

Ze světové literatury

Bone. 2008; 43(4):653–662.

Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling.

McDonald MM, Dulai S, Godfrey C, Amanat N, Sztzynda T, Little DG.

Panuje souhlas v názoru, že klíčovou roli v procesu hojení fraktury hrají osteoklasty. Bisfosfonáty jsou běžně užívány k léčbě osteoporózy a snižují incidenci zlomenin. Ovšem i u léčených se fraktury vyskytují. Existuje předpoklad, že bisfosfonáty mají negativní vliv na hojení fraktur. Autoři zkoušeli vliv různých dávek kyseliny zoledronové na časnou fázi hojení zlomeniny a na modelaci svalku. Týden po operaci uzavřené fraktury u pokusných kryš dostávala zvířata solný roztok, nárazovou dávku 0,1 mg/kg zoledronátu nebo pět týdenních dávek po 0,02 mg/kg zoledronátu. Hojení bylo studováno za 1, 2, 4 a 6 týdnů po fraktuře; proces remodelace svalku za 12 a 26 týdnů. Výsledky: kyselina zoledronová nepoškozovala míru hojení. U všech zlomenin došlo ke spojení kostí do šesti týdnů bez pozorovatelného rozdílu na chrupavčitém svalku. Léčená zvířata měla po šesti a 26 týdnech vyšší obsah minerálů ve svalku, jeho objem i pevnost. Remodelace svalku začínala u skupiny léčené bolusem zoledronátu 4 týdny po fraktuře, u skupiny na týdenním podávání zoledronátu byla remodelace svalku o dva týdny opožděna. Ve 12 a 26 týdnů po zlomenině měla skupina s bolusem obsah remodelovaného neokortexu ve svalku srovnatelný s placebovou skupinou, zatímco zvířata léčená týdně vykazovala opoždění remodelace.

Závěry: Inhibice osteoklastů zoledronátem u zdravých kryš nezpožďuje hojení fraktury. Léčba nárazovou dávkou zvyšuje velikost svalku a jeho pevnost po šesti týdnech, dlouhodobé hojení neovlivňuje, ačkoli je poněkud pomalejší než u kontrol. Prolongovaná terapie bisfosfonáty během hojení zlomeniny nezpožďuje enchondrální osifikaci, ale může významně ovlivnit pozdní remodelaci, probíhající po vysazení preparátu.

J Bone Miner Res. 2008; 23(9):1477–1485.

Sodium and Bone Health: The Impact of Moderately High and Low Salt Intakes on Calcium Metabolism in Postmenopausal Women.

Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, Majsak-Newman G, Berry DJ, Hoogewerff JA, Foxall RJ, Jakobsen J, Cashman KD, Flynn A, Fairweather-Tait SJ.

O zvýšeném příjmu soli je známo, že vede ke vzestupu kalcie a představuje rizikový faktor pro rozvoj osteoporózy. Změny příjmu soli ve vztahu k metabolismu kalcia však nebyly zcela prostudovány u postmenopauzálních žen. Autoři sledovali následky pětileté definované změny příjmu soli (3,9 g a 11,2 g denně) a kalcia (518 mg a 1 284 mg denně) u jedenácti žen. Absorpce a exkrece vápníku byla měřena pomocí značení izotopy, současně se hodnotily laboratorní ukazatele kostního obrátu v krvi a moči. Zvýšený příjem soli (11,2 g) vedl k významnému vzestupu exkrece kalcia do moči ($p = 0,0008$) a ovlivnil kostní kalciovou bi-

lanci v případě diety na vápník bohaté ($p = 0,024$). Schopnost absorpce kalcia stoupala po období nízkého příjmu vápníku ($p < 0,05$), ale změna solné nálože ji neovlivnila. Sůl v jídelníčku tedy významně ovlivňuje kalciovou bilanci negativním směrem, pokud se podává při dietě bohaté na vápník. Při nedostatku kalcia v dietě je kalciová bilance negativní bez ohledu na příjem soli.

Bone. 2008 42(6):1154–1163.

Onion decreases the ovariectomy-induced osteopenia in young adult rats.

Huang TH, Mühlbauer RC, Tang CH, Chen HI, Chang GL, Huang YW, Lai YT, Lin HS, Yang WT, Yang RS.

Strava bohatá na ovoce a zeleninu je ze zkušenosti spojena s dobrým stavem skeletu. Zejména se v této spojitosti uvažuje o cibuli. V této studii bylo sledováno 64 kryších samic kmene Wistar ve věku 14 týdnů, u nichž byla provedena pravá nebo imitovaná ovariectomie. Autoři rozdělili zvířata do skupin: neovarektomované kontrolní krysy (CON); ovariectomovaná zvířata (OVX); krysy po ovariectomii léčené alendronátem (ALN) 1 mg/kg/den p.o. plus dietou s 3 %, 7 % nebo 14 % cibule; krysy po ovariectomii pouze s 3 %, 7 % a 14 % cibulovou dietou. Po šesti týdnech byla zvířata utracena. Alendronát a všechny diety s přídavkem cibule vedly k poklesu plazmatické koncentrace kalcia ($p < 0,05$). 14% cibulová dieta a ALN měly obdobně sníženou plazmatickou koncentraci osteokalcinu ($p < 0,05$), zřejmě down-regulací kostního obrátu. Histomorfometrická analýza ukázala, že ovariectomie vedla ke značné redukci kostních trámečků. Zvířata, léčená ALN a 14% cibulovou dietou měla o 80 % a 14 % vyšší poměr objemnosti/objem trámčů než OVX skupina ($p < 0,05$). Krysy živěné s příměsí cibule vykazovaly v závislosti na její dávce nižší ztrátu kostní hmoty způsobené ovariectomií. Navíc, ALN skupina a zvířata na 14% cibulové dietě měla významně větší počet trámčů, méně izolovaných trámečků a menší počet osteoklastů ($p < 0,05$). Nutno však podotknout, že účinek cibulové diety nebyl tak výrazný jako vliv alendronátu. U OVX skupiny také došlo k významnému zhoršení biomechanických vlastností kosti ($p < 0,05$). ALN skupina a krysy se 14% cibulovou dietou vykazovaly podobné vlastnosti tkáně femoru jako materiálu. U obou těchto skupin byl pokles pevnosti kosti v důsledku ovariectomie nižší než u neléčených ($p < 0,05$). Studie potvrdila, že dieta obohacená cibulí má protektivní účinek vůči úbytku kostní hmoty a zhoršení biomechanických vlastností kosti po ovariectomii.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 93(6):2166–2172.

Randomized Trial of Once-Weekly PTH(1–84) on Bone Mineral Density and Remodeling.

Black DM, Bouxsein ML, Palermo L, McGowan JA, Newitt D, Rosen E, Majumdar S, Rosen CJ; for the PTH Once-Weekly Research (POWER) group.

Denně podávaný parathormon (PTH) zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a snižuje riziko zlomenin. Nicméně, vysoká cena a compliance nemocných s tímto reži-

mem podávání omezuje jeho klinické využití. Autoři se proto rozhodli zjistit, zda méně častá aplikace PTH také pozitivně ovlivňuje kostní hmotu. Dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studie se zúčastnilo 50 postmenopauzálních žen ve věku 45–70 let s nálezem T skóre na krčku femoru mezi $-1,0$ a $-2,0$. Účastnice dostávaly denně subkutánní injekci PTH (1–84, 100 µg) nebo placebo po dobu jednoho měsíce a následně jednou týdně PTH nebo placebo po dobu 11 měsíců. Primárním výstupem bylo hodnocení změny plošné denzity (aBMD) kostního minerálu v oblasti bederní páteře. Sekundárně se sledovala objemová denzita kostního minerálu (vBMD) v oblasti páteře a kyčle stanovená pomocí QCT, trabekulární kostní mikroarchitektura distálního radiu s použitím MRI a biochemické ukazatele kostního obratu. Výsledky: V porovnání s placebovou skupinou se po dvanácti měsících u žen léčených PTH zvýšila aBMD v bederní páteři o 2,1 % ($p = 0,03$), vertebrální trabekulární vBMD o 3,8 % ($p = 0,08$). Ženy léčené PTH také měly vyšší objem trabekulární kostní hmoty na distálním radiu a lepší její mikrostrukturu ($p < 0,04$). Po jednoměsíční léčbě PTH v aktivní skupině významně stoupl P1NP ($p < 0,0001$) a tento rozdíl ve snížené míře přetrvával po celou dobu studie. Ukazatele kostní resorpce se u aktivně léčených žen nezměnily, v placebové skupině poněkud poklesly. Závěr: jednou týdně podávaný PTH po předchozí měsíční denní kúře u postmenopauzálních žen zvyšuje BMD bederní páteře, kvalitu trabekulární kosti na radiu a markery kostní formace. Výsledky naznačují, že i méně časté podávání PTH může být účinné. V dalších studiích je třeba upřesnit nejvhodnější frekvenci podávání PTH.

BMJ. 2008;336(7648):813–816.

Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. Sørensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chappurlat RD, Cummings SR, Baron JA.

Autoři chtěli stanovit vztah mezi léčbou bisfosfonáty a sínovou fibrilací a flutterem u žen s osteoporózou. Bylo užito dánských lékařských databází, zařazeno 13 586 nemocných se sínovou fibrilací a flutterem a 64 054 kontrolních žen, vždy s kompletní anamnézou.

Výsledky: Mezi současné uživatele bisfosfonátů patřilo 435 (3,2 %) nemocných a 1958 (2,9 %) jedinců z kontrolní skupiny. V obou skupinách dostávaly ženy stejně často etidronát nebo alendronát. Korigované relativní riziko současné terapie bisfosfonáty v porovnání s počty neléčených bylo 0,95 (95% CI 0,84–1,07). U nových uživatelů dosáhlo relativní riziko 0,75 (95% CI 0,49–1,16), velmi podobně jako u dlouhodobých uživatelů (relativní riziko 0,96; 95% CI 0,85–1,09). Výpočty relativního rizika byly zcela nezávislé na preskripci a umístění popisu atriální fibrilace a flutteru vůči vysazení léčby. Hospitalizovaní i ambulantní pacienti dosáhli podobných hodnot.

Závěr: Toho času není důkazu o tom, že terapie bisfosfonáty zvyšuje riziko sínové fibrilace a flutteru.

J Nutr Biochem. 2008;19(10):694–699.

Blueberry prevents bone loss in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis.

Devareddy L, Hooshmand S, Collins JK, Lucas EA, Chai SC, Arjmandi BH.

Cílem této práce bylo prozkoumat možný protektivní vliv borůvek na kostní hmotu ovariectomovaných krys. Třicet šestiměsíčních samic krys rodu Sprague-Dawley bylo podrobena pravé (Ovx) nebo imitované (Sham) ovariectomii a následně rozděleno do tří skupin: Sham, Oxv (kontrolní skupina), Oxv + dieta s borůvkami. Po 100 dnech terapie byla zvířata usmrčena a vyšetřeny jejich tkáně. Denzitometrické hodnocení zahrnovalo kostní minerální denzitu a obsah minerálu v celém těle, pravé tibii, pravém femuru a čtvrtém bederním obratli. Podle očekávání došlo u Oxv skupiny k poklesu denzity kostního minerálu na všech měřených místech přibližně o 6 %. Borůvky však dokázaly zabránit celotělovému poklesu denzity kostního minerálu a při porovnání se Sham a Oxv skupinou měly přechodný příznivý vliv na denzitu kostního minerálu tibie i femoru. Mohlo k tomu dojít potlačením ovariectomií indukovaného vzestupu kostního obratu, pro což by svědčily snížené hodnoty mRNA pro alkalickou fosfatázu, kolagen I. typu nebo tartarát rezistentní kyselou fosfatázu na hodnoty Sham skupiny. Také plazmatické koncentrace osteokalcinu u skupiny ovariectomovaných živých borůvkami byly ve srovnání s Oxv kontrolní skupinou sniženy, ačkoli nevýznamně. Závěrem lze říci, že borůvky mohou organismus ochránit před ztrátou kostní hmoty, což je patrné ze změn denzity kostního minerálu a laboratorních ukazatelů kostního metabolismu.

Eur J Nutr. 2008;47(2):87–91.

Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index.

Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R.

Na základě studií in vitro se předpokládalo, že kalcitriol podporuje u lidí vzestup hmotnosti. Nicméně výsledky klinických studií, zabývajících se vztahem mezi plazmatickou koncentrací kalcitriolu a BMI (body mass index), jsou sporné. Cílem práce bylo přehodnotit tuto závislost. Průřezové studie se zúčastnilo 2 187 osob, u nichž se zjišťoval BMI a plazmatická koncentrace kalcidiolu i kalcitriolu. Podle hodnoty BMI autoři vyšetřované osoby rozdělili do pěti skupin [< 25 , $25\text{--}29,9$, $30\text{--}34,9$, $35\text{--}39,9$ and $> 39,9$ kg/m²]. Ke statistické analýze použili mnohočetnou lineární regresi. V úvahu brali také věk a pohlaví.

Výsledky: Se stoupajícím BMI plazmatická koncentrace kalcidiolu i kalcitriolu významně klesá ($p < 0,001$). Jedinci s BMI nad $39,9$ kg/m² měli o 24 % nižší plazmatickou koncentraci kalcidiolu a o 18 % nižší kalcitriol než jedinci s BMI pod 25 kg/m².

Závěr: Vztah mezi BMI a plazmatickou koncentrací kalcidiolu či kalcitriolu je inverzní. Je tedy velmi nepravděpodobné, že by zvýšené hladiny cirkulujícího kalcitriolu přispívaly k rozvoji obezity.

J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(5):1676–1681.

Paternal skeletal size predicts intrauterine bone mineral accrual.

Harvey NC, Javaid MK, Poole JR, Taylor P, Robinson S, Inskip HM, Godfrey KM, Cooper C, Dennison EM; Southampton Women's Survey Study Group.

Již dříve bylo prokázáno, že nárůst kostního minerálu u novorozence lze předpovědět podle stavby těla matky a jejího životního stylu. Není však známo, jak se na vývoji kostní hmoty novorozence uplatňují vlivy ze strany otce. Autoři využili sledování 278 gravidit (142 porodů dětí mužského a 136 dětí ženského pohlaví) ze Southampton Women's Survey, unikátní kohorty žen ve věku 20–34 let. V prvních dvou týdnech života dětí a jejich otcové podstoupili celotělové denzitometrické vyšetření (dětí – Lunar DPX, otcové Hologic Discovery). K určení otcovských determinant kostní hmoty novorozence pak použili korelační a regresní statistické metody.

Výsledky: Nálezy u otců byly korigovány podle jejich věku; u dětí podle gestačního věku, pohlaví a stáří v době vyšetření. Pak je při porovnání měřené plochy kosti, obsahu a denzity kostního minerálu patrný vysoce významný vztah mezi těmito parametry u otců a jejich dcer ($p = 0,003$; $0,0002$ a $0,046$). Závislost není nijak ovlivněna výškou postavy matky ani jejím množstvím tělesného tuku. U potomků mužského pohlaví vztah mezi hodnocenými denzitometrickými parametry otců a dětí nedosáhl statistické významnosti.

Závěry: Vlastnosti skeletu otce významně předurčují vlastnosti skeletu jejich novorozeneckých dcer, nezávisle na stavbě těla matek. Tento nálezu upozorňuje na potřebu zavést při studiu vývojových faktorů osteoporotických zlomenin do úvahy také genotyp otců. Vzniká řada dříve netušených otázek v souvislosti s ovlivněním intrauterinního nárůstu kostní hmoty a pohlavím dítěte.

Transplant Proc. 2008 Jan-Feb;40(1):160–166.

Treatment of renal transplant recipients with low bone mineral density: a randomized prospective trial of alendronate, alfalcidol, and alendronate combined with alfalcidol.

Trabulus S, Altıparmak MR, Apaydin S, Serdengeci K, Sariyar M.

Autoři si vzali za cíl zhodnotit účinnost léčby alendronátem, alfakalcidolem nebo kombinací obou látek u pacientů po transplantaci ledvin, kteří mají nízkou denzitu kostního minerálu. Do studie bylo zařazeno 64 transplantovaných (22 žen a 42 mužů). Devět z nich, kteří měli T skóre vyšší než -1 , posloužilo jako kontrolní skupina. Zbývajících 55 nemocných s T skóre nižším než -1 bylo náhodně rozděleno do tří skupin: první skupina ($n = 25$) dostávala alfakalcidol ($0,5$ µg denně); druhá skupina ($n = 13$) byla léčena alendronátem (10 mg denně) a třetí ($n = 17$) dostávala alendronát (10 mg denně) i alfakalcidol ($0,5$ µg denně). Všichni podstoupili denzitometrii krčku femoru a bederní páteře na začátku léčby a po dvanácti měsících. Jednotlivé skupiny byly porovnávány též z hlediska rizikových faktorů osteoporózy a biochemických ukazatelů. K hodnocení byl autory použit Kruskal-Wallisův test, jednocestná ANOVA a Studentův t-test. Při současném použití alendronátu s alfakalcidolem došlo ke vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře o 7,9 % ($p = 0,006$) s významným zlepšením T skóre ($p = 0,003$). Kombinovaná léčba také zvýšila o 8 % denzitu kostního minerálu v krčku femoru ($p = 0,01$). I zde se významně zvýšilo T skóre ($p = 0,02$). Podávání alendronátu spolu s alfakalcidolem se u nemocných po transplantaci

ci ledvin s nízkou denzitou kostního minerálu jeví jako bezpečná léčba, účinnější než při izolovaném použití těchto dvou agens.

Eur J Pediatr. 2008; 167(12):1369–1377.

Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy.

Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, Steinert M, Brabant G, Lichtinghagen R, Welkoborsky HJ, Tuxhorn I, Hahn A.

Zprávy o poklesu plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD) v souvislosti s terapií antiepileptiky (AE) nejsou jednotné a zabývají se v drtivé většině pouze dospělými. Tato průřezová studie měla za cíl zhodnotit vliv léčby AE na saturaci organismu vitamínem D a na ukazatele kostního obratu u dětí s epilepsií. Zúčastnilo se jí 38 dětí léčených AE a 44 zdravých jedinců jako kontrolní skupina. Všem byly odebrány vzorky krve k určení sérové koncent-

race 25-OHD, intaktního parathormonu (PTH), kalcia, fosfátů, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP), osteokalcinu a C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (ICTP). Více než 75 % epileptiků mělo významný deficit vitamínu D (25-OHD pod 20 ng/ml) a 21 % nemocných nedostatečnou saturaci vitamínem D (25-OHD 20–30 ng/ml). Děti na AE měly vyšší plazmatické koncentrace osteokalcinu ($p = 0,002$) a bALP ($p < 0,001$), zatímco ICTP u nich ve srovnání s kontrolní skupinou klesalo ($p = 0,002$). Po rozdělení nemocných na dvě skupiny podle léčby (mono- a polyterapie) měly děti s polyterapií významně nižší 25-OHD ($p = 0,038$), ICTP ($p = 0,005$) a vyšší bALP ($p = 0,023$). Nepodařilo se nalézt vztah mezi 25-OHD a ukazateli kostního obratu. Výsledky práce ukazují, že prevalence deficitu vitamínu D mezi dětmi léčenými antiepileptiky je vysoká, zejména při polyterapii. Zřejmě dochází k urychlení kostního obratu. Rutinní monitorování plazmatické koncentrace 25-OHD a suplementace vitamínem D je u dětí léčených antiepileptiky doporučeno.