

Osteoporóza u chronických plicních chorob

M. ŽUREK, P. HORÁK

III. interní klinika, FN Olomouc

SOUHRN

Žurek M., Horák P.: **Osteoporóza u chronických plicních chorob**

Chronická plicní onemocnění jsou významná svou incidencí. Při jejich dlouhodobém průběhu se často objevují mimoplicní komplikace, mj. osteoporóza se zlomeninami. Osteoporotické zlomeniny zhoršují kvalitu života a často vedou i ke zvýšené mortalitě postižených jedinců. Osteoporóza u plicních onemocnění se vyskytuje častěji než ve zdravé populaci a na její patogenезi se podílí léčba glukokortikoidy a také působení systémového zánětu na kost. Včasná identifikace rizikových nemocných je předpokladem cílené léčebné intervence. V současné době nejsou dostupná data studií zabývajících se léčbou osteoporózy u nemocných s chronickými plicními chorobami, do určité míry lze využít léčebné postupy z doporučení týkajících se léčby glukokortikoidy indukované nebo postmenopauzální osteoporózy.

Klíčová slova: osteoporóza, zlomeniny, chronická bronchitida, astma bronchiale, cystická fibróza, sarkoidóza, transplantace plic, inhalační kortikoidy

SUMMARY

Žurek M., Horák P.: **Osteoporosis in chronic lung diseases**

Chronic lung diseases are important because of their incidence. Their long duration is often associated with extrapulmonary complications, such as osteoporosis with fractures. Osteoporotic fractures impair the quality of life and often result in increased mortality of the affected individuals. Osteoporosis is more frequent in lung diseases than in the healthy population. Its pathogenesis is contributed to by glucocorticoid therapy as well as the effect of systemic inflammation on bone. Early identification of at-risk patients is a prerequisite for targeted therapeutic intervention. Currently, no data are available from studies on osteoporosis treatment in patients with chronic lung diseases. To a certain extent, therapeutic interventions from recommendations on treatment of glucocorticoid-induced or postmenopausal osteoporosis may be used.

Keywords: osteoporosis, fractures, chronic bronchitis, bronchial asthma, cystic fibrosis, sarcoidosis, lung transplant, inhaled corticosteroids

Osteologický bulletin 2014;19(1):3–9

Adresa: MUDr. Martin Žurek, Ph.D., III. interní klinika, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, e-mail: m-zurek@seznam.cz

Došlo do redakce: 4. 11. 2013

Přijato k tisku: 13. 3. 2014

Úvod – chronické plicní choroby a kostní metabolismus

Chronická plicní onemocnění jsou po kardiovaskulárních chorobách a zhoubných nádorech třetí nejčastější příčinou úmrtí. Počet těchto nemocných se bude v následujících letech s nejvyšší pravděpodobností zvyšovat [1].

Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu se sníženým množstvím kostní hmoty, poruchou mikroarchitektury kostní tkáně způsobující zvýšenou kostní fragilitu, která vede ke zvýšenému výskytu zlomenin [2]. Osteoporotické zlomeniny vznikají po malém neadekvátním traumatu, jsou tedy nízkenergetické. Objevují se v typických lokalizacích: v oblasti hrudní a bederní páteře jako kompresivní zlomeniny obratlových těl, v oblasti kyčle zlomeniny krčku stehenní kosti, v oblasti skeletu horních končetin zlomeniny krčku humeru a distální části předloktí a také zlomeniny žeber. Jsou spojeny s bolestí, s omezením pohyblivosti, vedou ke

snížení kvality života a mohou být spojeny s dalšími komplikacemi, a tak zvyšovat morbiditu a mortalitu postižených jedinců. Zlomeniny krčku stehenní kosti se vyskytují častěji u starších nemocných, v následujících dvou letech více než třetina takto postižených zemře [3], zvýšené riziko úmrtí přetrvává po dobu 10 let [4]. Více než třetina časných úmrtí (do 30 dnů) po operačně řešené zlomenině krčku je způsobená zánětlivými plicními komplikacemi – bronchopneumonií [5]. Nemocní jsou ohroženi infekcemi operační rány a urogenitálního traktu [6]. Z těch, kteří zlomeninu krčku přežijí, asi polovina zůstává dlouhodobě závislá na pomoci druhé osoby [7]. Kompresie obratlových těl jsou spojeny s významnou bolestí a u pacientů s chronickými plicními chorobami mohou způsobit zhoršení již dříve alterovaných plicních funkcí [8,9]. Postmenopauzální ženy s kompresivní zlomeninou těla hrudního obratle mají signifikantně nižší usilovnou vitální kapacitu (FVC) než ženy bez těchto zlo-

menin [10]. Každá kompresivní zlomenina obratlového těla u žen s postmenopauzální osteoporózou bez plicního onemocnění způsobí pokles FVC cca o 9 % [11]. Pokles ventilačních funkcí je u nemocných bez plicního onemocnění nevelký a nemusí se klinicky vůbec projevit. U pacientů s chronickými plicními chorobami však může dojít ke zhoršení již dříve alterovaných plicních funkcí, a způsobit tak další zdravotní komplikace. Starší ženy s radiologicky prokázanou vertebrální zlomeninou mají zvýšenou mortalitu částečně způsobenou úmrtím v důsledku plicních komplikací [12]. Mezi známé rizikové faktory osteoporózy v obecné populaci patří ženské pohlaví, kouření cigaret, pokročilý věk, nízký body mass index (BMI), dlouhodobé užívání glukokortikoidů a endokrinní onemocnění nadledvin, štítné žlázy a příštítných tělísek. Rizikové faktory osteoporózy u nemocných s chronickými plicními chorobami jsou shodné s těmi, které se vyskytují v obecné populaci [13]. Tyto rizikové faktory se však často vyskytují současně – např. u pacienta s těžším stadiem chronické obstrukční plicní nemoci to jsou faktory jako kouření cigaret, nízké hodnoty BMI, dlouhodobé užívání glukokortikoidů, imobilita, deficit vitamínu D a hypogonadismus. U této skupiny nemocných se vyskytují navíc některé specifické faktory, které by mohly vést ke vzniku osteoporózy. Vzhledem k tomu, že se jedná o zánětlivá onemocnění, bývá často diskutována úloha zánětu v etiopatogenezi osteoporózy, která je doprovází. Spojení mezi nízkými hodnotami hustoty kostního mi-

nerálu (BMD) a systémovým zánětem bylo popsáno u chronických zánětlivých onemocnění u revmatoidní artritidy [14], u systémového lupus erythematoses [15] a u idiopatických střevních zánětů [16]. Současné poznatky nasvědčují tomu, že vysoké hladiny cirkulujících prozánětlivých cytokinů IL-1, IL-6, TNF-alfa cestou systému RANK- RANKL- OPG zvyšují osteoklastogenezi a stimulují osteoresorpci [17]. Zvýšené sérové hladiny TNF-alfa a IL-6 byly nalezeny také u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN), s poruchou metabolismu cukrů a s inzulínovou rezistencí [18]. U pacientů s CHOPN byly hladiny RANKL a poměr RANKL/OPG signifikantně vyšší u pacientů s nízkými hodnotami BMD při srovnání s těmi, kteří měli hodnoty BMD v normě. Rozsah plicního emfyzému negativně koreloval se sníženými hodnotami BMD [19] (obr. 1).

Autoři Dimai a spol. našli korelaci nižšího arteriálního pH s nízkou BMD u pacientů s neléčenou chronickou obstrukční plicní nemocí. Hyperkapnie způsobující respirační acidózu tak může být dalším potenciálním mechanismem přispívajícím k úbytku kostní hmoty cestou zvýšené osteoresorpce u nemocných se závažnými chorobami plic [20].

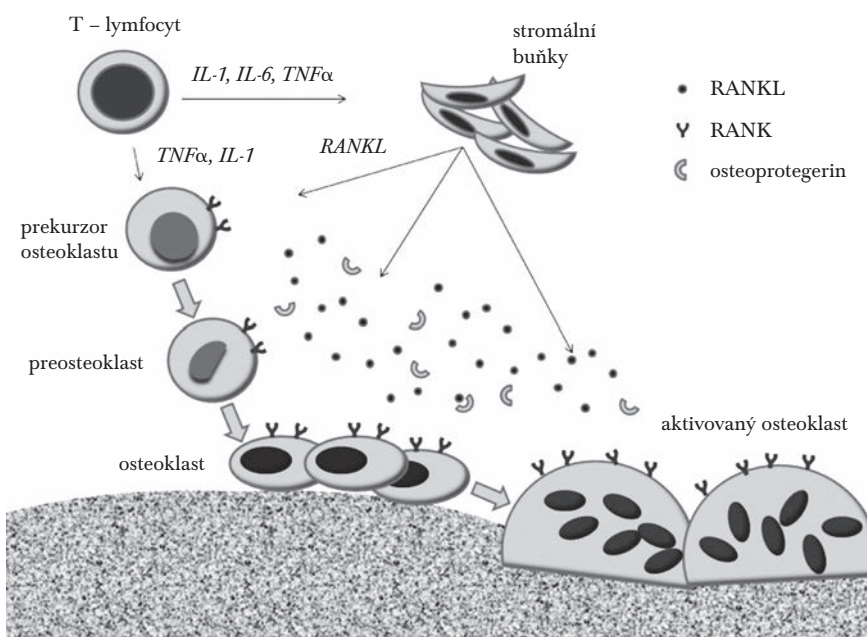
Chronická obstrukční plicní nemoc

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažné chronické plicní onemocnění, charakterizované progresivní obstrukcí dýchacích cest, která není plně reverzibilní a je

asociována s abnormální zánětlivou odpovědí na různé noxy. Stupeň obstrukční poruchy je stanoven spirometrickým vyšetřením, závažnost onemocnění se hodnotí podle Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD [21]. CHOPN je primární plicní onemocnění, ale u nemocných se vyskytují také mimoplicní komplikace, které jsou příčinou významné morbidity a mohou zvyšovat i mortalitu. Dlouhodobý průběh nemoci vede k nutričním a metabolickým abnormalitám, vzniká hypotrofie a dysfunkce příčné pruhované svalstvá [22], tyto nemocní mají častěji hypertenzi [23], zvýšené riziko ischemické choroby srdeční, depresí, diabetu, poruch spánku a anémie [24]. Osteoporóza je závažnou komplikací chronického průběhu CHOPN [25,26]. V závislosti na použité metodice stanovení hustoty kostního minerálu, studované populaci a závažnosti onemocnění, se výskyt osteoporózy pohybuje mezi 21–36 % u nemocných ve stadiu I–IV dle GOLD [26–31]. U nemocných indikovaných k transplantaci plic se osteoporóza nachází až u 59 % jedinců [32]. Většina studií popisuje stoupající výskyt osteoporózy při klesajících parametrech plicních funkcí, zvláště pak objemu usi-

Obr. 1

Osteoporóza a zánět. Aktivované buňky imunitního systému T-lymfocyty produkují prozánětlivé cytokiny: interleukiny 1 a 6 (IL-1, IL-6), tumor nekrotizující faktor alfa (TNF α), tyto stimulují stromální buňky k produkci ligandu receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL). RANKL po navázání na receptor RANK stimuluje diferenciaci, proliferaci a aktivaci osteoklastů.



lovného výdechu (FEV₁) [27–33]. Výskyt osteoporózy je u nemocných s CHOPN dvojnásobně až pětinašobně vyšší než u zdravých jedinců [30,31,33]. V práci autorů McEvoy et al. byla zjištěna vysoká incidence zlomenin obratlových těl u starších mužů s CHOPN, rozdělených do skupin podle užívání kortikoidů. Kompresivní zlomenina obratle byla nalezena u 63 % nemocných užívajících kortikoidy systémově, u 57 % nemocných užívajících kortikoidy inhalačně, ale také u 49 % nemocných, kteří kortikoidy nikdy neužívali [34]. Většina studií ve shodě s tímto sledováním popisuje vysokou prevalenci vertebrálních zlomenin u pacientů s CHOPN při srovnání se zdravými kontrolami [35–37]. Závažnost onemocnění je hlavním rizikovým faktorem rozvoje osteoporózy. Vyšší stadium CHOPN hodnoceno podle GOLD klasifikace a /nebo nízké FEV₁ koreluje s nízkými hodnotami BMD [37]. Zlepšení ventilačních parametrů u nemocných se závažným emfyzémem plic po redukčních operacích je dle práce autorů Mineo a spol. spojeno se vztupem BMI, nárůstem netukové tělesné hmoty a současně i se zlepšením hodnot BMD [38]. Jiná práce zabývající se výskytem osteoporózy u CHOPN souvislost mezi stadii GOLD a výskytem osteoporózy nepotvrdila [39]. Vztah mezi hodnotami plicních funkcí a hodnotami BMD není zcela objasněn, nejspíše mimo stupně obstrukce existují i další faktory, které určují vývoj osteoporózy u CHOPN. Chronický zánět u CHOPN je příčinou obstrukce dýchacích cest, zvýšené hladiny markerů zánětu u nemocných s tímto onemocněním jsou jedním z možných patogenetických spojení mezi CHOPN a osteoporózou [40]. Významný vztah mezi hladinou 25-hydroxyvitamínu D a parametry plicních funkcí (FEV₁ a FVC) byl nalezen při průzkumu zdravotního stavu a stravovacích návyků, pacienti s nízkou hladinou vitamínu D měli nižší FEV₁ a nižší FVC při srovnání s těmi, kteří měli hladiny vitamínu D v normě [41]. Autoři Janssens a spol. našli u pacientů s CHOPN deficit vitamínu D v 39 %, 47 %, 60 % respektive v 77 % v jednotlivých stadiích onemocnění [42]. Tento nálezn by mohl vysvětlovat vztah mezi závažností plicního onemocnění a stupněm osteoporózy. Deficit vitamínu D představuje tak významný rizikový faktor rozvoje osteoporózy u nemocných s CHOPN. Nízká tělesná hmotnost (body mass index – BMI) je i v obecné populaci jednoznačným rizikovým faktorem osteoporózy. S nízkými hodnotami BMI je rovněž spojena zvýšená mortalita nemocných s CHOPN [43,44]. Ještě lepším prediktorem mortality u CHOPN je snížení svalové hmoty a s ní korelující snížené množství netukové tělesné hmoty [45,46]. Nízké hodnoty BMI a úbytek svalstva jsou u pacientů s CHOPN vysvětlovány jednak sníženou fyzickou aktivitou při omezení ventilačních funkcí a také přítomností chronického zánětu. Doporučení Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease uvádí, že osteoporóza u nemocných s CHOPN by měla být léčena podle obecných doporučení, protože v současné době nejsou k dispozici studie zabývající se léčbou osteoporózy u CHOPN.

Astma bronchiální

Bronchiální astma je chronické onemocnění dýchacích cest, charakterizované recidivujícími symptomy obstrukce

dýchacích cest, bronchiální hyperreaktivita s průvodními zánětlivými změnami. Podkladem astmatu je chronický eozinofilní zánět, který může, pokud není adekvátně léčen, vést k trvalým strukturálním změnám stěny dýchacích cest způsobujících ireverzibilní obstrukci. Zatímco lehké intermitentní formy astmatu nevyžadují dlouhodobou léčbu a jsou léčeny pouze inhalačními betamimetiky, u perzistující formy astmatu jsou lékem volby dle doporučení National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) 2007 inhalační kortikoidy [47]. Naprostá většina prací sledujících výskyt osteoporózy u nemocných s astmatem se zabývá vlivem inhalačních glukokortikoidů na skelet. Glukokortikoidy interferují s kostní novotvorbou, tlumí aktivitu osteoblastů, snižují sekreci pohlavních hormonů, snižují vstřebávání kalcia ve střevě a ledvinách [48]. Zatímco negativní efekt systémově podávaných kortikoidů na kost a zvýšené riziko zlomenin je dobře znám [48], studie zabývající se vztahem inhalačních kortikosteroidů k riziku osteoporózy a výskytem osteoporotických zlomenin nepodávají jednoznačné výsledky [48–53]. Většina studií poukazuje na to, že léčba inhalačními kortikoidy je asociovaná s akcelarováním poklesu denzity kostního minerálu, přičemž míra poklesu BMD je nepřímě úměrná podávané dávce těchto preparátů [52,53]. Pouze dvě práce popsaly zvýšené riziko vzniku zlomenin při léčbě inhalačními kortikoidy. Autoři Hubbar a spol. zjistili, že inhalační kortikoidy podávané dlouhou dobu u starších nemocných jsou spojeny se zvýšeným rizikem zlomeniny krčku stehenní kosti. Podání inhalačních kortikoidů zkrátilo dobu do vzniku první zlomeniny a tento efekt byl závislý na dávce [54,55]. Jiné prospektivní studie a metanalýzy zvýšené riziko vzniku osteoporózy a vyšší výskyt zlomenin u nemocných léčených inhalačními glukokortikoidy nepotvrdily [56–60]. Je však možné, že doba sledování a velikost souborů nemocných nebyly dostatečné k průkazu negativního vlivu této léčby na skelet. Na druhou stranu lze také říci, že zlepšení kondice spojené se zvýšenou pohyblivostí pacientů léčených inhalačními kortikoidy může částečně eliminovat negativní vliv této léčby na skelet.

Doporučení Národního centra pro léčbu astmatu ČR doporučují jako prevenci osteoporózy podávat kalcium a vitamín D a v případě léčby osteoporózy jsou indikovány bisfosfonáty [61].

Sarkoidóza

Sarkoidóza je multisystémové onemocnění charakterizované výskytem nekazeifikujících granulomů v postižených orgánech. Ve většině případů je přítomno postižení plic, ale u více jak 90 % pacientů nacházíme mimoplicní postižení kůže a očí. Méně časté je postižení pohybového systému (cca 13 %) ve formě artralgií, artritid a cystické osteitidy [62].

Role vitamínu D v regulaci homeostázy kalcia je dobře známá [63], mimo to hraje vitamín D důležitou úlohu v přirozené (nespecifické) vrozené imunitě a při regulaci angiogeneze a buněčné diferenciace [64]. Metabolismus vitamínu D je u granulomatózních onemocnění často alterován. Vysoké hladiny aktivní formy 1,25 dihydroxyvitamínu D3 jsou nalézány u sarkoidózy v granulomech. Interferon gama reguluje aktivitu alfa 1 hydroxylázy zajišťující konverzi

inaktivní formy 25-hydroxyvitamínu D3 na formu aktivní 1,25 dihydroxyvitamín D3 [65]. Nadprodukce aktivní formy vitamínu D může u části nemocných vést k hyperkalcemii a/nebo hyperkalcemii, která byla nalezena u 3,7 % nově diagnostikovaných pacientů [66].

Hodnocení výskytu osteoporózy u sarkoidózy je komplikováno skutečností, že aktivní formy sarkoidózy zvláště vyšších stadií jsou prakticky vždy léčeny kortikoidy. Jedna z prvních prací zabývajících se touto problematikou vedla ke zjištění, že pokles denzity kostního minerálu hodnoceného metodou počítačové kvantitativní tomografie u pacientů po dobu 2 let léčených kortikosteroidy je srovnatelný s poklesem BMD u pacientů revmatoidní artritidou [67] nebo s poklesem BMD u postmenopauzálních žen [68]. Úbytek kostní hmoty byl u nemocných se sarkoidózou léčených kortikoidy podle očekávání větší než u nemocných bez této léčby. Jedinou prací, která hodnotila výskyt osteoporózy u nemocných s kortikoidy neléčenou sarkoidózou, byla studie Montermuro a spol., která popsala snížení obsahu kostního minerálu v spongiózní kosti obratlových těl [69]. Studie zabývající se sledováním výskytu zlomenin u nemocných se sarkoidózou nebyly provedeny. Léčba či profylaxe osteoporózy je u nemocných se sarkoidózou problematická. Autoři Burke R a spol. ve své práci zabývajících se problematikou vitamínu D u nemocných se sarkoidózou našli snížené hladiny 25-hydroxyvitamínu D3, prakticky u všech vyšetřených pacientů se sarkoidózou, přitom 71 % z těchto „vitamín D deficitních“ pacientů mělo hladiny 1,25 dihydroxyvitamínu D3 v normě [70]. Při rozhodování o podávání vitamínu D u sarkoidózy je tedy vyšetření hladiny 25-hydroxyvitamínu D3 nedostatečné, ale je nutné vyšetření hladiny aktivní formy 1,25 dihydroxyvitamínu D3. Někteří autoři se dokonce domnívají, že podávání vitamínu D by mohlo vést k vzplanutí choroby, studie prokazující tuto hypotézu však nebyly provedeny [71]. Hyperkalcemie se vyskytuje ve velkých skupinách pacientů se sarkoidózou u 3,7–7,4 % pacientů [72]. Výskyt hyperkalcemie je u nemocných s renální insuficiencí s $GF < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ výrazně vyšší a pohybuje se kolem 34 % [73]. Neexistují na důkazech založená doporučení týkající se podávání vápníku a vitamínu D u pacientů se sarkoidózou v prevenci či léčbě glukokortikoidy indukované osteoporózy.

Obecně lze říci, že u většiny pacientů se sarkoidózou je suplementace kalcia 500 mg /den a vitamínu D 200–400 IU/den dobře tolerována a nezpůsobuje hyperkalcemii a hyperkalcemii za předpokladu jejich normálních výchozích hodnot a pečlivé monitorace. Nemocným s hyperkalcemií, hyperkalcemií, přítomnou urolitiázou by neměly být kalcium a vitamín D podávány. Kalcitonin v léčbě osteoporózy u nemocných se sarkoidózou léčených kortikoidy zabránil poklesu BMD [74], v praxi však již kalcitonin využít nelze. Gonelli a spol. v kontrolované klinické studii u 30 pacientů se sarkoidózou léčených kortikoidy prokázal, že roční podávání alendronátu 5 mg /denně vede k menšímu úbytku kostní hmoty ve srovnání s placebem [75]. Specifická doporučení týkající se léčby osteoporózy u pacientů se sarkoidózou neexistují. Česká pneumologická společnost v doporučení pro diagnostiku a léčbu sarkoidózy zmiňuje podávání bisfosfonátů jako možnou léčbu osteoporózy u tohoto onemocnění [76].

Cystická fibróza

Cystická fibróza je vrozené autozomálně recesivní onemocnění, manifestující se především v oblasti respiračního traktu opakovanými infekcemi, dále také malabsorbčním syndromem, způsobeným nedostatečností zevní sekrece slivivky břišní. V důsledku komplexní péče se značná část nemocných s cystickou fibrózou dožije dospělosti. U těchto nemocných se pak častěji setkáváme s komplikacemi v oblasti pohybového aparátu. Pacienti s cystickou fibrózou mají sníženou denzitu kostního minerálu a vyšší incidenci zlomenin. Signifikantní snížení BMD nacházíme u cca 30 % nemocných s cystickou fibrózou bez ohledu na věk, u dospělých je výskyt ještě vyšší a pohybuje se kolem 75 % [77,78]. Denzita kostního minerálu dospělých pacientů s cystickou fibrózou je v průměru nižší o 2 SD a osteoporotické zlomeniny se vyskytují často při srovnání se zdravou populací [79]. Metaanalýza studií nemocných s cystickou fibrózou (věkový medián 28 let) popisuje 14% výskyt vertebrálních a 20% výskyt nevertebrálních zlomenin [80]. Zvýšený výskyt vertebrálních zlomenin byl zjištěn již u dětí a adolescentů s cystickou fibrózou [81]. U těchto nemocných se vyskytují další vícečetné rizikové faktory, vedoucí k rozvoji osteoporózy, jako je opožděná puberta, malabsorbce kalcia, vitamínu D, malnutrice, snížená fyzická aktivita [80]. Riziko osteoporózy se zvyšuje s věkem, závažností plicního onemocnění a přítomností malnutrice. U všech nemocných s cystickou fibrózou by měl být zajištěn adekvátní příjem kalcia, fosforu, magnezia, vitamínu D a vitamínu K. Případný laboratorně zjištěný nedostatek vitamínu D a vitamínu K by měl být důsledně suplementován [82]. Doporučené iniciační dávky vitamínu D jsou u dětí do 1 roku 1 000–2 000 IU/den, u dětí starších než 1 rok a u dospělých 1 000–5 000 IU/den, s event. další úpravou, aby byla dosažena hladina 25-hydroxyvitamínu D nad 50 nmol/l [83]. Metaanalýza z roku 2012 se zabývala hodnocením účinnosti podávání bisfosfonátů u nemocných s cystickou fibrózou. Zahrnuto bylo celkem 9 prací zabývajících se touto problematikou (celkem 237 dospělých). Perorálně a intravenózně podávané bisfosfonáty zvyšovaly denzitu kostního minerálu během 1–2 let léčby o 5–8 %. Intravenózní podávání bisfosfonátů bylo spojeno s flu-like syndromem a s bolestmi kostí [84].

U dospělých pacientů jsou v léčbě osteoporózy preferovány bisfosfonáty u nemocných s prodělanou nízkooenergetickou zlomeninou, a/nebo u nemocných s $T/Zsc < -2,0$ u nemocných neléčených glukokortikoidy, $T/Zsc < -1,5$ u nemocných léčených glukokortikoidy a u nemocných indikovaných k transplantaci plic.

V minulosti se nejevilo jako vhodné podávání antiresorpčních agens u dětí a dospívajících vzhledem k možnému nepříznivému vlivu bisfosfonátů na rostoucí skelet [85]. Podle současných evropských doporučení zabývajících se léčbou osteoporózy u nemocných s cystickou fibrózou je použití bisfosfonátů u dětských pacientů s vysokým rizikem osteoporotické zlomeniny možné [83].

Stavy po transplantaci plic

Osteoporóza často komplikuje stavy po transplantaci plic, zvláště u nemocných s chronickou obstrukční plicní nemo-

cí. Spira a spol. prokázali, že přes profylaktické podávání vápníku a vitamínu D dochází u nemocných po 6–12 měsících od transplantace plic k poklesu BMD v bederní páteři o 4,76 % a BMD v oblasti krčku stehenní kosti o 5,3 % [86]. Autoři této práce také prokázali asociaci poklesu BMD s kumulativní dávkou glukokortikoidů podávanou po transplantaci. Tato práce zdokumentovala také častější výskyt osteoporózy u nemocných před transplantací plic: v oblasti bederní páteře v 32 %, u krčku stehenní kosti v 54 %. Jen 11 % pacientů mělo hodnoty denzity kostního minerálu v normě [86].

Dvě prospektivní studie popsaly podobný pokles BMD a zvýšenou incidenci zlomenin u pacientů po transplantacích plic [87,88]. Pokles BMD je však méně výrazný než po transplantaci jiných orgánů. Po transplantaci ledvin dochází k poklesu BMD o 6–10 % [89,90], po transplantaci srdce o 9 % [91] a po transplantaci jater o 3–25 % BMD v oblasti lumbální páteře v období 6–12 měsíců po výkonu [92]. Rychlý úbytek kostní hmoty po transplantaci orgánů je způsoben mnoha faktory, jako zcela zásadní se však jeví podávání glukokortikoidů [93]. Pokles BMD po transplantaci plic je spojen se zvýšeným výskytem symptomatických zlomenin u 17–19 % nemocných [86,94,95]. Vysoký výskyt osteoporózy souvisí také s faktem, že k transplantaci jsou indikováni nemocní s těmi nejzávažnějšími formami plicních chorob, často léčení glukokortikoidy, s abúzem nikotinu a s nízkou mobilitou [96]. V roce 2011 byla publikována metaanalýza 11 studií (celkem 780 pacientů) zabývajících se léčbou osteoporózy u nemocných po orgánových transplantacích. Bylo zjištěno, že podávání bisfosfonátů nebo aktivních forem vitamínu D během prvního roku po transplantacích orgánů vede k nižšímu výskytu zlomenin, méně časté jsou zvláště zlomeniny obratlových těl, a dále že tato léčba vede k vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře a krčku stehenní kosti [97].

Závěr

Chronická plicní onemocnění jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí a jejich incidence se dle odhadů bude i nadále zvyšovat. Pokroky medicíny a komplexní péče o tyto nemocné zlepšuje jejich přežití, ale s dobou trvání onemocnění se bude současně zvyšovat výskyt a závažnost mimoplicních komplikací. Osteoporóza s nízkoeenergetickými frakturami patří k závažným komplikacím zhoršujícím kvalitu života a zvyšujícím mortalitu osob po prodělané zlomenině. Nemocní s chronickými zánětlivými chorobami jsou ve zvýšeném riziku úbytku kostní hmoty a s tím souvisejícím zvýšeným výskytem zlomenin, navíc jsou často léčení glukokortikoidy, které tato rizika násobí. Diagnostika osteoporózy by měla být provedena co nejdříve, protože nemocní jsou často bez příznaků a potíží až do vzniku první zlomeniny. Zlomeniny zhoršují kvalitu života a jsou často spojeny s vyšší mortalitou. Nutná je včasná identifikace rizikových nemocných provedením densitometrického vyšetření, pátráním po kompresivních zlomeninách obratlových těl, které často unikají pozornosti. K densitometrickému vyšetření jsou indikováni nemocní užívající glukokortikoidy v ekvivalentní dávce rovné nebo vyšší než prednison 5 mg/den po

dobu delší jak 3 měsíce, všichni pacienti s cystickou fibrózou a nemocní indikovaní k transplantaci plic. Densitometrické vyšetření je také třeba zvážit u nemocných s těžšími formami chronické obstrukční plicní nemoci a u nemocných dlouhodobě užívajících inhalační kortikoidy ve vyšších dávkách. Vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu D je třeba zajistit jeho adekvátní substituci, popřípadě provést laboratorní stanovení jeho hladin.

V současné době sice nejsou dostupná data z intervenčních randomizovaných studií zabývajících se léčbou osteoporózy u nemocných s chronickými plicními chorobami, nicméně je možné do jisté míry převzít léčebné postupy z doporučení týkajících se léčby glukokortikoidy indukované nebo postmenopauzální osteoporózy [98–100].

Literatura

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:532–555.
2. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and Management of Osteoporosis: report of a WHO scientific group. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf. Date last accessed: December 2, 2008.
3. Giversen IM. Time trends of mortality after first hip fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:721–732.
4. Åkesson K, Woolf DA. Bone: Risk of death persists for years after hip fracture. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:557–558.
5. Khan MA, Hossain FS, Ahmed I, Muthukumar N, Mohsen A. Predictors of early mortality after hip fracture surgery. *Int Orthop* 2013;37(11):2119–2124.
6. Levi N. Urinary tract infection and cervical hip fracture. *Int J Risk Safety Med* 1998;11:41–44.
7. Koot VC, Peeters PH, de Jong JR, Clevers GJ, van der Werken C. Functional results after treatment of hip fracture: a multicentre, prospective study in 215 patients. *Eur J Surg* 2000;166:480–485.
8. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121:609–620.
9. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl 4):64–75.
10. Leech JA et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:68–71.
11. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:261–267.
12. Kado DM, Browner WS, Palermo L et al. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of osteoporotic fractures research group. *Arch Intern Med* 1999;159:1215–1220.
13. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:223–224.
14. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:406–410.
15. Lane NE. Therapy insight: osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:562–569.
16. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009;122:599–604.
17. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:123–132.
18. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA et al. Insulin resistance and inflammation: a further systemic complication of COPD. *COPD* 2007;4:121–126.
19. Bai P, Sun Y, Jin J, Hou J, Li R, Zhang Q, Wang Y. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir Res* 2011;12:157.
20. Dimai HP, Domej W, Leb G, Lau KH. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 2001;16:2132–2141.
21. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:532–555.
22. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:53–59.
23. Wouters EF. Introduction: systemic effects in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:1.
24. van Weel C, Schellevis FG. Comorbidity and guidelines: conflicting interests. *Lancet* 2006;367:550–551.

25. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367–370.
26. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH et al. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1259–1265.
27. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE et al. CRO Network. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component. *Respir Med* 2009;103:1143–1151.
28. Ferguson GT, Calverley PM, Anderson JA et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients with COPD: Results from the Towards a Revolution in COPD Health Study. *Chest* 2009;136:1456–1465.
29. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003;114:10–14.
30. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest* 1999;116:1616–1624.
31. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286–1293.
32. Førli L, Mellbye OJ, Halse J, Bjørtuft O, Vatn M, Boe J. Cytokines, bone turnover markers and weight change in candidates for lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:188–195.
33. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA et al. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann Fam Med* 2007;5:540–546.
34. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704–709.
35. Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. *Osteoporos Int* 2003;14:913–917.
36. de Vries F, van Staa TP, Bracke MS et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 2005;25:879–884.
37. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007;101:177–185.
38. Mineo TC, Ambrogio V, Mineo D, Fabbri A, Fabbri E, Massoud R. Bone mineral density improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest* 2005;127:1960–1966.
39. Lidwien Graat-Verboom, Ben EEM, van den Borne, Frank W, Smeenk JM, Spruit MA, Wouters EFM. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2011; 26:561–568.
40. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59:574–580.
41. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest* 2005;128:3792–3798.
42. Janssens W, Bouillon R, Claes B, Carremans C, Lehouck A, Buysschaert I et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010;65:215–220.
43. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de OM, Mendez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–1012.
44. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856–1861.
45. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:79–83.
46. Hitzl AP, Jorres RA, Heinemann F, Pfeifer M, Budweiser S. Nutritional status in patients with chronic respiratory failure receiving home mechanical ventilation: impact on survival. *Clin Nutr* 2010;29:65–71.
47. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. (NIH publication no. 08-4051) www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm (Accessed on January 05, 2012).
48. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998;11:1167–1177.
49. Scanlon PD, Connett JE, Wise RA, Tashkin DP, Madhok T, Skeans M, Carpenter PC, Bailey WC, Buist AS, Eichenhorn M, Kanner RE, Weinmann G. Lung Health Study Research Group. Loss of bone density with inhaled triamcinolone in Lung Health Study II. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1302–1309.
50. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001;345:941–947.
51. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Ng M. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994;105:1722–1727.
52. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000;355:1399–1403.
53. Reid DM, Nicoll JJ, Smith MA, Higgins B, Tothill P, Nuki G. Corticosteroids and bone mass in asthma: comparisons with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293:1463–1466.
54. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1563–1566.
55. Hubbard R, Tattersfield A, Smith C, West J, Smeeth L, Fletcher A. Use of inhaled corticosteroids and the risk of fracture. *Chest* 2006;130:1082–1088.
56. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest* 2001;120:1468–1473.
57. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, Karlström R. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001;56:272–278.
58. Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R. One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* 1999;54:223–229.
59. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD003537.
60. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:83–88.
61. Sedláč V, Chlumský J, Teřl M et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížné léčitelného bronchiálního astmatu NTCA 2009. www.pneumologie.cz.
62. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:321–330.
63. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281.
64. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med* 2009;122:793–802.
65. Stoffels K, Overbergh L, Giuliatti A, Verlinden L, Bouillon R et al. Immune regulation of 25-hydroxyvitamin-D3-1 α -phosphatase in human monocytes. *J Bone Miner Res* 2006;21:37–47.
66. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA et al. Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1885–1889.
67. Montemurro L, Fraioli P, Riboldi A, Delpiano S, Zanni D et al. Bone loss in prednisone treated sarcoidosis: a two-year follow-up. *Ann Ital Med Int* 1990;5:164–168.
68. Rizzato G, Tosi G, Mella C, Montemurro L, Zanni D et al. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis* 1988;5:93–98.
69. Montemurro L, Fraioli P, Rizzato G. Bone loss in untreated longstanding sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991;8:29–34.
70. Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin D in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:474–484.
71. Sweiss NJ, Lower EE, Korsten P, Niewold TB, Favus MJ, Baughman RP. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:265–272.
72. Morimoto T, Azuma A, Abe S et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31:372–379.
73. Mahe'vas M, Lescure FX, Boffa JJ et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98–106.
74. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, Tosi G, Riboldi A, Rizzato G. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with salmon calcitonin in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1991;49:71–76.
75. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:382–385.
76. Lošťáková V, Kolek V, Vašáková M. Sarkoidóza – doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění 2011. www.pneumologie.cz.
77. Grey V, Atkinson S, Drury D et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008;122:1014–1020.
78. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888–1896.
79. Aris RM, Renner JB, Winders AD et al. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998;128:186–193.
80. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C et al. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2010;86:1–7.
81. Henderson RC, Specter BB. Kyphosis and fractures in children and young adults with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;125:208–212.
82. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson K et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: Evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1082–1086.
83. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, Aris RM, Morton A, Hardin DS, Elkin SL, Compton JE, Conway SP, Castanet M, Wolfe S, Haworth CS. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10 Suppl 2:S16–23.
84. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD002010.

85. Marini JC. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *N Engl J Med* 2003;349:423–425.
86. Spira A et al. Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest* 2000;117:476–481.
87. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J* 1996; 9:2378–2382.
88. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262–269.
89. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:544–550.
90. Horber FF, Casez JP, Steiger U et al. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994;9:1–9.
91. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh A et al. Bone loss after cardiac transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:116–121.
92. Meys E, Fontanges E, Foureade N et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 1994;97:445–450.
93. Epstein S, Shane E, Bilezikian J. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:255–261.
94. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996;109:1176–1183.
95. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J* 1996;9:2378–2382.
96. Shane E, Silverberg S, Donovan D et al. Osteoporosis involving lung transplant candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262–269.
97. Emily M, Stein EM, Ortiz D, Jin Z, McMahon DJ, Shane E. Prevention of fractures after solid organ transplantation: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3457–3465.
98. Cummings SR, Karpf DB, Harris F et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002;112:281–289.
99. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E et al. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. *JAMA* 1997;277:1159–1164.
100. Langdahl BL, Marin F, Shane E et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095–104.