

Osteologické postřehy odjinud

The 8th European Congress of Endocrinology, Glasgow, 1–5 April 2006

Kongres pořádaný Evropskou endokrinologickou společností a Britskou endokrinologickou společností byl již tradičně věnován endokrinologické problematice v celé šíři od molekulární endokrinologie a genetiky, fyziologie receptorů, signalizačních okruhů a transportních mechanismů až po klinické aspekty manifestních i subklinických endokrinopatií včetně incidentalomů. Osteologii a chorobám kalciového metabolismu bylo věnováno několik přednášek, které přinesly dosud nepublikované informace.

Zajímavý byl soubor experimentálních studií analyzujících vztah štítné žlázy ke kosti. Prioritní význam tyreoidálních hormonů pro řízení metabolismu kosti byl potvrzen studií Basseta a spol., kteří prokázali přímý osteoblastogenní efekt trijodotyroninu (zproštědovaným zvýšením exprese FGF receptorů 1,3 a 4 v osteoblastech). Tito autoři v další studii také ukázali, že tyreoidální receptory α mají význam nejen pro vývoj denzity, ale i kvality kosti a že stav trabekulární kosti v dospělosti závisí na působení tyreoidálních hormonů v době jejího vývoje. Ukazuje se však, že přímý anabolický efekt na kost má také TSH. Akcelerovaná remodelační aktivita kosti u myši Tshr^{-/-} je průkazem přímého inhibičního vlivu TSH na kostní resorpci. Je tedy možné, že u nemocných s tyreotoxikózou se na úbytku kostní hmoty může významnou měrou podílet také deficit TSH. *In vitro* studie autorů Murphyho a spol. ukázala, že lidské osteoblasty i osteoklasty sice exprimují receptory pro TSH (RT-PCR), ale měřitelně na hormon odpovídají pouze osteoklasty. Proti hypotéze o přímém vlivu TSH na kost svědčí studie Williamse a spol. (ze stejné pracovní skupiny), kteří porovnávali stav enchondrální osifikace u hypothyreózních myši hyt/hyt s bodovou mutací v genu pro Tshr a inaktivními Tshr se zvířaty Pax8^{-/-} s plně funkčními Tshr. Obě skupiny myši vykazovaly srovnatelný fenotyp, tj. retardovaný růst, opožděnou osifikaci, redukci kortikální kosti a defekt mineralizace. Zdá se tedy, že funkcionality Tshr není významná.

Genetice kalciového metabolismu byla věnována asociační studie oceněná v kategorii mladých autorů (Eller-Vainichen a spol.), která u severoitalské populace sledovala vztah polymorfismu A990G v genu pro CaSR k primární hyperparatyreóze. Změna argininu za glycin měla vztah k závažnosti onemocnění. Pacienti s genotypem GG vykazovali nižší hladiny PTH než s genotypy AG a AA. Byl též zjištěn vztah A990G ke kalcii a výskytu nefrolitiázy. Varianta A990G je tedy zodpovědná za citlivost CaSR a míru sekrece PTH a za renální komplikace primární hyperparatyreózy.

Nadprodukce růstového hormonu zvyšuje hodnotu kostní denzity (BMD) prostřednictvím IGF-I, který přímo stimuluje osteofornaci. Kochan a spol. však pozorovali, že akromegalici s projevy hypogonadismu (jichž je 2/3 populace) mají vystupňovanou kostní resorpci, která často vede k poklesu BMD a osteoporóze. Zaznamenali také, že muži akromegalici mají relativně vyšší hodnoty parametrů kostní resorpce (ICTP) a nižší BMD než ženy akromegaličky. Jev by mohl být vysvětlen synergistickým vlivem růstového hormonu a estrogenů na kost. Pozornost byla věnována i deficitu růstového hormonu a upozorněno na riziko negativního vlivu vysazení somatotropinu na skelet adolescentů v dětství léčených pro nedostatečný růst.

Velká pozornost byla věnována problematice incidentalomů, které nejen že mohou malignizovat, ale mají vztah i k metabolis-

mu kosti. Z osteologického hlediska byla pozoruhodná přednáška Chiodiniho a spol., kteří zaznamenali nižší BMD v páteři i krčku femoru a vyšší výskyt fraktur u nemocných s incidentalomem nadledvin, a to nezávisle na hladinách gonadálních funkcí, ale závisle na stupni subklinického hyperkortisolismu. Pacienti s incidentalomem nadledvin a vysokým rizikem osteoporózy lze velmi časné identifikovat vyššími hodnotami volného kortizolu v moči a pozitivním dexametazonovým testem.

Problematikou kalciového metabolismu se zabývala přehledná přednáška Bouillona, který ukázal, že 1,25(OH)₂ vitamin D₃ kromě regulace transepiteliálního přenosu kalcia na úrovni ledviny a střeva ovlivňuje i řadu neklasických cílových tkání (keratinocyty, vlasové folikuly aj.) a nastínil možnost ovlivnění chorobných stavů, např. alopecie, vysokoreninové hypertenze, maturačních anomálií svalové buňky, poruch diferenciacie dendritických a imunitních buněk podáváním aktivních metabolitů vitaminu D. Zdůraznil rizika deficitu vitaminu D nejen pro vznik osteomalacie a osteoporotických fraktur ve stáří, ale i autoimunních onemocnění (diabetes mellitus I. typu) a některých karcinomů (mamma, prostata, tlusté střevo). Diskutována byla otázka optimálního stavu homeostázy vitaminu D a dolní hranice normálních hodnot sérových hladin 25-OH vitaminu D, která zatím nebyla jednoznačně definována. Za optimální hladiny autor považuje hodnoty vyšší než 20 ng/ml, zatímco hodnoty pod 10 ng/ml za jednoznačný deficit. Velkým příslibem do budoucnosti jsou analoga vitaminu D (zatím je známo kolem 3 000 syntetických látek), které působením na selektivní receptory mají antiproliferativní, imunitní a antiosteoporotický efekt s minimální kalcémickou odpovědí. Molekulární podstata modulace receptorů VD není zcela objasněna. Více informací, které umožní zavedení analog vitaminu D do klinické praxe by měly přinést studie intracelulární farmakokinetiky, stability receptorů pro VD a funkce koaktivátorů.

Zajímavé výsledky byly publikovány v posterových sekcích. Nejzávažnější sdělení se týkalo problematiky glukokortikoidy indukované osteoporózy. Kaur a spol. prokázali souvislost mezi aktivací osteoblastického 11 β -HSD (klíčový enzym pro syntézu glukokortikoidu) a hodnotami TNF α a IL-1. Aktivace lokální produkce glukokortikoidů působením prozánětlivých cytokinů částečně vysvětluje, proč glukokortikoidy bez přítomnosti zánětu nemívají závažnější negativní vliv na kost. Prediktivní význam polymorfismů N363S v genu pro glukokortikoidní receptor a BsmI v genu pro VDR pro glukokortikoidy indukovanou osteoporózu nebyl prokázán (Tworowska).

Zaujaly také postery zaměřené na zatím poměrně opomíjenou problematiku mužské osteoporózy. Goebel a spol. demonstrovali vysokou prevalenci řady hormonálních abnormalit u postižených mužů (nižší hladiny vitaminu D₃ ve vztahu k PTH mělo 29 %, nízké hladiny testosteronu 14 %, vyšší hladiny SHBG 39 %, nízký IGF-I 4 % mužů). Bohužel estrogeny, jejichž význam pro mužskou kost je téměř klíčový, nebyly v této studii měřeny.

Prof. Dr. Ivana Žofková,
Endokrinologický ústav
Praha