdělení a bylo vystaveno 571 posterů.

Ještě před oficiálním zahájením kongresu, pod záštitou profesora Y. Seina, proběhlo satelitní sympozium věnované problematice kostních chorob u dětí. Osteogenesis imperfecta (OI) představuje metabolické onemocnění skeletu se zvýšenou kostní fragilitou a značně variabilními klinickými projevy v závislosti na typu mutace v genech pro alfa 1 a alfa 2 řetězec kolagenu typu I (chromozomální lokusy 17q a 7q). Vedle klasické klinické klasifikace (typ I-IV) byly představeny další tři typy onemocnění – OI V-VII. Poslední zmíněný typ napodobuje klinicky a histologicky typ I, nicméně vazebná analýza v rodokmenu ukázala vztah k lokusu 3p22-24.1, kterým není kódován žádný známý kostní protein. Možným kandidátem v tomto chromozomálním lokusu by mohl být gen pro receptor PTH (PTH R-2) (Glorieux FH, Kanada).

Objevení signální dráhy RANKL/OPG/RANK/NF- κ B znamenalo zásadní posun v pochopení osteoklastogeneze. Mutace genů kódujících proteiny této signální dráhy hrají roli v patogenezi některých vzácných metabolických osteopatií, otázkou je i jejich role v patogenezi komplexních chorob jako je osteoporóza. Funkční mutace genu pro RANK způsobuje vzácnou autozomálně dominantně dědičnou chorobu – familiární expanzivní osteolýzu (FEO), spojenou s časnou hluchotou. Juvenilní forma Pagetovy choroby je klinickým korelátem inaktivační mutace genu pro OPG (Whyte MP, USA).

V oblasti jihovýchodní Asie a rovníkové Afriky jsou kojené děti, i přes dostatek UV záření, ohroženy nutriční rachitidou. Důvodem je velmi nízký příjem vápníku a vitamínu D (Pettifor J, Jihoafrická Republika). V řadě vyspělých zemí díky fortifikaci mléka nutriční rachitida prakticky neexistuje. Nicméně určité riziko u výhradně kojených dětí existuje i tam, zejména u matek vegetariánek. Také vzrůstající strach z rakoviny kůže výrazně omezuje expozici UV záření. Pettifor současně kritizoval z hlediska možné toxicity nefyziologické bolusové podávání vitamínu D (300 000 j 1 x za měsíc), které je běžné v některých zemích východní Evropy jako tzv. stosssterapie.

Klein se ve svém příspěvku věnoval problematice úbytku kostní hmoty u kriticky popálených dětí (více než 40 % těles. povrchu). Na úbytku kostní hmoty a sníženém metabolickém obratu se podílí zejména vysoké hladiny glukokortikoidů vedoucí k omezenému vyzrávání a urychlené apoptóze osteoblastů, což potvrzují snížené hladiny osteoformačních markerů – BMP2, cfba1, ALP). Původní předpoklad, že delší imobilizace a zvýšené hladiny zánětlivých cytokinů povedou k vystupňovanému kostnímu obratu se tak neprokázal (Klein GL, USA). Klinické pozorování Kleina bylo na molekulární úrovni potvrzeno dalším příspěvkem, který ukázal, že kortikoidy suprimují expresi genu pro OPG. V menší míře stimuluje expresi genu pro RANKL (Kondo T, Japonsko).

Řada příspěvků byla věnována vitamínu D – jeho vztahu ke kostní denzitě, k výskytu osteoporotických zlomenin, k riziku pádů, svalové výkonnosti až k analýze účinků vitamínu D na molekulární úrovni v in vivo a in vitro experimentech. Gallagher ukázal, že i samotná suplementace vitaminem D dokáže v populaci

seniorů významně snížit počet pádů, a následně i frekvenci osteoporotických zlomenin. Léčba kalcitriolem vedla k významné redukci pádů a zlomenin i v populaci žen bez známek deficitu vitamínu D. Zda kalcitriol zlepšuje svalovou sílu up-regulací VDR receptorů ve svalích nebo ovlivňuje rovnováhu a pohybovou koordinaci na úrovni centrální nervové soustavy není zcela objasněno (Gallagher, USA).

Na druhé straně několik studií na experimentálních zvířatech a buněčných kulturách jednoznačně pozitivní efekt vitamínu D zpochybnilo. Knock-out VD receptoru vede u myši k vyšší kostní denzitě, zejména v oblasti kortikální kosti, v důsledku vyšší exprese proteinu cfba1 než v intaktním souboru (Inoue A, Japonsko). Supresí dalších genů – runx2 a OPG – může vitamin D bránit excesivní periostální apozici (Tanaka H, Japonsko).

Intermitentní podávání PTH v léčbě osteoporózy se pomalu stává skutečností. RhPTH (1–34) zvyšuje kostní hmotu v oblasti trabekulární i kortikální kosti, upravuje kostní mikroarchitektoniku a kostní sílu, a tak svým anabolickým efektem významně přispívá ke snížení rizika osteoporotických zlomenin. (Neer RM, USA). Samotné měření BMD může uvedené pozitivní účinky PTH na kost podhodnocovat (Sato M, USA). Možnou perspektivou nízkodávkovaného PTH bude i léčba zlomenin. Dvoutýdenní léčba PTH zlepšuje tvorbu kalusu s větší mechanickou odolností. Současně se zvyšuje i kostní novotvorba a remodelace, o které svědčí zvýšené zastoupení OB a OC v histologických vzorcích, zvýšená exprese IGF-1, kolagenu I, ALP, osteonektinu a osteokalcinu (Nakajima A, Japan).

Setrvalá zvýšená hladina PTH negativně koreluje s počtem pádů a procentem přežití u starší populace. Signifikační korelace mezi PTH a zvýšenou mortalitou zůstává i po korekci na věk a pohlaví (Sambrook PN, Austrálie).

Vedle regulace tělesné hmotnosti (anorexigenní efekt) ovlivňuje leptin pravděpodobně také kostní metabolismus. Ob/ob myš, leptin deficitní, dosahuje vyšších hodnot BMD než kontrola. Podávání leptinu koriguje zvýšenou BMD (Takeda S, USA). Zda se na antiosteogenním efektu uplatňuje leptin přímo, expresí v OB (Satomura K, Japonsko), nebo prostřednictvím sympatoadrenergického systému, zbývá prokázat. Spoluúčast periferního sympatoadrenergického systému na kostní remodelaci podporuje přítomnost α - a β -receptorů na OB i OC (Togari A, Japonsko).

V rámci nových strategií antiresorpční léčby Zaidi ukázal na přímý vztah mezi TSH a osteoklastogenezí. Myš s knock-outovaným TSH receptorem vykazovala známky zrychleného kostního obratu a nižší BMD i přes substituci tyroidálními hormony. Receptory pro TSH jsou na OC a jejich prekurzorech. Podávání TSH tlumí RANKL indukovanou diferenciaci a proliferaci OC. Výsledky experimentů na myši a buněčných kulturách ukazují, že TSH tlumí kostní remodelaci a jeho deficit vede k vystupňované osteoresorpci (Zaidi M, USA).

Mutace genu pro LRP5 (LDL receptor-related protein) vede k syndromu OPPG – osteoporosis-pseudoglioma, který se vyznačuje sníženou kostní masou, kostní fragilitou a slepotou od dětství. Na druhé straně vazebné analýzy v rodinách s vysokou kostní denzitou ukázaly vztah LRP5 genu k syndromu vysoké kostní hmoty (high bone mass syndrom). LRP5 ovlivňuje růst a diferenciaci OB (Warman M, USA). Je pravděpodobné, že běžně se vyskytující alelické varianty genu pro LRP5 mohou ovlivňovat vývoj kostní hmo-

ty v dětství a adolescenci, a tak se LRP5 gen řadí do početné rodiny kostních kandidátních genů (Ferrari S, Švýcarsko).

Nejzávažnějším důsledkem osteoporózy jsou osteoporotické zlomeniny. Vedle přímých zdravotních důsledků jsou nezanedbatelným faktorem i vysoké ekonomické náklady. Ročně se na léčbu zlomenin krčku kosti stehenní vynakládá přes 10 miliard USD (Black DM, USA). Se vzrůstající životní úrovní, prodlužující se střední délkou života a pokračující urbanizací vzrůstá počet osteoporotických zlomenin zejména v Asijské populaci (Lau E, Čína). Současná data naznačují, že v roce 2050 bude 50 % všech zlomenin proximálního femuru právě v této populaci. Z epidemiologických údajů vyplývá, že se na rozdíl od zlomenin proximálního femuru výskyt kompresivních zlomenin obrátí geograficky významně neliší. Na druhé straně až 2/3 vertebrálních zlomenin uniká diagnostice (Delmas P, Francie).

Řada dalších sdělení byla věnována diagnostice a léčbě osteoporózy. Stále ještě platí, že základem léčby vysokoobratové osteoporózy je antiresorpční léčba. Příslibem do brzké budoucnosti jsou přípravky stimulující kostní formaci.

Z celkového pohledu je třeba poznamenat, že mimořádně rych-

lý rozvoj molekulární osteologie je velmi pomalu sledován nabídkou nových léků proti osteoporóze.

Použité zkratky:

OI – osteogenesis imperfecta, PTH – parathormon, RANK – receptor aktivátor nukleárního faktoru κ B, OPG – osteoprotegerin, RANKL – RANK ligand, NF κ B – nukleární faktor κ B, BMP 2 – kostní morfogenetický faktor, cfb1 – core binding factor α 1, ALP – alkalická fosfatáza, OB – osteoblast, OC – osteoklast, VD – vitamin D, VDR – receptor vitaminu D, LRP 5 – LDL (low density lipoprotein) receptor-related peptid.

Reference:

Bone supplement, 32(5), 2003 – abstrakta kongresu k nahlédnutí u autorek.

Kateřina Zajíčková, Ivana Žofková
Endokrinologický ústav Praha
Národní 8
116 94 Praha 1