

Ze světové literatury

Auris Nasus Larynx. 2016 Apr;43(2):155–160.
Hearing loss in postmenopausal women with low bone mineral density.

Kim JY, Lee SB, Lee CH, Kim HM.

Některé dosud uveřejněné práce ukazují na možnost vztahu mezi poklesem denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti os temporale a ztrátou sluchu, zejména senzorineurálního typu. Cílem této studie bylo u postmenopauzálních žen s primární osteoporózou určit vazbu mezi BMD a poruchou sluchu a vyhodnotit stav jejich saturace organismu kalcium a vitamínem D ve vztahu k citlivosti sluchu.

Metodika: Studie se zúčastnilo 324 žen, vyšetřených v rozmezí let 2008–2013. Podle nálezu BMD byly rozděleny do tří skupin: normální BMD ($n = 102$), ženy s osteopenií ($n = 106$) a s osteoporózou ($n = 116$). Citlivost sluchu byla hodnocena pomocí audiometrie současně s vyšetřením sérové koncentrace kalcia a vitamínu D.

Výsledky: Ve všech třech skupinách se účastnice nelišily věkem. Veškeré hodnoty střední sérové koncentrace ionizovaného vápníku, fosfátu či 25-OH vitamínu D ani clearance kreatininu nevybočovaly z rozmezí normálních hodnot. Skupiny se nelišily v míře deficitu vitamínu D. Při zjištění poruchy sluchu šlo většinou o ztrátu senzorineurální a u nemocných s nižší BMD byla její prevalence vyšší než u žen s normální BMD. Průměrný práh vnímání tónů ve všech frekvencích byl u žen s osteopenií nebo osteoporózou významně vyšší než u žen s normální BMD. Mnohočetná regresní logistická analýza ukázala, že ke ztrátě sluchu (nad 25 dB) mají vztah věk a BMD v bederní páteři.

Závěr: Výsledky studie naznačují, že pokles BMD u postmenopauzálních žen může být spojen s vyšší prevalencí věkem navozené senzorineurální poruchy sluchu.

Eur J Intern Med. 2016 Apr;29:40–45.

Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults.

Riancho-Zarrabeitia L, García-Unzueta M, Tenorio JA, Gómez-Gerique JA, Ruiz Pérez VL, Heath KE, Lapunzina P, Riancho JA.

Charakteristickým znakem hypofosfatázie je nízká koncentrace alkalické fosfatázy (ALP) v séru. Ale u běžné populace není klinický význam ani genetický podklad nízkých hladin ALP zcela jasný.

Metodika: Autoři u 42 jedinců (věkové rozpětí 20–77 let) s nevysvětlenými nízkými koncentracemi

ALP provedli detailní klinické, biochemické a genetické vyšetření.

Výsledky: V devíti případech byla nalezena mírná hyperfosfatemie, ve třech mírná hyperkalcemie. Sérové koncentrace ALP v séru nepřímo korelovaly s kalcemií ($r = -0,38$, $p = 0,012$), pyridoxalfosfátem (PLP; $r = -0,51$, $p = 0,001$) a fosfoetanolaminem v moči (PEA, $r = -0,49$, $p = 0,001$). Ačkoli mnoho účastníků mělo drobné subjektivní potíže jako mírné muskuloskeletální bolesti, zásadní velké zdravotní problémy nebyly nalezeny u nikoho. Mutace v ALPL genu autoři prokázali u 21 osob (50 %), v šesti případech byly popsány mutace nové. Kromě jednoho případu šlo vždy o mutace heterozygotní. Nejčastějším typem jsou mutace inaktivační (v 18 případech, 86 %) a většina z nich vedla ke snížené aktivitě proteinu. Přítomnost mutované alely má spojitost se ztrátou zubů (48 % versus 12 %; $p = 0,04$), mírně sníženou sérovou koncentrací ALP ($p = 0,002$), vyššími koncentracemi PLP ($p < 0,0001$) i PEA ($p < 0,0001$), stejně jako se vzestupem fosfatemie ($p = 0,03$). Deset osob (24 %) mělo hladiny PLP nad normálním referenčním rozmezím a tito všichni jsou nositelé mutované alely.

Závěry: Polovina dospělých osob s nevysvětlenou nízkou sérovou koncentrací ALP má mutaci v ALPL genu. Přestože průvodní klinické manifestace jsou vesměs mírného rázu, u 50 % případů bývá enzymatická aktivita ALP natolik snížena, že dochází k akumulaci substrátů, což je predispozicí k poruchám mineralizace.

Neurology. 2016 Mar 29;86(13):1235–1241.

Reduced bone resorption and increased bone mineral density in women with restless legs syndrome.

Cikrikcioglu MA, Sekin Y, Halac G, Kilic E, Kesgin S, Aydin S, Ozaras N, Akan O, Celik K, Hamdard J, Zorlu M, Karatoprak C, Cakirca M, Kiskac M.

Autoři si vzali za úkol sledovat ukazatele kostní resorpce, formace a denzity kostního minerálu u žen se syndromem neklidných nohou (SNN).

Metodika: Byla zorganizována prospektivní průřezová studie u neléčených žen se SNN v porovnání s věkově a typově (body mass index) shodnou skupinou žen bez této zátěže. Vyloučeny byly všechny těhotné ženy, kojící matky nebo ženy s jiným onemocněním než deficit železa, diabetes mellitus 2. typu či hypertenze. Účastnice ($n = 78$ v obou skupinách) podstoupily rutinní analýzu krevního vzorku včetně stanovení plazmatické koncentrace prokolagenu 1 N-ter-

minálního propeptidu (marker formace kosti), C-telopeptidu kolagenu I. typu (CTX, ukazatel kostní resorpce) a sklerostinu. U všech bylo provedeno vyšetření denzity kostního minerálu (BMD). Následovalo porovnání obou skupin.

Výsledky: U 78 žen se SNN autoři našli v porovnání s kontrolní skupinou významně vyšší hodnoty BMD ($p = 0,001$). Mezi ženami se SNN se též vyskytovalo méně jedinců s osteopenií (hodnoceno podle T-skóre na bederní páteři) – $p = 0,040$. Ženy se SNN měly významně nižší hodnoty CTX ($p = 0,006$), plazmatické koncentrace sklerostinu ($p = 0,011$); 25-hydroxyvitamínu D ($p = 0,017$); kalcia ($p = 0,017$) a volného T3 ($p = 0,002$).

Závěry: Přes nižší koncentrace vitamínu D₃ měly ženy se SNN snížené hodnoty ukazatelů kostní resorpce, vyšší BMD v bederní páteři a nižší výskyt osteopenie. Lepší „kostní profil“ u žen se SNN oproti kontrolám může možná vysvětlit noční i denní nevědomá pohybová aktivita navíc, která je s projevy SNN spojena.

Adv Clin Exp Med. 2016 Jul-Aug;25(1):51–7. doi: 10.17219/acem/34690.

Low-Level Vitamin D Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Heart Failure.

Belen E, Aykan AC, Kalaycioglu E, Sungur MA, Sungur A, Cetin M.

Fibrilace síní (FS) často doprovází srdeční selhání (SS), vede ke klinickým projevům a nedostatečnému účinku léčby u těchto nemocných. V poslední době se uvažuje o nedostatku vitamínu D coby významném faktoru kardiovaskulárních onemocnění včetně SS. Cílem této studie bylo posoudit vztah mezi nedostatkem vitamínu D a výskytem FS u nemocných s chronickým SS.

Metodika: Projektu se zúčastnilo 180 osob s chronickým SS. Tyto daly vzniknout dvěma skupinám: nemocní se sinusovým rytmem (skupina FS minus) a nemocní s chronickou FS (skupina FS plus). U všech účastníků byl zhodnocen stav saturace organismu vitamínem D měřením sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D.

Výsledky: Průměrný věk pacientů činil $66 \pm 8,7$ let, 53,9 % z nich byli muži. Mezi oběma skupinami neexistoval žádný významný rozdíl ve věku, pohlaví, body mass indexu, příčině ani stadiu chronického SS. Sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D byly ve skupině FS plus významně nižší než ve skupině FS minus (11,05 ng/ml vs. 20 ng/l; $p < 0,001$). Koncentrace parathormonu dosahovaly významně vyšších hodnot ve skupině FS plus (76,7 vs. 55 pg/ml; $p < 0,001$). Poměr levé síně ku tělesnému povrchu významně stoupal ve skupině FS plus ($45,03 \text{ mm/m}^2$ vs. $42,05 \text{ mm/m}^2$; $p < 0,01$). Nezávislým předpovědním faktorem FS je podle mnohočetné regresní analýzy sérová koncentrace vitamínu D (míra pravděpodobnosti OR = 0,854; 95% interval spolehlivosti CI:

0,805–0,907; $p < 0,001$) a poměr levé síně ku tělesnému povrchu (OR = 1,077; 95% CI: 1,003–1,156; $p < 0,05$). Optimální mezní hodnota koncentrace vitamínu D pro predikci FS byla 16,5 ng/ml, se senzitivitou 76 % a specificitou 65,5 %.

Závěr: U nemocných s chronickým srdečním selháním je nízká plazmatická koncentrace 25-hydroxyvitamínu D velmi významně spojena s výskytem fibrilace síní.

Endocrine. 2016 May;52(2):395–396.

Eczematous dermatitis due to subcutaneous teriparatide injection.

Chu H, Kim DS.

Teriparatid neboli rekombinantní lidský parathormon se používá k terapii osteoporózy. Může mít vedlejší účinky na kůži, jako například kopřivku, bolest v místě vpichu, otok, podlitinu nebo svědění. Až dosud ale neexistuje zmínka o tom, že by způsoboval šířící se ekzematózní reakci. Popis případu: u 47letého muže byla stanovena diagnóza osteogenesis imperfecta a před extrakcí zubů dostal podkožní injekci teriparatidu. Došlo u něj k rozvoji mnohočetných erytematózních papul a plaků na břiše okolo místa vpichu. Byla provedena kožní biopsie, prokazující mírnou spongiózu a kolem malých žilek povrchovou lymfocytární infiltraci s nečetnými eozinofily. Pro suspektní polékovou reakci byla pozastavena aplikace injekcí a nemocný dostal lokálně steroidy. Jeho stav se dramaticky zlepšil. Autoři tímto prezentují hypersenzitivní ekzematózní reakci po aplikaci teriparatidu, která jako vedlejší účinek této léčby ještě popsána nebyla.

Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jun;84(6):904–911.

Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications.

Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L.

Pseudohypoparatyreóza (PHP) je způsobena mutací v GNAS genu nebo posunutím lokusu GNS komplexu. Porucha vede k rezistenci cílových tkání na parathormon, což má za následek hypokalcemii a hyperfosfatemii. Studií o nemocných s PHP je poměrně málo. Autoři se zaměřili na výskyt PHP v dánské populaci, rizika komplikací a míru mortality u těchto nemocných.

Design studie: Pacienti byli identifikováni pomocí dánského národního registru a databáze preskripcí, s následným ověřením v dokumentaci.

Metodika: Pro každý případ onemocnění byly v populaci náhodně vybrány tři kontrolní osoby téhož věku (± 2 roky) a pohlaví. Dokumentováno je 60 pacientů s PHP, což odpovídá prevalenci 1,1/100 000 obyvatel. Průměrný věk při diagnóze činil 13 let (rozpětí 1–62 let), 42 nemocných jsou ženy. Pouze ve 14 případech je k dispozici prokázaná mutace v GNAS1 genu.

Výsledky: V porovnání s kontrolními jedinci mají nemocní s PHP zvýšené riziko výskytu neuropsychiatrických poruch ($p < 0,01$), infekcí ($p < 0,01$), křečů ($p < 0,01$) a katarakty ($p < 0,01$). Jejich riziko renálních a kardiovaskulárních chorob, malignit a zlomenin se od běžné populace nelišilo. Tytéž trendy zaznamenala bližší analýza u podskupiny nemocných s prokázanou mutací v GNAS1 genu.

Závěr: Pacienti s PHP mají zvýšené riziko výskytu neuropsychiatrických poruch, infekcí, katarakty a stavů spojených s křečemi. Nicméně jejich mortalita se od běžné populace neliší.

Clin Chim Acta. 2016 Jun 1;457:123–124.

Hypercalcemia and elevated concentration of vitamin D: A case report too easy to be true.

Belaidi N, Georges A, Lacroix I, Croissonnier A, Ducros V, Souberbielle JC, Corcuff JB.

Endogenní protilátky mohou při laboratorním vyšetření interferovat. Autoři předkládají případ pacienta, který byl zkoumán pro hyperkalcemii a nízkou plazmatickou koncentraci parathormonu. Při vyšetření na automatickém analyzátoru u něj sérová koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25OHD) překročila horní mez rozpoznatelnou přístrojem (nad 150 ng/ml). Ale po naředění séra nebyly výsledky lineární. Posléze se podařilo detekovat monoklonální peak imunoglobulinu G (30 g/l) při myelomu. Alternativní vyšetření koncentrace 25OHD (RIA; hmotnostní spektrometrie) přineslo výsledek pod 25 ng/ml. Eliminace endogenního imunoglobulinu ze séra pak umožnila získat správný výsledek i na původním analyzátoru.

Diskuse a závěry: Matoucí na tomto případě bylo, že nalezená zjevně vysoká koncentrace 25OHD provázela hyperkalcemii s nízkou hladinou parathormonu, a stav se tudíž jevil jako intoxikace vitamínem D. Nalezení interference v laboratorním vzorku vyžaduje zkušenost a povědomí o této možnosti, ale pokud nastane takové podezření, je třeba mít na paměti, že existují alternativní vyšetřovací metody schopné interferující látky odhalit (včetně monoklonálních imunoglobulinů).

Clin Endocrinol (Oxf). 2016 Jun;84(6):837–844.

How well are the optimal serum 25OHD concentrations reached in high-dose intermittent vitamin D therapy? A placebo-controlled study on comparison between 100 000 IU and 200 000 IU of oral D3 every 3 months in elderly women.

Välimäki VV, Löyttyniemi E, Pekkarinen T, Välimäki MJ.

Dávkování při suplementaci vitamínem D by mělo být takové, aby udrželo optimální sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25-OHD) po celý rok. Je známo, že intermitentní podávání zlepší adherenci. Autoři porovnávali dvě dávkovací schémata. Primárním výstupem studie byl procentuálně nárůst sérové koncentrace 25-OHD s cílem dosažení 75 nmol/l nebo 50 nmol/l.

Design studie: Porovnání dvou skupin léčených, s náhodným výběrem a kontrolou placebem. Účastnilo se 60 žen ve věku $75,0 \pm 2,9$ roku, které dostávaly 100 000 (skupina 1D) nebo 200 000 (skupina 2D) vitamínu D₃, či placebo perorálně každé tři měsíce po dobu jednoho roku. Ve všech skupinách se současně podávalo kalcium v dávce 1 g denně.

Vyšetření: U všech účastnic byla sledována plazmatická koncentrace 25-OHD, 1,25-dihydroxyvitamínu D, parathormonu, sklerostinu, ionizovaného kalcia, odpadu kalcia do moči, renální funkce a změny ukazatelů kostního obratu.

Výsledky: Koncentrace 25-OHD sice stoupla, ale rozdíly mezi oběma aktivními skupinami byly na hranici významnosti ($p = 0,0554$). Bezprostřední vzestup zaznamenala skupina 2D po podání ve třetím a šestém měsíci studie. Ve skupině 1D a 2D dosáhlo cílové plazmatické koncentrace 75 nmol/l 51,2 % a 57,7 % sledovaných žen. Koncentrace parathormonu se lišily jen málo ($p = 0,0759$) s tendencí klesat časně po podání bolusu vitamínu D. Hodnoty kalciurie se mezi aktivními skupinami lišily významně ($p = 0,0193$) díky vzestupu v prvním týdnu po aplikaci vitamínu D.

Závěry: Dávky 100 000 a 200 000 IU perorálního cholekalciferolu nejsou schopny během roku stabilizovat koncentraci 25-OHD v krvi nad požadovaných 75 nmol/l. Ke zlepšení účinnosti perorální suplementace nárazovými bolusy perorálního vitamínu D bude lepší zkrátit intervaly, než navyšovat dávku.