

Kostní postižení u cystické fibrózy

E. Očenášková, H. Vaníček

Dětská klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Hradec Králové

SOUHRN

Očenášková E., Vaníček H.: **Kostní postižení u cystické fibrózy**

S prodlužujícím se přežíváním pacientů s CF se objevily nové asociované komplikace, včetně poruchy kostního zdraví. Osteoporóza s přidruženými komplikacemi může zhoršovat jejich morbiditu a mortalitu a negativně ovlivňovat jejich kvalitu života. U pacientů s CF ovlivňuje densitu kostního minerálu více faktorů. Uplatňuje se zejména stav výživy, nedostatek některých vitaminů, efekt zánětu, nízká fyzická aktivita, diabetes mellitus na podkladě CF, jaterní onemocnění, možný hypogonadismus a v pozdějších stádiích onemocnění i systémově podávané kortikosteroidy. Specifickým rizikovým obdobím z tohoto hlediska je puberta a adolescence. Při hodnocení density kostního minerálu u pacienta s CF je třeba přihlídnout k maturaci a tělesným parametrům. I když frekvence nálezů snížené density kostního minerálu u CF může být v některých případech nadhodnocena, preventivní opatření jsou nezbytná již v prepubertálním věku.

Klíčová slova: Cystická fibróza, DXA, densita kostního minerálu, osteoporóza, vitamin D, pQCT

SUMMARY

Očenášková E., Vaníček H.: **Bone disease in cystic fibrosis**

With prolonged survival of cystic fibrosis patients, new problems emerged, such as their bone health. Osteoporosis and its complications may increase their morbidity and mortality and negatively influence their life quality. There is a complex of negative contributing factors, especially unfavourable nutritional status, vitamin deficiencies, inflammation, low physical activity, cystic fibrosis related diabetes mellitus, liver disease, hypogonadism and systemic corticosteroids in late stages. Puberty and adolescence are specific risk periods from this point of view. Assessing bone mineral density in CF, body parameters and maturation should be taken into account. Although the frequency of low bone density in CF might be overestimated, preventive measures are necessary already in childhood.

Keywords: Cystic fibrosis, DXA, bone mineral density, osteoporosis, vitamin D, pQCT

Osteologický bulletin 2006;11(4):104–110

Adresa: MUDr. Erika Očenášková, Dětská klinika FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, tel.: 495 832 638, e-mail: erika.ocesnaskova@seznam.cz

Došlo do redakce: 8. 7. 2006

Přijato k tisku: 25. 9. 2006

Úvod

I u zdravých lidí je fyziologický vývoj kostry ohrožován civilizačními vlivy – nedostatek pohybu při sedavém způsobu života v čase počítačů a supermarketů, nevyvážená strava s nedostatkem vápníku a vitaminů. To může vést k nedostatečnému nárůstu kostní hmoty s následným výrazně zvýšeným rizikem zlomenin ve stáří. U pacientů s chronickým onemocněním může charakter choroby, komplikace a medikamentózní léčba významně zasáhnout do procesu výstavby a mineralizace kostí. Podílí se tak na jejich morbiditě a negativně ovlivňuje kvalitu jejich života. Ohrožení kostního zdraví u pacientů s cystickou fibrózou je mezinárodně uznaným problémem, který nabyl na významu s prodlužujícím se délkou života pacientů s CF. Mechanismus vzniku poruchy kostní struktury je patrně převážně sekundární, a je tedy možné mu předcházet.

Tento souborný referát si klade za cíl podat přehled patogenetických mechanismů kostního onemocnění u cystické fibrózy a uvést doporučený způsob monitorace, prevence a léčby kostního postižení u CF.

Cystická fibróza jako klinická jednotka

Cystická fibróza je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, charakterizované abnormálním transportem tekutin, elektrolytů a makromolekul na povrchu epitelálních membrán. Onemocnění se v centrální Evropě vyskytuje s frekvencí cca 1 : 2500. CF defekt způsobuje multiorgánové onemocnění zahrnující respirační systém, pankreas, hepatobiliární trakt, střevo, potní žlázy a u mužů reprodukční ústrojí. Vzácně bývá postižen i srdeční sval [1].

K pochopení molekulárního defektu onemocnění CF přispěl v r. 1983 Quinton, který prokázal poruchu reabsorpce chloridů v epitelu vývodů potních žláz, i když genetická podstata zůstávala neznámá [2]. V r. 1989 byl objeven CF gen, který kóduje protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [3,4,5]. CFTR působí jako chloridový kanál. Je aktivován cyklickým adenosinmonofosfátem a může stimulovat i jiné iontové kanály [6]. Výskyt nosičů mutací genu CFTR v naší populaci je 1 : 25. Příčina této vysoké frekvence zdravých heterozygotů není dosud jednoznačně vysvětlena, mohla by jí být necitlivost vůči toxinu produkovánému bakterií *Vibrio cholerae*, která nositeli umožnila přežít epidemie cholery [7].

Cystic Fibrosis Foundation v roce 1998 vytvořila novou **definici cystické fibrózy**, založenou na naplnění více kritérií [8]. **Prvním kritériem** je přítomnost ≥ 1 charakteristických **fenotypických příznaků** (chronické sinopulmonální onemocnění s perzistující kolonizací nebo infekcí mikroby typickými pro respirační onemocnění u CF, onemocnění gastrointestinální a porucha stavu výživy, syndrom ztráty solí, obstruktivní azoospermie) nebo **CF u sourozence** nebo **pozitivní novorozenecký screening**. **Dalším kritériem** je **laboratorní průkaz dysfunkce CFTR kanálu** dokumentovaný buď zvýšenou koncentrací chloridů v potu, nebo identifikací dvou mutací CFTR genu asociovaných s CF, nebo in vivo demonstrací charakteristických abnormit v transportu iontů nasáhlým epitelem. Hlavním patogenetickým mechanismem u CF je dysfunkce epitelálních povrchů. Mutace genu CFTR vedou k absenci nebo defektu funkce CFTR chloridového kanálu různého stupně podle úrov-

ně, na které je funkce porušena. Důsledkem je silně zahuštěný hlen ve vývodech žláz s vnější sekrecí. V současnosti je známo více než 1 450 mutací genu CFTR [9].

Limitující pro prognózu CF je u většiny pacientů míra postižení respiračního systému a stav výživy, který je ovlivněn především exokrinní funkcí pankreatu. Fenotypickou manifestaci pankreatické dysfunkce významně ovlivňují mutace genu CFTR, další modifikující geny a vnější faktory – kvalita léčby, životospráva a compliance s terapií u pacienta a jeho rodiny.

„Závažné“ mutace genu CFTR jsou spojeny s pankreatickou insuficiencí, zatímco u „mírných“ mutací je exokrinní funkce pankreatu dostatečná. Převahu „závažných“ mutací odráží i skutečnost, že až 90 % všech pacientů s CF je pankreaticky insuficientních a vyžadují enzymovou suplementaci [10].

Komplexní péče o nemocné s CF, stále zdokonalovaná v posledních desetiletích, přinesla výrazné prodloužení jejich života. V minulosti umírali v první dekádě života, nyní se střední očekávaná délka přežití posunula do čtvrté dekády. S prodlužujícím se přežíváním pacientů s CF se ale vynořily i nové, dříve opomíjené problémy, jako otázky reprodukce, diabetes mellitus na podkladě CF (CFRDM), bakteriální rezistence, výskyt osteoporózy a další. Osteoporóza a zvýšené riziko fraktur u pacientů s CF jsou zmiňovány v literatuře již od roku 1979 [11,12].

Faktory ovlivňující kostní metabolismus u cystické fibrózy

Základ pro celoživotní kostní zdraví je založen během dětství a dospívání a vyžaduje adekvátní výživu, fyzickou aktivitu a produkci hormonů. Během puberty dochází k růstovému spurtu a významnému nárůstu kostní hmoty. U pacientů s CF bývá puberta opožděná a růst během ní je pomalý. V řadě studií byla zjištěna normální kostní denzita v dětství, ale snížená v dospělosti a adolescenci [12,13,14,15,16].

U CF je ovlivněn přímo **kostní metabolismus**. Studie biochemických markerů kostního obratu podporují hypotézu nerovnováhy mezi kostní výstavbou a odbouráváním [15,17,18,19]. Byly zjištěny vyšší hladiny NTx [20], deoxypyridinolinu, hydroxyprolinu v moči jako markerů kostního odbourávání a nižší hladiny sérového osteokalcinu a karboxy-terminálního propeptidu prokolagenu I jako markeru kostní formace [21,22]. Celková alkalická fosfatáza může být méně specifickým markerem, protože se na jejích hladinách uplatňuje i jaterní postižení. Izotopová studie zjistila sníženou depozici kalcia u klinicky stabilních dívek s CF [23]. I longitudinální denzitometrické sledování potvrdilo nedostatečné přírůstky u prepubertálních a pozdně pubertálních dívek s CF [24].

Již **samotná mutace genu CFTR a modifikující geny** ovlivňují klinické manifestace CF u konkrétního pacienta. Tuto hypotézu podporuje i pokus na zvířecím modelu pro CF (náhrada části exonu 10 vedoucí k předčasné terminaci řetězce) publikovaný autory Dif et al. [25]. Autoři u myší homozygotních pro mutaci genu CFTR demonstrovali nižší BMD, snížený objem trabekulární kosti s užšími trámečky a jejich širšími rozestupy, tenčí kortikalis, sníženou novotvorbu a urychlenou resorpci kostní hmoty. King et al. [26] identifikovali u souboru 88 dospělých pacientů s CF přítomnost mutace F508del v homozygotním nebo heterozygotním stavu jako nezávislý rizikový faktor pro sníženou kostní denzitu. Samotná role CFTR kanálu v kalciofosfátovém metabolismu není dosud zcela jasná, není známo, zda je CFTR přítomen v kostní tkáni či příštinných tělískách. Přítomnost CFTR byla zjištěna v různých úsecích nefronu. CFTR je přítomen ve střevním epitelu, hraje roli v gastrointestinálních manifestacích CF. Transport chloridových iontů může ovlivňovat přímo nebo nepřímo transport jiných iontů. U CF může být snížená absorpce a excesivně zvýšená sekrece Ca iontů. Také střevní permeabilita je 4–10x vyšší u CF nežli u zdravých [27,28]. Z dalších genů mimo genu CFTR se uvažuje např. i o roli některých forem estrogenového receptoru alfa [29].

Stav výživy pacientů s CF je jedním z dominantních prognos-

tických faktorů. Významně ovlivňuje množství svalové, tukové a kostní tkáně v organizmu. Často se opakující zánětlivé stavy, malabsorpce, jaterní onemocnění, nedostatečný pohyb, hypogonadismus u mužů a v některých případech systémová léčba kortikosteroidy vedou k opožděné pubertě [16], nižšímu vzrůstu a menší hmotnosti ve srovnání se zdravými vrstevníky. Mnoho studií zjistilo vztah mezi špatným nutričním stavem (nízké BMI) a nízkou BMD u CF [např. 12,20,21,30]. Nedostatečný příjem **vápníku** v potravě je i u zdravých dětí samostatným rizikovým faktorem.

I když bylo u klinicky stabilních nemocných s CF referováno také o normální energetické potřebě [31], děti s CF vyžadují v závislosti na klinickém stavu vyšší **energetický přísun**. U stabilizovaných pacientů činí asi 130 % potřeby zdravého dítěte srovnatelné hmotnosti [6,8], v období exacerbací ještě více.

V důsledku **exokrinní pankreatické insuficience**, kterou má 80–90 % pacientů s CF, je sníženo zejména trávení a vstřebávání tuků. Může klesnout přísun energie i přes adekvátní příjem potravy a také vitamíny rozpustné v tucích se mohou vstřebávat ve snížené míře. Nízký podíl tělesného tuku vede k nízkým zásobám v tucích rozpustných vitamínů.

CFRDM (cystic fibrosis related diabetes mellitus – diabetes mellitus na podkladě cystické fibrózy) může dále ovlivňovat kostní metabolismus jak přímo, obdobně jako u jiných diabetiků, tak i nepřímo přes výživový stav. Např. Elkin et al. zjistili u pacientů s CFRDM nižší BMD [20]. CFRDM se v průběhu života vyvine asi u 10 % pacientů s CF [18].

Porucha jaterních funkcí (jaterní steatóza a fibróza) vede ke snížené tvorbě sérových bílkovin, poruše metabolismu vitamínu K a poruše hormonální rovnováhy se sníženou tvorbou IGF-1, je ohroženo vstřebávání tuků a také metabolismus vitamínu D. Vyšší prevalence osteoporózy byla zjištěna obecně u pacientů s chronickým jaterním onemocněním před transplantací [32]. Oproti tomu však Alex et al. neprokázali jaterní onemocnění u CF jako rizikový faktor pro nízkou BMD [33].

Byly uveřejněny studie referující o **deficitu vitamínu K** až u 70 % pacientů s CF [34,35], což může vést ke snížení karboxylace osteokalcinu a snížené kostní formaci. U pacientů s CF byly zjištěny nižší hladiny vitamínu K a jeho negativní vztah ke koncentraci nekarboxylovaného osteokalcinu. Ten signifikantně koreloval s markery kostního obratu, ne však s denzitou kostního minerálu lumbálních obratlů nebo celotělovou [34]. U dětí a adolescentů s CF vedla suplementace vitamínem K ke zvýšení markerů kostní formace a k poklesu sérové hladiny parathormonu [36].

U CF je též ovlivněn **metabolizmus vitamínu D** [18,20,37]. U pacientů s CF může být omezen pobyt na slunci (zdroj UV paprsků), na druhé straně může být různá expozice slunečnímu záření v různých ročních obdobích zdrojem variability ve výsledcích stanovení hladiny vitamínu D během roku [36]. Vitamín D je rozpustný v tucích, proto jeho resorpce může být snížena při pankreatické insuficienci, jeho zásoby mohou být nižší u pacientů s nízkým množstvím tělesného tuku. Jeho metabolismus může ovlivňovat i porušená aktivita 25-hydroxylázy nebo vyšší clearance vitamínu D nebo 25-(OH)-D díky zvýšené oxidační aktivitě a zvýšené aktivitě cytochromu P450. Uvažuje se i o enterohepatické recirkulaci vitamínu D2 a 25-(OH)-D a její poruše u CF. U nemocných s CF nebyla zatím definována kinetika konverze 25-(OH)-D na 1,25-(OH)2-D. Byly u nich zjištěny nižší hladiny 25-(OH)-D [11,38], ale normální 1,25-(OH)2-D. Existují však i studie prokazující u pacientů s CF normální hladinu 25-(OH)-vitamínu D [37] a sníženou hladinu 1,25-(OH)2-D [13]. Uvažuje se o tom, že i současná doporučení ohledně suplementace vitamínem D nemusí být zcela dostačující [38,39].

U onemocnění CF je zvýšená potřeba **antioxidantů** – zejména vitamínů A, C, E, které se uplatňují jako lapače volných radikálů vznikajících při zánětu, zejména u dospělých pacientů s CF [40,41,42].

Fyzická inaktivita zákonitě vede k omezení svalové hmoty. Při systémové terapii kortikosteroidy se na situaci může podílet i jejich negativní účinek na proteosyntézu svalových vláken, tzv. steroidní myopatie. Na prvním místě svaly a na druhém místě gravitace působí na tvorbu a přestavbu kosti. Z teorie „mechanostatu“ vyplývá, že organismus si vytváří kostru jako oporu tak, aby odpovídala typickému mechanickému zatížení a skýtala určitou rezervu, za použití minimálního množství materiálu vhodně rozloženého v prostoru [43,44]. Nepotřebná kostní tkáň je odbourávána. Neu, Rauch a Schönau ve studiích za použití periferní kvantitativní výpočetní tomografie (pQCT) prokázali vztah mezi svalovou hmotou a kortikální kostí [45]. U nemocných s CF bylo též zjištěno snížené množství svalové tkáně i při eventuálně zachování hodnoty BMI – jde o skrytý deficit svalové hmoty [46]. Pokud tedy pacienti s CF mají menší hmotnost a zejména menší množství svalové hmoty, fyziologickou reakcí na nižší mechanickou zátěž kosti je i menší množství kostního materiálu.

Aktivita osteoblastů je snížena i **zánětlivými mediátory** (tumor necrosis faktor α , interleukin 1 β , interleukin 6), zatímco aktivita osteoklastů stoupá. Bylo zjištěno zvýšené množství cirkulujících potencionálních prekurzorů osteoklastů v periferní krvi při exacerbaci infekce a jejich opětovný pokles po antibiotické léčbě [47]. Byl zjištěn pokles markerů kostního odbourávání a vzestup osteokalcinu po úspěšné antibiotické léčbě exacerbace plicní infekce, tyto změny přetrvávaly i po třech týdnech [48]. Např. Haworth et al. popisují signifikantní závislost mezi meziroční změnou BMC u dospělých pacientů a hladinou IL-6, kolonizací *Burkholderia cepacia* a poklesem BMI. V této studii byly močové markery osteoklastické aktivity závislé na hladině IL-6 [49]. U pacientů po transplantaci plic s dobrým průběhem po výkonu dochází ke zvýšení kostní denzity, navzdory imunosupresi [18]. Gordon et al. [50] popisují inverzní závislost BMD na koncentraci interleukinu 1 β , i když u této skupiny dospělých pacientů byly, mimo jiné, hladiny prozánětlivých cytokinů nižší než norma. **Plicní funkce**, zejména FEV₁, bývají také jedním z prediktorů BMD [51].

U řady pacientů s CF je **opožděná puberta** [52] a byl zaznamenán **hypogonadismus** jak u mužů [53], tak u žen. U žen s CF se vyskytuje ve vyšší míře amenorrhea [54] a anovulační cykly i při celkově dobrém klinickém stavu [55]. Uvažuje se i o hypothalamické dysfunkci v důsledku chronického onemocnění (nezvýšené hodnoty gonadotropinů – [56]), podílet se může i léčba kortikoidy [57]. Byly zjištěny nižší hodnoty testosteronu u mužů s CF, nízké množství tělesného tuku se může podílet na snížené konverzi testosteronu na estradiol [56]. U postpubertálních a dospělých pacientů s CF byly zjištěny nízké hladiny DHEA (dehydroepiandrosteron) a také nízké hladiny **IGF-1** [50]. IGF-1 byl ve zmíněné studii identifikován po vyloučení antropometrických parametrů jako statisticky signifikantní nezávislý prediktor BMD (vyšetření DXA). Hladina DHEAS (dehydroepiandrosteronsulfát) byla nezávislým prediktorem BMA (bone mineral area) u kyčle a celotělového vyšetření.

V pokročilém stadiu přistupuje k rizikovým faktorům i **transplantace plic** s imunosupresivní terapií vysokými dávkami **kortikoidů**. Užití systémových kortikoidů je rizikovým faktorem nízké denzity kostního minerálu u pacientů s CF [57]. Obecně po transplantaci dochází ke snížení BMD během prvních 6–12 měsíců a ke zvýšení frekvence fraktur u pacientů s transplantovanými plícemi, na čemž se může podílet snížená BMD již před transplantací [58], vysoký obrat kostního materiálu a vyšší fyzická aktivita [59].

Kostní histomorfometrie u cystické fibrózy

Histomorfometrické studie, v souladu s biochemickými studiemi, hovoří o snížené kostní formaci. Novější histomorfometrickou studii biopsií z lopaty kosti kyčelní u dospělých pacientů s CF s nízkou kostní denzitou provedli Elkin et al. I když zde byl patrný deficit mineralizace, osteomalacie byla nalezena pouze u 1 pacien-

ta. U ostatních našli malý objem spongiózy s malým povrchem a trendem ke snížené konektivitě. Množství kosti vytvořené jednou remodelační jednotkou bylo o 50 % nižší, menší byly mineralizační perimetr i apozice minerálu. Malý povrch a hloubka resorpční kavity, avšak významně rozšířený povrch erodované plochy svědčí o celkovém poklesu kostního obratu, zejména ve fázi kostní formace [60]. U transplantovaných i netransplantovaných pacientů s CF, kteří zemřeli, našli Haworth et al. nižší počet osteoblastů, jež vykazovaly nižší aktivitu, a vyšší počet osteoklastů [61]. Posunutá rovnováha rozšiřovala kostní resorpční plochu. Známky osteomalacie nebyly patrné, všichni pacienti vykazovali těžkou osteopenií trabekulární i kortikální kosti. Autoři zjistili též tendenci k ještě nižší kortikální a trabekulární mase po transplantaci, pacienti však byli léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů k prevenci rejekce. Ani tato studie neprokázala jednoznačně osteomalacii jako důsledek deficiencie vitamínu D.

Výše uvedený komplex negativních faktorů může vést ke snížení denzity kostního minerálu u pacientů s CF, které je převážně **sekundárního původu** [1, str. 389–392; 62, str. 224–225]. Vhodnými preventivními opatřeními lze minimalizovat jejich vliv a docílit normální stavby kostry.

Důsledky kostního postižení u cystické fibrózy

Osteoporóza může mít závažné **následky** ovlivňující zdravotní stav pacienta a snižující kvalitu jeho života. Vede ke zvýšené frekvenci **zlomenin**, způsobených nepřiměřeným mechanismem. Ve studii autorů Aris et al. byla zjištěna 2x vyšší frekvence zlomenin u žen s CF mezi 16–34 roky věku a u mužů mezi 25–45 roky [63]. Zlomeniny žeber a kompresivní fraktury obratlů byly zaznamenány s 10–100x vyšší četností než u zdravých jedinců téhož věku. Rossini et al. identifikovali ve skupině 191 dospělých CF pacientů vertebální deformity u 27 % pacientů [64], Elkin et al. u 17 % ze 107 CF pacientů [20]. Zlomeniny obratlových těl vedou ke kyfóze, která dále **zhoršuje plicní funkce** [63]. Kyfóza byla zjištěna více u žen s CF než u mužů. Způsobuje mimo chronických bolestí omezení plicních objemů, inhibuje efektivní kašel a odstraňování sputa a ve svém důsledku vede ke zhoršení průběhu CF. Osteoporóza může být u CF pacienta **kontraindikací transplantace plic**, vzhledem k dalšímu možnému zhoršení denzity kostního minerálu s vysokou incidencí zlomenin po transplantaci.

Kostní denzitometrie u cystické fibrózy

Zlatým standardem pro měření denzity kostního minerálu zůstává **DXA (dual-energy X-ray absorptiometry)**, u dětí celotělová nebo lumbální páteře v anterioposteriorní projekci, u dospělých také oblasti krčku femuru. DXA jako metoda volby je doporučována i v recentních mezinárodních konsenzích [18,65]. ECFS konsenzus [65] doporučuje měření na více místech těla, protože výsledky nemusí být konkordantní. Existují i studie, které využívají další denzitometrické techniky – ultrasonometrie [66], kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) [24,30]. Ultrasonodenzitometrické parametry jsou ovlivněny nejen denzitou kostního minerálu, ale také elasticitou a mikrostrukturou kosti. Metoda není vhodná k diagnostice či monitorování léčby, ale může být využita ke screeningu [66]. QCT je velmi přesná metoda, která dokáže zjistit skutečnou volumetrickou denzitu kostního minerálu, avšak nese s sebou vysokou radiační zátěž. Další denzitometrické metody jsou spíše experimentální a málo rozšířené. Slibnou metodou je periferní kvantitativní výpočetní tomografie (pQCT), která umožňuje vyhodnocení vztahu mezi svařem a kostí [45]. Radiační zátěž je přitom minimální. V naší republice však není dosud k dispozici a není ani standardní denzitometrickou metodou.

Definice osteoporózy dle WHO: Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu charakterizované nízkým množstvím kostní hmoty a změnami mikroarchitektury kostní tkáně, s následným zvýšením kostní fragility a náchylností ke zlomeninám.

Osteoporóza je pojmem odlišným od **osteomalácie**, která se vyznačuje defektem mineralizace již vytvořeného osteoidu. Pouze denzitometricky oba stavy nelze odlišit. Osteomalácie postihuje skelet po ukončení růstu a uzavření růstových plotének, tedy až u dospělého. Oproti tomu **křivice** postihuje rostoucí skelet, projevuje se tedy i postižením růstové ploténky.

WHO klasifikace vychází z DXA vyšetření:

- normální kostní denzita – BMD nebo BMC T skóre > -1 SD,
- osteopenie (nízká kostní hmota) – BMD nebo BMC T skóre $-2,5$ až -1 SD,
- osteoporóza – BMD nebo BMC T skóre $< -2,5$ SD,
- závažná osteoporóza – patologické fraktury a hodnota BMD nebo BMC T skóre $< -2,5$ SD.

T skóre je násobek směrodatných odchylek, o které se liší u pacienta naměřená hodnota od průměru referenční populace mladých dospělých. Tato definice však byla vytvořena pro hodnocení kostní denzity postmenopauzálních žen, nelze ji automaticky aplikovat i na jiné skupiny pacientů.

U dětí se doporučuje používat **Z skóre**, kdy se srovnává pacient s průměrem pro stejnou věkovou skupinu a pohlaví. Opět jde o násobek směrodatných odchylek, o který se liší od průměru. Je vhodné uvádět citovanou databázi. Normální hodnoty Z skóre, které vycházejí z Gaussovy křivky, se pohybují v rozmezí -2 až $+2$, i když hodnoty mezi -2 a -1 již by dle stavu pacienta mohly vzbudit pozornost. Zejména u dětí je také velmi důležitý trend, zda kostní hmoty dostatečně přibývá [62, str. 118]. **V dětském věku se nepoužívá pojmů osteopenie a osteoporóza. Nelze aplikovat WHO denzitometrickou klasifikaci.** International Society for Clinical Denzitometry (ISCD) doporučuje u dětí pojmy „below expected range for age (nižší než očekávaná vzhledem k věku)“ při Z skóre $-2,0$ a méně a „within the expected range for age (v rozmezí hodnot očekávaných vzhledem k věku)“ při Z skóre nad $-2,0$ [67].

Při vyhodnocení DXA kostního scanu vzniká problém volumetrického efektu. Užití referenčních dat stejné věkové skupiny a pohlaví není ideální u pacientů, kteří jsou drobnější než průměrný člověk stejného věku a pohlaví a vykazují známky opožděného dozrávání skeletu. To bývá u pacientů s CF. V této souvislosti je opět možno zmínit teorii „mechanostatu“ a hospodárné využití kostní hmoty v organismu tak, aby odpovídala přesně nárokům daného konkrétního organismu. Drobný člověk nepotřebuje stejně mohutnou kostru jako mohutný člověk. Plošná denzita je závislá nejen na skutečné volumetrické denzitě kostního minerálu, ale i na velikosti kosti. Byly navrženy různé postupy k vyrovnání tohoto volumetrického efektu. Mezinárodní konsenzus [18] doporučuje korekci dle kostního věku nebo využití bone mineral apparent density, tedy matematický převod plošné na volumetrickou denzitu kostního minerálu. Tento postup je však zatížen chybou. V současné době standardní korekce BMD vůči dalšímu parametru u dětí není stanovena. Pro běžnou praxi se připouští korekce hodnot vůči výšce postavy, tj. „height to age“. Vzhledem k často nízkému BMI pacientů s CF a úzkému vztahu mezi svailem a kostí by byla vhodná i korekce k hmotnosti pacienta.

BMD je nejdůležitějším predikčním faktorem pro riziko vzniku zlomeniny, nicméně ne jediným. Je možno stanovit **relativní riziko fraktury** (RR), zpravidla na změnu o 1 SD kostní minerální denzity. Vzestup pravděpodobnosti vzniku zlomeniny s klesající kostní minerální denzitou není lineární, ale exponenciální. Hodnoty relativního rizika nejsou ale u dětí vůbec k dispozici.

Dosud bylo uveřejněno více než 60 studií na téma denzity kostního minerálu u CF, s mnohdy velmi rozdílnými závěry. Řada studií hovoří o nízké kostní denzitě u CF již v dětském věku s výrazným poklesem denzity kostního minerálu v dospělosti [13,15,53,63,68,69]. Některé práce se zabývají pouze adolescentními [53] nebo dospělými pacienty [14,70]. Prevalence BMD Z skóre menšího než -1 dosahuje až 85 % ve studovaných souborech pacientů [63]. Existují i studie, které našly normální denzitu kostního mi-

nerálu u pacientů s CF [71,72]. Výrazný postupný úbytek kostního minerálu našel např. Haworth [70]. Gronowitz et al. našli sníženou denzitu kostního minerálu, ale normální přibývání kostní hmoty [73]. Mezinárodní konsenzus [18] hodnotí jako kritické období pro nízkou denzitu kostního minerálu u pacientů s CF v dospělosti **nedostatečný přírůstek kostního minerálu v období puberty**.

V době psaní této práce bylo nalezeno pomocí PubMed **63 studií**. Z nich se 14 zabývalo pouze dětskými pacienty (do 18 až 19 roků věku), 23 pouze dospělými, 25 dětmi i dospělými, u 1 studie se nepodařilo zjistit věk pacientů. Nejrozsáhlejší studie čítala 191 pacientů s CF [64], nejmenší pouze 11 [46]. Některé studie zjistily vysloveně snížené přibývání kostní hmoty [21,78,79,80], rychlý pokles v dospělosti [74], jiné normální přibývání kostní hmoty [např. 81]. 6 studií zjistilo u dětí normální denzitu kostního minerálu, ale sníženou po 9. [14] či 10. roce věku [12], u adolescentů [16] či v dospělém věku [13,50,74]. Celkem 48 studií hovořilo o obecně nízké BMD u pacientů s CF [např. 30,50,73,74], 8 o normální denzitě kostního minerálu [např. 71,72,75,76,77]. (Pozn. Ze zbylých 8 nezařazených prací se 2 zabývají rozdíly kostní denzity mezi různými věkovými skupinami pacientů s CF [13,15]. 2 práce se zabývají přírůstky kostního minerálu [24,70]. Studie autorů Conway et al. [34] zjistila normální denzitu kostního minerálu při celotělovém vyšetření, ale sníženou kostní denzitu lumbálních obratlů. Další studie se zaměřila na pozitivní efekt bisfosfonátů [80]. Alex et al. [33] neprokázali nižší BMD u pacientů s CF a s jaterním onemocněním.)

Otázkou ovšem je, zda zjištěné nízké hodnoty denzity kostního minerálu v některých studiích nejsou jen chybně interpretovaným fyziologickým stavem, který odráží snížené nároky kladené na kosti v důsledku malé postavy, nízké hmotnosti a nízké svalové hmoty pacienta. V některých studiích však nízká denzita kostního minerálu perzistovala i po korekci ke kostnímu věku a rozměrům těla.

Prevence a léčba kostní nemoci u cystické fibrózy

Protože se jedná pravděpodobně z větší části o sekundární nedostatek kostního minerálu, doporučuje se v prevenci a léčbě kostního postižení **minimalizovat negativní vlivy** – zajistit dostatečný **energetický příjem, příjem bílkovin, kalcia, vitamínů D, C, A, E, K, substituovat pankreatickou nedostatečnost, léčit záněty, podporovat tělesnou aktivitu, minimalizovat podávání systémových kortikoidů**.

Z teorie „mechanostatu“ [43,44] vyplývá, že neefektivnějšími pohybovými aktivitami pro novotvorbu kostní hmoty jsou sporty s rychle se střídajícím vysokým mechanickým zatížením, např. běh, basketbal, tenis, naopak méně efektivní je např. plavání, protože ve vodě je částečně potlačen účinek gravitace. Je samozřejmě nezbytné přizpůsobit pohybovou aktivitu individuálním možnostem pacienta.

Medikamentózní léčba

Hormonální léčba

Růstový hormon – kúra růstovým hormonem u prepubertálních i pubertálních dětí s CF s nízkou růstovou rychlostí a nízkými hladinami IGF-1 vedla ke zvýšení růstové rychlosti, hmotnostnímu přírůstku, přírůstku lean body mass a vyššímu přírůstku kostního minerálu [82]. **Cystická fibróza sama o sobě není indikací k podání růstového hormonu.**

Experimentálně byla u adolescentů a mužů s CF (14–18 roků) s nízkým vzrůstem a opožděnou pubertou aplikována substituční léčba **testosteronem**, která vedla k pokroku v sexuální maturaci a urychlení růstu a trendu směrem k normalizaci hladin testosteronu [53]. Pokusy se **substitucí estrogeny** a jejím vlivem na denzitu kostního minerálu u žen s CF dosud nebyly podniknuty. **Anabolické steroidy** jsou u dětí kontraindikovány. U dospělých pacientů s CF bylo zjištěno zlepšení výživového stavu a vzestup lean body

mass s následným vzestupem BMD a zlepšením plicních funkcí po kůře megestrolu acetátu [83]. Na druhou stranu byly publikovány i nežádoucí účinky – adrenální nedostatečnost a testikulární selhání po terapii megestrolu acetátem u pacienta s CF [84]. Rekombinantní lidský parathormon (teriparatide) by mohl být v budoucnu slibnou terapeutickou možností. Nebude však jej možné použít u dětí, protože podle dostupných údajů u jedinců s otevřenými epifyzárními štěrbinami zvyšuje riziko výskytu osteosarkomu [85].

Antiresorptivní léky

Bisfosfonáty – u dětských pacientů s CF dosud nejsou zkušenosti s těmito léky. Experimentální studie na toto téma byly uveřejněny pouze sporadicky [86]. U dospělých pacientů s CF s T skóre < -1 dle DXA byl užít alendronát v placebem kontrolované studii, trávající 1 rok [87]. Při substituci Ca a vitamínu D u obou skupin došlo při léčbě alendronátem ke vzestupu kostní denzity v oblasti lumbálních obratlů a proximálního femuru a ke snížení exkrece NTx. V placebové skupině naopak kostní denzita poklesla. Pamidronát v intravenózním podání u dospělých pacientů vedl k signifikantnímu vzestupu BMD v oblasti lumbální páteře a kyčle, ale k poklesu BMD v oblasti distálního předloktí. Se slibnými pozitivními účinky na kostní denzitu byl použit u dospělých pacientů s CF i alendronát podávaný perorálně [80]. Z dalších typů je u CF doporučován také zoledronát nebo risedronát [18].

Mezinárodní doporučení pro prevenci a léčbu kostního poškození u cystické fibrózy

V březnu 2005 bylo publikováno doporučení „Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis“ jako výsledek mezinárodního konsenzu ohledně prevence a léčby onemocnění kostí u pacientů s CF [18]. V textu je užitá přímo formulace „bone disease“. Opět je konstatována snížená denzita kostního minerálu po pubertě a u dospělých pacientů s CF, v závislosti na celkovém stavu. Jako zlomový bod u pacientů s CF v dospělosti je hodnocen **nedostatečný přírůstek kostního minerálu v období puberty**. Je konstatováno, že je nutné brát při hodnocení kostní denzity u CF v úvahu malé rozměry kostí a opožděné dozrávání skeletu, s možnými korekcemi ke kostnímu věku nebo rozměrům kostí s užitím zdánlivé kostní denzity (bone mineral apparent density – tedy převod plošné kostní denzity matematicky na odhadovanou volumetrickou), s chybou, která takovýmto převodem vzniká. Doporučení vyzdvihuje vedle dalších faktorů, zmíněných výše (pankreatická insuficience, nízká tělesná aktivita, diabetes, zánět a chronické infekce, užití glukokortikoidů, transplantace a imunosupresivní léčba po transplantaci), také význam **deficitu vitamínů D a K** u pacientů s CF.

V dokumentu se doporučuje screening všech dospělých a dětí starších 8 let, pokud mají < 90 % ideální tělesné hmotnosti, FEV₁ < 50 % náležité hodnoty, celkově podávané glukokortikoidy ≥ 5 mg/den po dobu delší než 90 dní v roce, opožděnou pubertu nebo předělali zlomeniny. Preventivní a terapeutická opatření jsou rozdělena podle výsledků vyšetření denzity kostního minerálu a jsou rozčleněna do 3 stupňů, na každém vyšším stupni se vždy přidává další skupina opatření.

- 1) Při počátečním DXA **T/Z skóre ≥ -1,0** následuje **nutriční intervence** – suplementace vitamínu D, kalcia 1 300–1 500 mg (32–37 mmol)/den, vitamínu K 0,3–0,5 mg (1,7–2,9 nmol)/den, zvýšení cílové BMI > 25. percentil, zintenzivnění fyzické aktivity. Na tomto stupni je doporučeno opakovat DXA á 5 let.
- 2) Pokud se **T/Z skóre nachází v rozmezí -2,0 až -1,0**, je doporučováno **zintenzivnění léčby postižení dýchacího traktu a endokrinologická intervence** – agresivní léčba plicní infekce, minimalizace podávání steroidů, léčba diabetu, opožděné puberty, hypogonadismu, endokrinologické konzilium. Při osteoporotických frakturách, před očekávanou transplantací nebo pokud je ztráta BMD > 3–5 %/rok, je doporučeno podání bisfosfonátů.

V této skupině je vhodné opakování DXA á 2–4 roky.

- 3) Při **T/Z skóre ≤ -2,0** je doporučeno zvážit podání **bisfosfonátů** (perorálně alendronát 70 mg/týden nebo 10 mg denně, perorálně risedronát 35 mg/týden nebo 5 mg denně, i.v. pamidronát 30 mg á 3 měsíce, i.v. zoledronát 4–5 mg á 1 rok) a opakování DXA á 1 rok.

Co se týče **suplementace vitamínem D**, dávky 800 IU denně či až 50 000 IU ergokalciferolu 1x či 2x týdně nemusí být dostatečné [39,88]. Mezinárodní konsenzus [18] doporučuje podávání nejmenší 400 IU ergokalciferolu denně u kojenců a nejméně 800 IU u pacientů nad 1 rok věku. Dávky až 12 000 IU dětí < 5let věku a až 50 000 IU u pacientů > 5 let věku 1x–2x týdně mohou být nezbytné k dosažení cílové sérové koncentrace 25-(OH)-D 75–150 nmol/L (= 30–60 ng/ml). Pravděpodobně každé z dostupných analog (ergokalciferol, cholekalciferol, kalcifediol nebo kalcitriol) může při vhodném dávkování zlepšit sérovou hladinu vitamínu D, měřítka homeostázy kalcia a výsledně pomoci zvýšit BMD. Ergokalciferol je podporován pro nízké náklady a relativní bezpečnost. Pokud je agresivní suplementace ergokalciferolem neefektivní, mělo by být zváženo podání polárnějších analog vitamínu D nebo fototerapie. (Pozn. V pediatrii je v současné době upřednostňován cholekalciferol pro vyšší účinnost. Nicméně v České republice, snad z tradičních důvodů, se zdravým dětem často ergokalciferol v rámci profylaxe dosud podává.) Substituce **testosteronu** u dospělých mužů s CF, resp. estrogenů u CF žen musí být individuálně zvážena, může přinést benefit. Jako efektivní jsou hodnoceny **bisfosfonáty** u pacientů po transplantaci, se zmínkou o možných nežádoucích účincích, zejména bolesti kostí po intravenózním podání pamidronátu. Jako slibný je hodnocen **růstový hormon** u dětí s CF, nicméně **CF není v současné době indikací** k podání růstového hormonu.

Také nejnovější **standard ECFS** péče o pacienty s CF [65] se zabývá kostním postižením u této choroby, je zdůrazňován deficit trabekulární kosti. Standard ECFS doporučuje započít se screeningovým vyšetřením DXA již v 6 letech věku, s následnými kontrolami á 2–3 roky. Častější kontroly jsou doporučovány při zjištěné nízké denzitě, u pacientů s FEV₁ < 50 %, s rodinnou anamnézou osteoporózy a na vysokých dávkách kortikosteroidů. Z léčebně – preventivních strategií je doporučena suplementace vitamínů D a K, zvýšený příjem mléčných výrobků, zvýšená tělesná aktivita, suplementace pohlavních hormonů v případech deficiencie. Je doporučeno každoroční vyšetření hladiny vitamínu D. Pokud méně agresivní opatření nemají efekt, s léčbou (bisfosfonáty a další specifické léky) se nemá otálet zejména u pacientů před transplantací.

Závěr

Na změnách denzity kostního minerálu u pacientů s CF se uplatňuje více faktorů. Specifickým rizikovým obdobím z tohoto hlediska je puberta a adolescence. Při hodnocení denzity kostního minerálu u CF pacienta je třeba přihlídnout k maturaci a tělesným parametrům, zejména výšce a hmotnosti. Frekvence nálezu snížené denzity kostního minerálu u cystické fibrózy může být v některých případech nadhodnocena. Preventivní opatření jsou nezbytná již v prepubertálním věku. U CF je důležité včasné odhalení kostního onemocnění, protože v dospělosti je možno dosáhnout již jen malého zlepšení.

Seznam zkratk:

25-(OH)-D	25-hydroxyvitamin D
1,25-(OH) ₂ -D - 1,25	dihydroxyvitamin D
BMA	bone mineral area (plocha kostního minerálu)
BMD	bone mineral density (denzita kostního minerálu)

BMC	bone mineral content (obsah kostního minerálu)
CF	cystic fibrosis (cystická fibróza)
CFRDM	cystic fibrosis related diabetes mellitus (diabetes mellitus na podkladě cystické fibrózy)
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (regulátor transmembránové vodivosti iontů)
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry (dvouenergiová absorpciometrie)
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
FEV ₁	one-second forced expiratory volume (jednosekundový usilovný výdech)
NTx	N-terminal telopeptide kolagenu I. typu (N-terminální telopeptid)
pQCT	peripheral quantitative computed tomography (periferní kvantitativní výpočetní tomografie)
QCT	quantitative computed tomography (kvantitativní výpočetní tomografie)

Literatura:

- Vávrová V et al. Cystická fibróza. Praha: GRADA Publishing, 2006.
- Quinton PM. Chlorid impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983;301:421–422.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073–1080.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsky N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066–1073.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059–65.
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67:117–33.
- Thiagarajah JR, Verkman AS. CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:594–9.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589–95.
- <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> – navštíveno 7. 7. 2006.
- Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, Tullis E, Durie P. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;52:1159–1164.
- Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979;94:38–42.
- Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am J Dis Child* 1979;133:632–5.
- Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, Lewindon PJ, Powell E, Wainwright CE, Bell SC. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 2004;59:149–55.
- Fok J, Brown NE, Zuberbuhler P, Tabak J, Tom M. Low bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Can J Diet Pract Res* 2002;63:192–7.
- Greer RM, Buntain HM, Potter JM, Wainwright CE, Wong JC, O'Rourke PK, Francis PW, Bell SC, Batch JA. Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. *Osteoporos Int* 2003;14:404–11.
- Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, Holics K, Toth M, Arato A, Tulassay T, Tulassay Z, Szathmari M. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:401–6.
- Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, Brown SA, Renner JB, Chalmerskulrat W, Lester GE. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int* 2002;13:151–7.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Consensus Conference Report: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888–96.
- Baroncelli GI, De Luca F, Magazzu G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C, Berteloni S, Saggese G. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr Res* 1997;41:397–403.
- Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, Compston JE, Hodson ME. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2001;12:366–372.
- Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL Niven R, Economidou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:961–967.
- Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004;35:771–6.
- Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, Booth SL, Leonard A, Rosenstein BJ. Calcium kinetics are altered in clinically stable girls with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3385–91.
- Schulze KJ, Cutchins C, Rosenstein BJ, Germain-Lee EL, O'Brien KO. Calcium acquisition rates do not support age-appropriate gains in total body bone mineral content in prepuberty and late puberty in girls with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006;17:731–40.
- Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul MC, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone* 2004;35:595–603.
- King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005;25:54–61.
- Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur Respir J* 2005;25:9–11.
- Vanček H, Brátová M, Pozler O, Kohout P. Intestinal Permeability in Cystic Fibrosis Patients. Book of Abstracts, 22. European CF Conference, Berlin 1998; PS2–20:85.
- Castellani C, Malerba G, Sangalli A, Delmarco A, Petrelli E, Rossini M, Assael BM, Mottes M. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: Association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J Cyst Fibros*. Publikace na internetu před tiskem, 16. 5. 2006.
- Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI, Dufer D, Carlson ME, Wang CI. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;113:295–300.
- Marin VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbaum O, Herrera O, Diaz E. Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Nutrition* 2004;20:181–6.
- Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001;69:321–6.
- Alex G, Catto-Smith AG, Ditchfield M, Roseby R, Robinson PJ, Cameron FJ, Oliver MR. Is significant cystic fibrosis-related liver disease a risk factor in the development of bone mineralization abnormalities? *Pediatr Pulmonol* 2006;41:338–44.
- Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, Harvey JM, Shearer MJ. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325–31.
- Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, Tullis E, Pencharz PB. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:378–82.
- Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgoulis H, Douros K, Priftis KN, Gourgoutis D, Matsinos YG, Doudounakis S. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006;165:540–5.
- Chavasse RJ, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:119–22.
- Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:212–7.
- Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Lechtzin N. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in adults with CF and effect of high dose ergocalciferol supplementation. *Ped Pulmonol* 2003;25:S350.
- Back EI, Frindt C, Nohr D, Frank J, Ziebach R, Stern M, Ranke M, Biesalski HK. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? *Am J Clin Nutr* 2004;80:374–84.
- Madarasi A, Lugassy A, Greiner E, Holics K, Biro L, Mozsary E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 2000;44:207–11.
- Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper, DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr* 2001;20(2 Suppl):157–65.
- Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec* 2003;275A(2):1081–101.
- Frost HM, Schonau E. The „muscle-bone unit“ in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:571–90.
- Neu CM, Rauch F, Manz F, Schoenau E. Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2001;12:538–47.
- Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Nixon LS, Stone MD, Shale DJ. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2003;124:2220–8.
- Sheaf EF, Haworth CS, Gunn E, Bilton D, Scott MA, Compston JE. Osteoclastogenesis during Infective Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:306–11.
- Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Denene Blackwood A, Lark RK, Hensler MB, Neuringer IP, Lester GE. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1674–1678.

49. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, Adams JE. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:613–7.
50. Gordon CM, Binello E, Leboff MS, Wohl ME, Rosen CJ, Colin AA. Relationship between insulin-like growth factor I, dehydroepiandrosterone sulfate and proresorptive cytokines and bone density in cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006;17:783–790.
51. Bianchi ML, Romano G, Saraifogher S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:388–96.
52. Moshang T, Holsclaw DS Jr. Menarchal determinants in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1980;134:1139–42.
53. Landon C, Rosenfeld RG. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. *Am J Dis Child* 1984;138:388–91.
54. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, Adams J, Jacobs HS. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:187–95.
55. Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, Hjelte L, Gottlieb C. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Hum Reprod* 1998;13:2092–7.
56. Leifke E, Friemert M, Heilmann M, Puvogel N, Smaczny C, von zur Muhlen A, Brabant G. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2003;148:551–7.
57. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000;55:798–804.
58. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Jorgensen B, McGregor C, Schulman L. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262–9.
59. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Donovan D, McGregor C, Schulman LL. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation* 1999;68:220–7.
60. Elkin SL, Vodi S, Bord S, Garrahan NJ, Hodson ME, Compston JE. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1470–4.
61. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, Freemont TJ. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *CHEST* 2000;118:434–439.
62. Bayer M, Kutilek Š, Feber J, Gut J. Metabolická onemocnění skeletu u dětí. Praha: GRADA Publishing, 2002.
63. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998;128:186–193.
64. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004;35:771–6.
65. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7–26.
66. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:531–6.
67. http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD_OP2005.pdf – navštíveno 7. 7. 2006.
68. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994;96:27–34.
69. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:103–111.
70. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, Mawer EB, Adams JE, Webb AK. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002;57:719–23.
71. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:363–368.
72. Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:516–20.
73. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688–93.
74. Giron RM, Sanchez Molini P, Garcia Vellido A, Quintana ML, Rodriguez Salvanes F, Jimenez I, Mancha A, Cisneros C, Ancochea J. Efectividad en la aplicación de tres protocolos de prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con fibrosis quística. [Protocol for prevention and treatment of osteoporosis in patients with cystic fibrosis] *Med Clin (Barc)* 2005;125:325–8.
75. Buntain HM, Greer RM, Wong JC, Schluter PJ, Batch J, Lewindon P, Bell SC, Wainwright CE. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;41:317–22.
76. Haslam RH, Borovnicar DJ, Stroud DB, Strauss BJ, Bines JE. Correlates of prepubertal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85:166–71.
77. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000;136:648–52.
78. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:327–35.
79. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JC, Batch J, Lewindon P, Wainwright CE. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;6:146–54.
80. Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG, Smith D, Wen YC, Gibney J, Dodd JD, O'Shea D. Oral bisphosphonates improve Bone Mineral Density in adults with cystic fibrosis. *Ir Med J* 2005;98:270–3.
81. Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004;114:435–42.
82. Hardin DS, Rice J, Ahn C, Ferkol T, Howenstone M, Spears S, Prestidge C, Seilheimer DK, Shepherd R. Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr* 2005;146:324–8.
83. Eubanks V, Koppersmith N, Wooldridge N, Clancy JP, Lyrene R, Arani RB, Lee J, Moldawer L, Atchison J, Sorscher EJ, Makris CM. Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;140:439–44.
84. McKone EF, Tonelli MR, Aitken ML. Adrenal insufficiency and testicular failure secondary to megestrol acetate therapy in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:381–3.
85. Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:49–58.
86. Ringier B, Lebourier B, Leblanc M, Troussier F, Duveau E, Audran M, Ginies JL. [Effect of oral bisphosphonates in patients with cystic fibrosis and low bone mineral density] *Arch Pediatr* 2004;11:1445–9. – Anglický abstrakt článku ve francouzštině.
87. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, Hecker TM, Renner JB, Guillen U, Brown SA, Neuringer IP, Chalmerskulrat W, Ontjes DA. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:77–82.
88. Hanly JG, McKenna MJ, Quigley C, Freaney R, Muldowney FP, FitzGerald MX. Hypovitaminosis D and response to supplementation in older patients with cystic fibrosis. *Q J Med* 1985;56:377–85.