

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Členové:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
 Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Džúrik, DrSc., Slovensko
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 Doc. MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha
 MUDr. Václav Vyskočil, CSc., Plzeň
 Doc. MUDr. Hanuš Wiłczek, CSc., Praha

Adresa šéfredaktora:
 Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.
 Revmatologický ústav
 Na slupí 4, 128 50 Praha 2

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz
 Redakce: Marie Janovicová, PhDr. Jiří Lukas
 Inzerce: Marie Janovicová
Sazba: SILVA, s. r. o.
 Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz
Tisk: Grafotechna,
 Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96 ze dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obrazovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou honorovány.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



OBSAH

ČLÁNKY

Statiny a kostní metabolismus. Prehľadný referát	4
<i>R. Ištók, M. Stančíková, K. Švík, J. Rovenský</i>	
Tvorba doporučených postupů v osteologii	6
<i>V. Palička</i>	
Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy	8
Kalcimimetika – perspektivní přípravky pro léčbu hyperparathyreózy	14
<i>Š. Kutílek, M. Bayer</i>	
Mléko a mléčné výrobky – důležitá složka výživy dětí i dospělých	18
<i>J. Dostálová</i>	

INFORMACE

Zprávy ze zasedání výboru SMOS	21, 25
Kalendář kongresů	23
Pediatrické pracovní skupiny založení při ASBMR	24
<i>Š. Kutílek</i>	
Pokyny autorům	27

Obrázek na titulní straně: Snímek Th–L přechodu páteře metodou CT 3D, jež dovoluje odfiltrovat měkké tkáně, u nemocného s difúzní idiopatickou skeletální hyperostózou. (Archiv dr. L. Halmana.)



akciová spoločnosť – Cífer



Lilly

Answers That Matter.



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Editors:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
 Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Slovensko
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 Doc. MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha
 MUDr. Václav Vyskočil, CSc., Pízeň
 Doc. MUDr. Hanuš Wilczek, CSc., Praha

Adresse of Editor in Chief:
 Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.
 Revmatologický ústav
 Na slupi 4, 128 50 Praha 2

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz
 Marie Janovicová, PhDr. Jiří Lukás
 Advertising: Marie Janovicová

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: Grafotechna Ltd.

Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.
 The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

ARTICLES

- | | |
|---|-----------|
| Statins and bone metabolism | 4 |
| <i>R. Ištok, M. Stančíková, K. Švík, J. Rovenský</i> | |
| Developing guidelines in osteology | 6 |
| <i>V. Palička</i> | |
| Recommended guidelines for diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis | 8 |
| Calcimimetics – perspective agents in the treatment of hyperparathyroidism | 14 |
| <i>Š. Kutílek, M. Bayer</i> | |
| Milk and dairy products – an important nutritional component both in children and adults | 18 |
| <i>J. Dostálová</i> | |

INFORMATIONS

- | | |
|--|---------------|
| Minutes of the Committee meeting of the Society for metabolic bone diseases | 21, 25 |
| Congress Announcements | 23 |

Cover page: View of spinal Th–L junction by the CT 3D method, eliminating features of soft tissues, in a patient with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. (By courtesy of dr. L. Halman.)

inzerce ROCHE

Statíny a kostný metabolizmus

Prehľadný referát

R. IŠTOK, M. STANČÍKOVÁ, K. ŠVÍK, J. ROVENSKÝ

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

SÚHRN

Ištok R., Stančíková M., Švík K., Rovenský J.: **Statíny a kostný metabolizmus.**

V ostatnom čase sa ukázalo, že statíny, inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl CoA reductázy, používané v liečbe hyperlipidémie majú schopnosť stimulovať osteoformáciu a zároveň inhibovať osteoresorpciu. Mechanizmus ich účinku na osteoblasty aj osteoklasty je pravdepodobne úzko spojený s inhibíciou prenylácie proteínov v dôsledku nedostatku izoprenoidných medziproduktov statínmi inhibovanej mevalonátovej dráhy. Výsledky doterajších klinických štúdií skúmajúcich účinky podávania statínov na kostný metabolizmus sú však značne rozporné. Statíny v súčasnosti používané pri liečbe hyperlipidémie sa pri systémovom podávaní dostávajú do kosti len v malej miere, perspektívou v liečbe osteoporózy sú statíny s lepšou dostupnosťou v kostnom tkanive.

Kľúčové slová: statíny – osteoformácia – osteoresorpcia – osteoporóza

SUMMARY

Ištok R., Stančíková M., Švík K., Rovenský J.: **Statins and bone metabolism.**

Research revealed that statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, used in the treatment of hyperlipidaemia, can stimulate bone formation as well as inhibit bone resorption. Their mechanism of action on both osteoblasts and osteoclasts is most probably due to the inhibition of protein prenylation due to a lack of isoprenoid intermediate products of the mevalonate pathway inhibited by statins. So far, the results of clinical trials that investigated the effect of statin administration on bone metabolism are highly contradictory. With systemic administration, only a small proportion of the statins now used in the management of hyperlipidaemia reaches the bone. Only statins with better availability in bone tissue have a future in the treatment of osteoporosis.

Keywords: statins – bone formation – bone resorption – osteoporosis

Osteologický bulletin 2003;8(1):4–5

Adresa: Mgr. Richard Ištok, Národný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 12 Piešťany

Došlo do redakcie: 19. 2. 2003

Za posledných 25 rokov sa vedomosti o osteoporóze významne rozrástli. Pacienti s osteoporózou strácajú až 50 % kostnej hmoty a to na kritických miestach skeletu s výrazným narušením mikroarchitektúry kostí. Súčasná liečba osteoporózy využíva najmä lieky prevažne inhibujúce osteoresorpciu (napríklad bisfosfonáty, SERM, kalcitonín a estrogény). Zo skupiny bisfosfonátov sa najčastejšie používajú alendronát, risedronát a zo skupiny selektívnych modulátorov estrogénových receptorov (SERM) je to raloxifén. Tieto lieky stabilizujú kostnú hmotu inhibíciou funkcie osteoklastov. Nárast kostnej hmoty však obyčajne nepresahuje 2 % za rok. Málo účinná je táto terapia u pacientov s nízkym kostným obratom ako sú napríklad starí ľudia so senilnou osteoporózou.

Alternatívou antiresorpčnej liečby osteoporózy je podávanie látok s anabolickými účinkami, ktoré špecificky stimulujú osteoformáciu. Z anabolických liekov sa v praxi využívajú fluoridy, anabolické steroidy, v štádiu klinických skúšok sú parathormón a stronciové preparáty.

Statíny, kompetitívne inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductázy, sú lieky často používané v prevencii aterosklerózy a liečbe hyperlipidémie. HMG-CoA reductáza je kľúčovým rýchlosť určujúcim enzýmom na začiatku metabolickej dráhy cholesterolu a ďalších izoprenoidných látok (mevalonátová dráha). Dôležitými medziproduktami tejto dráhy sú aj farnezyldi-

fosfát a geranylgeranyldifosfát. Tieto látky sú potrebné pri posttranslačnej modifikácii mnohých proteínov (signálne proteíny Ras, Rho, Rac, Rab, jadrové laminíny). Modifikáciu proteínov farnezylovými alebo geranylgeranylovými skupinami katalyzujú špecifické prenyl-proteín transferázy; tento dej sa nazýva prenylácia. Prenylácia niektorých bielkovín je nevyhnutná pre ich správnu biologickú funkciu, ovplyvňuje najmä väzbu molekúl s membránami a interakcie s inými proteínmi.

Nedávno sa ukázalo, že mocný antiresorpčný účinok aminobisfosfonátov je pravdepodobne spôsobený aj inhibíciou prenylácie malých signálnych guanozíntrifosfatáz v osteoklastoch. Defektné proteíny sú nefunkčné, čo vyvoláva apoptózu osteoklastov a spomalenie osteoresorpcie. Aminobisfosfonáty inhibujú enzým farnezyldifosfát syntázu, čím zabraňujú vzniku farnezyldifosfátu aj geranylgeranyldifosfátu. Zdá sa, že najcitlivejším bodom pre osteoklasty je geranylgeranylácia, pretože obnova geranylgeranylácie bez súčasnej obnovy farnezylácie dokáže potlačiť účinok bisfosfonátov na osteoklasty. Navyše, selektívny inhibítor geranylgeranylácie proteínov GGTI-298 účinkuje na osteoklasty podobným spôsobom ako bisfosfonáty [1,2]. Luckman a spol. [3] však zistili, že okrem bisfosfonátov indukuje apoptózu osteoklastov *in vitro* aj mevastatín, prírodný statín fungálneho pôvodu. Vzhľadom na uvedené poznatky o osteoklastoch to vlastne neprekvapuje; inhibíciou

HMG-CoA reductázy je potlačená syntéza všetkých izoprenoidov a následne aj prenylácia proteínov. Autori ale nepredpokladali, že by mevastatín mohol účinne inhibovať osteoresorpciu *in vivo*, nakoľko na rozdiel od bisfosfonátov sa nevychyťava selektívne v kostiach.

Nie sú to však len osteoklasty, na ktoré statíny v kosti pôsobia. Prekvapením, ktoré sa stalo impulzom k ďalšiemu intenzívnemu výskumu vplyvu statínov na kostný metabolizmus, bolo zistenie, že tieto látky výrazne stimulujú osteoblasty. V ostatnom čase sa identifikovalo a charakterizovalo niekoľko významných signálnych molekúl radiaciach vývoj kostných buniek. Jeden z týchto faktorov, ktorý stimuluje diferenciáciu osteoblastov je kostný morfogenetický proteín 2 (BMP-2). Práve BMP-2 vybrali Mundy a spol. [4] pre skrining prírodných nízkomolekulárnych látok. Pomocou metódy identifikujúcej látky aktivujúcej promotor génu pre BMP-2 otestovali Mundy a spol. viac ako 30 000 zlúčenín so zaujímavým výsledkom: jedinou aktívnou látkou z testovaného súboru bol lovastatín. Ďalšie experimenty ukázali, že podobné vlastnosti majú aj ďalšie statíny mevastatín, simvastatín a fluvastatín. Prítomnosť týchto statínov vyvoláva v bunkových kultúrach osteoblastov zvýšenú expresiu mRNA pre BMP-2. Už pri koncentrácii 2,5 μ M simvastatínu v inkubačnom médiu osteoblastov sa zvyšuje produkcia BMP-2 až 2,7 násobne. Zistili tiež, že viaceré statíny zvyšujú dvojnásobne až trojnásobne osteoformáciu *in vitro* v orgánovej kultúre neonatálnej myšej kosti kalvy. Pritom bol zaznamenaný aj výrazný nárast počtu osteoblastov vo všetkých štádiách diferenciácie. Pri lokálnej subkutánnej aplikácii lovastatínu a simvastatínu trikrát denne nad kosť kalvy u myší pozorovali až 50% nárast kostnej novotvorby už po 5 dňoch aplikácie. Ovariectomované potkanie samice, liečené systémovo podávaním statínov per os mali výrazne zvýšenú kostnú densitu v porovnaní s neliečenými potkaniami samicami.

Prekvapivé výsledky Mundyho a spol. vzbudili v odborných kruhoch nečakaný záujem. Účinok statínov na produkciu BMP-2 a diferenciáciu osteoblastov *in vitro* vzápätí potvrdili dva ďalšie výskumné tímy [5,6].

Súčasne boli publikované aj štúdie *in vivo* na potkaních samicach. U ovariectomovaných potkaních samíc liečených cerivastatínom per os v dávke 0,1 mg/kg/deň narástla pevnosť kortikálnej kosti a signifikantne sa zvýšila densita kostného minerálu (BMD) a rezistencia k fraktúram [7]. Simvastatín aplikovaný per os potkaním samiciam zvyšoval signifikantne pevnosť v tlaku stavcov [8].

Mechanizmus, akým statíny pôsobia na osteoformáciu sa pokúsili hlbšie preskúmať Garrett a spol. [9]. V sérii experimentov získali dôkazy, že stimulačný účinok statínov na osteoblasty je viazaný na inhibíciu HMG-CoA reductázy a následnú inhibíciu geranylgeranylácie Rho guanozíntrifosfatáz. Blokovanie aktivity Rho má za následok expresiu endotelialnej NO syntázy, ktorá v konečnom dôsledku vedie k zvýšenej transkripcii BMP-2, stimulujúceho diferenciáciu osteoblastov.

Doteraz ale nie je uspokojivo zodpovedaná otázka, či statíny v súčasnosti používané v liečbe hyperlipidémie pozitívne ovplyvňujú kostný metabolizmus pri perorálnom podávaní u ľudí. Zatiaľ čo dve staršie retrospektívne klinické štúdie zistili zvýšenie BMD

po aplikácii statínov u pacientov s diabetes mellitus typu 2 [10] a postmenopauzálnych žien [11], najčerstvejšie publikovaná perspektívna štúdia z tohto roku [12] nepreukázala žiadny signifikantný efekt podávania statínov na BMD u postmenopauzálnych žien. Podobná situácia je aj v prípade sledovania vplyvu statínov na riziko fraktúr. Podávanie statínov znižovalo riziko fraktúr u starších žien vo viacerých štúdiách [13,14]. Iné práce tieto výsledky nepotvrdili [15,16].

Pozorované účinky statínov na kostné bunky (aktivácia osteoblastov a zároveň inhibícia osteoklastov) *in vitro* predstavujú na prvý pohľad ideálnu kombináciu pre terapiu osteoporózy. Treba si však uvedomiť, že v súčasnosti používané statíny boli selektované aj podľa farmakokinetických vlastností tak, aby sa kumulovali v mieste biosyntézy cholesterolu, tj. v pečeni. Pri perorálnom podávaní je ich dostupnosť v kostiach pri väčšine z nich minimálna. To je pravdepodobne aj jednou z príčin rozporných výsledkov klinických štúdií. Nádejnou perspektívou v liečbe osteoporózy sú statíny s lepšou dostupnosťou v kostnom tkanive.

Literatúra

- Rogers MJ, Coxon FP. The mevalonate pathway in osteoclast signalling. *Calcif Tissue Int* 2002;70:242.
- Van Beek E, Lowik C, Van der Pluijm G et al. The role of geranylgeranylation in bone resorption and its suppression by bisphosphonates in fetal bone explants in vitro: A clue to the mechanism of action of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Bone Min Res* 1999;14:722-729.
- Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Min Res* 1998;13:581-589.
- Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-1949.
- Maeda T, Matsunuma A, Kawane T et al. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280:874-877.
- Sugiyama M, Kodama T, Konishi K et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein 2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271:688-692.
- Wilkie D, Bowman B, Lyga A et al. Cerivastatin increases cortical bone formation in OVX rats. *J Bone Min Res* 2000;15,Suppl.:549.
- Oxlund H, Andreassen TT. Simvastatin given orally to adult rats increases the compressive strength of vertebral bodies. *J Bone Min Res* 2000;15,Suppl.:549.
- Garrett IR, Esparza J, Chen D et al. Statins mediate their effect on osteoblasts by inhibition HMG-CoA reductase and ultimately BMP-2. *J Bone Min Res* 2000;15,Suppl.:225.
- Chung YS, Lee MD, Lee SK et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1137-1142.
- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218-2219.
- Sirota J, Honkanen R, Kroger H et al. Relation of statin use and bone loss: A prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:537-541.
- Chan KA, Andrade SE, Boles M et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355:2185-2188.
- Wang PS, Solomon DH, Mogun H et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3205-3210.
- Lacroix AZ, Cauley JA, Jackson R et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the women's Health Initiative Observational Study. *J Bone Min Res* 2000;15,Suppl.:155.
- Van Staa TP, Wegman SLJ, de Vries F et al. Use of statins and risk of fractures. *J Bone Min Res* 2000;15,Suppl.:155.

Tvorba doporučených postupů v osteologii

V. PALIČKA

Osteocentrum, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Před několika lety Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) s využitím grantové úlohy České lékařské společnosti JEP a ministerstva zdravotnictví vypracovala „Doporučené postupy“ pro diagnostiku a léčbu osteoporózy. Z různých organizačních důvodů byly oficiálně publikovány až v roce 2001 a v současné době nepochybně vyžadovaly inovaci. Výbor SMOS proto rozhodl o přípravě nových doporučení. Takováto doporučení existují v mnoha zemích světa a v současné době je připravována (květen 2003) konference středoevropských zemí, která by měla diskutovat vzájemnou blízkost (či vzdálenost) doporučení v jednotlivých zemích, které nás obklopují.

Každé doporučené postupy musí vycházet ze seriózních podkladů. Není možné předpokládat, že by kdokoli byl schopen sám stanovit diagnostické a terapeutické postupy z vlastních zkušeností. Obvyklý postup vychází ze shromáždění kvalitních publikovaných a pokud možno oponentovaných dat a stanovisek a jejich zpracování s přihlédnutím k místním podmínkám. Ve vyspělých zemích světa převažují dva postupy:

- zpracování dat skupinou špičkových odborníků s využitím literatury a publikovaných znalostí,
- svolání konference (nebo využití sjezdu či kongresu), na které jsou návrhy a stanoviska veřejně diskutovány a hledán konsensus.

Pro současnou situaci jsme v ČR zvolili prozatím postup první, máme ale v úmyslu jej de facto spojit s postupem druhým. Výbor SMOS jmenoval přípravnou skupinu, která připravila podklady pro návrh doporučených postupů a po jejich oponentuře a zohlednění připomínek ostatních členů výboru je připravila k publikaci, kterou nacházíte v tomto čísle Osteologického bulletinu. Příprava materiálů musí vždy vycházet z podkladů, které mají potřebnou váhu a tato váha bývá někdy ve výsledném dokumentu označena. Jako doporučení s největší vahou bývají označovány metaanalýzy, shrnující data z randomizovaných a kontrolovaných studií, menší váhu mají jednotlivé randomizované kontrolované studie, kontrolované studie bez randomizace, dobře připravené a provedené studie atd. Po obsáhlé diskusi vychází námi publikovaný materiál ze dvou zásadních materiálů – amerického a kanadského doporučení, publikovaných v roce 2001 a 2002. Je zaměřen jen na osteoporózu postmenopauzální a to především na její diagnostiku a léčbu. Vědomě nekomentuje do detailů prevenci osteoporózy, protože toto doporučení by mělo být zpracováno jako samostatný materiál. Rovněž tak doporučení pro prevenci, diagnostiku a léčbu steroidy indukované osteoporózy bude vydáno v průběhu tohoto roku jako další materiál. V současné době je v přípravě jako společné stanovisko SMOS a České revmatologické společnosti.

Předkládané doporučení doznalo proti předchozím stanoviskům některých výraznějších změn. Podrobně rozebírá rizikové faktory, které by měly zvýšit pozornost pacienta i ošetřujícího lékaře a být indikací pro podrobnější vyšetření. Tyto rizikové faktory jsou po-

jaty širše, tedy nejen pro klasickou osteoporózu postmenopauzální, ale i pro některé další rizikové stavy a situace. V diagnostice a monitorování nemoci i její léčby je kladen důraz na klinické a laboratorní vyšetření, ve stanovení denzity kostního minerálu (BMD), především na měření BMD v osovém skeletu technikou DXA. Ta se stává v ČR stále dostupnější a je v současné době nepochybně metodou volby. Techniky periferního DXA měření jsou opodstatněné pro diagnostiku a monitorování jen při nedostupnosti možnosti měření osového skeletu nebo jako vyšetření doplňující. Ultrazvuková vyšetření přinášejí informaci jiného charakteru a významu.

Ve farmakoterapii postmenopauzální osteoporózy jsou zohledněny především poznatky o vývoji nových lékových skupin a současně nové poznatky o příznivých i méně příznivých účincích léků dosud používaných. Rozsáhlé publikace a následně odborné diskuze o výhodách a nevýhodách suplementační terapie estrogenu je potřeba posuzovat i s ohledem na typy preparátů registrovaných a používaných na českém trhu. V této terapii je individualizace přístupu a výběru vhodného preparátu snad nejdůležitější, a to především s vědomím, že estrogenová suplementační terapie je léčbou cílenou především na jiné choroby a příznaky. S výjimkou obecných terapeutických postupů (životospráva, pohyb, suplementace kalcia a vitamínu D) nemá předkládané doporučení algoritmus, který by vyžadoval zahájení léčby jednou skupinou a teprve při její neúspěšnosti (nebo nemožnosti podání) umožňoval nasazení jiného preparátu. Je v tomto smyslu stavěno na potřebě individualizace terapie pro pacientky a zodpovědného přístupu lékaře. Shrnuje proto nejen pozitivní účinky jednotlivých lékových skupin, ale uvádí i verifikované vedlejší a nepříznivé účinky terapie.

Autoři předkládaného doporučení se rozhodli zpracovat dostupná a validní data a publikovat je. Jako nezbytnost však vidí i využití výhod veřejné diskuze, která je nejen otevřena okamžikem publikace materiálu, ale bude předmětem samostatného bloku na 6. Kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích v říjnu 2003. Spojíme tak výhody obou možných způsobů přípravy dokumentu s cílem využít získaných poznatků k jeho brzké aktualizaci.

Literatura:

- American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001;7/4:293–312.
- 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canad Med Assn J* 2002;167/10S:1–34.
- Blahoš J, Palička V. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Léčba osteoporózy. Projekt MZ ČR a ČLS JEP, 2001; www.cls.cz/dp.
- Palička V, Blahoš J. Doporučené postupy pro praktické lékaře. Diagnostika osteoporózy. Projekt MZ ČR a ČLS JEP, 2001; www.cls.cz/dp.

inzerce LÉČIVA

Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy

Zpracoval výbor Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně v únoru 2003

Doba platnosti je omezena vydáním dalšího stanoviska SMOS, které je předpokládáno v roce 2004

Koordinátor materiálu: V. Palička

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, V. Palička, J. Štěpán, V. Vyskočil

Autorský kolektiv:

M. BAYER, J. BLAHOŠ, P. BROULÍK, R. DOLEČEK, J. DONÁT, S. HAVELKA, P. KASALICKÝ,
Š. KUTÍLEK, V. PALIČKA, J. ŠTĚPÁN, K. TRNAVSKÝ, V. VYSKOČIL, H. WILCZEK

Korespondence: prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové

Osteoporóza je významným onemocněním masového výskytu, a představuje závažný zdravotní a sociální problém. Je to generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované zhoršenou mechanickou odolností kostí. Zhoršená mechanická odolnost kosti je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty, a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin. V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let. Celkově osteoporóza postihuje více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu a zkracují délku života. Věkově specifická incidence zlomenin kyčle se za posledních 20 let v České republice zdvojnásobila a tuto zlomeninu každoročně utrpí 4 % všech žen starších 85 let. Tyto zlomeniny vedou u pětiny postižených osob během prvního roku po úrazu k úmrtí a až u poloviny nemocných k závislosti na dopomoci. Zlomeninám lze předejít vhodnými opatřeními. Ta se týkají včasné identifikace osob se zvýšeným rizikem osteoporózy a zlomeniny, opatření k eliminaci ovlivnitelných faktorů rizika, medikamentózních opatření, a konečně ověření účinnosti těchto opatření. To je předmětem následujících doporučených postupů.

Toto doporučení bylo zpracováno na základě publikovaných stanovisek Světové zdravotnické organizace, Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF), Americké asociace pro klinickou endokrinologii, a Kanadské společnosti pro osteoporózu a stanoviska Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP.

Rozhodnutí o vyšetření pro zjištění osteoporózy vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby, a z výsledků klinického vyšetření. Klinické rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Faktory uvedené v *tabulce 1* je doporučeno posuzovat u všech žen po menopauze a u mužů starších 50 let. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření, cílená na ověření osteoporózy. Osteodenzitometrie má opodstatnění jen u osob, které mají zájem o případně potřebná preventivní nebo léčebná opatření.

Osteodenzitometrické vyšetření identifikuje osoby s nízkou kostní hmotou. U osob bez prodělané zlomeniny je denzita kostního minerálu (BMD) nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny. Výsledky osteodenzitometrického vyšetření se vyjadřují jako T-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladých zdravých osob téhož pohlaví) nebo jako Z-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD

u stejně starých osob téhož pohlaví). Pokud je Z-skóre nižší než -2 , je vždy třeba vyloučit sekundární osteoporózu. Každé snížení BMD o jednu směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T-skóre mezi -1 a $+2,5$ se považují za zcela normální a není třeba dalších opatření. Při osteopenii (T-skóre mezi -1 a $-2,5$) závisí rozhodnutí o vhodnosti diferenciální diagnostiky snížené BMD na zvážení klinického stavu a dalších rizikových faktorů zlomenin. Osteodenzitometrický nález osteoporózy (T-skóre nižší než $-2,5$, podle doporučení IOF v celkovém proximálním femuru, zpravidla také v bederní páteři, krčku femuru a/nebo v distálním předloktí) vyžaduje diferenciální diagnostiku, vyšetření a posouzení dalších rizikových faktorů zlomenin. Kritérium T-skóre při hodnocení stupně úbytku kostní hmoty lze uplatňovat výhradně u osob vyšetřených pomocí dvouenergievé rentgenové absorpciometrie (DXA) v uvedených místech skeletu.

BMD vypovídá o riziku zlomeniny v měřeném úseku skeletu lépe, než o riziku zlomeniny v jiném místě. Měření BMD pomocí DXA je po korekci na věk neúčinnějším vyjádřením rizika zlomeniny u žen po menopauze. U mužů není situace prozatím definitivně uzavřená, prozatím je doporučeno vyjádření odchylky naměřené BMD od průměrné hodnoty BMD u referenční populace mladých zdravých mužů (T-skóre).

Měření BMD v proximálním femuru vypovídá o riziku zlomeniny kyčle prokazatelně lépe (relativní riziko na každou změnu BMD o jednu směrodatnou odchylku je 2,4) než ultrazvukové vyšetření patní kosti (relativní riziko 1,6). DXA osového skeletu (bederní páteře, proximálního femuru a nebo celotělově) je preferenční metodou pro stanovení rizika zlomeniny. Měření BMD rtg absorpciometrií periferního skeletu je přijatelnou alternativou pouze pokud není dostupná DXA centrálního skeletu. Předpokladem diagnostiky pomocí osteodenzitometrie periferního skeletu a kvantitativní výpočetní tomografie páteře je užití vhodné prahové hodnoty T-skóre. Ultrazvuková vyšetření kosti nelze použít pro hodnocení BMD a stanovení diagnózy osteoporózy, ani pro monitorování účinnosti léčby.

Radiografické vyšetření hrudní a bederní páteře v boční projekci a bederní páteře v zadopřední projekci je nezbytné v indikovaných situacích k ověření prevalentních zlomenin obratlů a potvrzení nové zlomeniny, nelze ho však užít ke stanovení diagnózy osteoporózy.

Rizikové faktory zlomenin. Prokázaná zlomenina po 40. roce věku, nízká hodnota BMD, vyšší věk, údaj o osteoporotické zlomenině u matky, otce nebo sourozenců a častější pády (zvažovat lze také zrychlený úbytek kostní hmoty, výšku těla u žen nad 168 cm a kouření) disponují ke zvýšenému riziku zlomeniny a jsou

proto vodítkem při rozhodování o preventivních a léčebných opatřeních. Riziko zlomenin, o kterém vypovídá BMD, je nutné hodnotit s přihlédnutím k dalším rizikovým faktorům zlomenin.

Klinická diagnóza osteoporózy se považuje za prokázanou jednak u osob s BMD nižší než $-2,5$ T-skóre, ale také u pacientů s osteopenií, kteří utrpěli osteoporotickou zlomeninu po 40. roce věku. Za zlomeninu obratle se považuje snížení výšky obratle o 20 % (příp. proti výšce měřené stejným způsobem na sousedících obratlech), pokud lze vyloučit jiný důvod deformity. Je nutné zvažovat kumulativní charakter výpovědi výše uvedených faktorů o riziku zlomeniny.

Diferenciální diagnostika. Před vyslovením klinické diagnózy osteoporózy je nutné vyloučit jiné metabolické nebo nádorové osteopatie. Stanovení diagnózy postmenopauzální osteoporózy vyžaduje diferenciální diagnostiku sekundární osteoporózy. Součástí klinického vyšetření proto má být základní hematologické vyšetření, stanovení koncentrace kreatininu, vápníku, fosforu, albuminu, TSH a katalytické aktivity ALT, GMT a ALP v séru, elektroforetické vyšetření bílkovin séra a vylučování vápníku a fosfátů močí. U mužů je doporučeno vyšetření koncentrace testosteronu, dle možnosti preferenčně volného testosteronu v séru. Při diferenciální diagnostice osteopatií je v indikovaných případech vhodné vyšetřit sérové koncentrace parathormonu, 25-hydroxyvitaminu D, močový volný kortisol. V indikovaných případech je třeba zajistit kostní biopsii po dvojnásobném značení tetracyklinem. Vyšetření biochemických markerů kostní remodelace je odůvodněno k diferenciální diagnostice vysokoobratových osteopatií, k upřesnění rizika zlomeniny u starších žen, a před zahájením a během léčby k ověření účinků léčby na kostní metabolický obrat (pokud byla výpověď markeru při zvoleném způsobu léčby mezinárodně validována a pokud jsou dodržena kritéria kontroly kvality a provedení testu). Stejně jako osteodenzitometrii, tak i biochemická vyšetření je doporučeno preferenčně provádět na pracovištích se zajištěnou interní i externí kontrolou kvality.

Monitorování léčby. BMD má být vyšetřena vždy před zahájením léčby osteoporózy. Opakované vyšetření BMD v časových intervalech, zohledňujících nepřesnost měření, vypovídá o rychlosti změny množství kostního minerálu a proto i při léčení nemocných s osteoporózou potvrzuje účinek léčby na množství kostního minerálu. Pro posouzení změny BMD v čase lze užít jen osteodenzitometrii s pravidelnou kontrolou kvality měření (s dokumentovanou nejmenší významnou změnou pro daný přístroj a daného operátora), a měření provádět vždy na témže přístroji. Při užití antiosteoporických léků dochází ke změně BMD axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny.

Prevence a nefarmakologická terapie

Cílem preventivních opatření je dosáhnout maximálního množství kostní hmoty během dětství a dospívání, v dospělosti bránit ztrátám kostní hmoty v důsledku nevhodného životního stylu a rozvoji sekundární osteoporózy při některých onemocněních.

Všeobecné zásady:

Dostatečný příjem kalcia v dietě (doporučená denní dávka: dospívající 1 300–1 500 mg, dospělý do 50 let 1 000 mg, dospělý nad 50 let 1 200–1 500 mg, těhotná a kojící ženy 1 200 mg).

Pokud nelze dosáhnout doporučené dávky úpravou jídelníčku, je třeba vápník dodávat formou farmak. Je prokázáno, že dostatečný příjem kalcia významně zvyšuje nárůst kostní hmoty zejména u fyzicky aktivních dětí.

Saturace organismu vitaminem D (doporučená denní dávka 400 IU, nad 50 let věku 800 IU).

Protože intenzita slunečního svitu v našich geografických podmínkách není v průběhu roku dostačující, je vhodné zvláště v zimních měsících vitamin D dodávat: u rostoucího organismu, u paci-

entů s onemocněním, jež by mohlo vést k jeho deficitu a u všech seniorů bez rozdílu. Nelze-li zajistit denní podávání vitamínu D, je u dospělých možné použít jedné nárazové injekční dávky na počátku zimního období.

Udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy (nevhodná je zejména neúměrně nízká hmotnost).

Věku přiměřená fyzická aktivita

Fyzická aktivita (zejména rychlá chůze, běh, tanec, poskoky, gymnastika) prokazatelně vede ke zvýšení množství kostní hmoty a denzity kostního minerálu u vyvíjejícího se skeletu a snižuje ztrátu kostní hmoty v oblasti bederní páteře i proximálního femuru u postmenopauzálních žen.

Prevence pádů u seniorů

Cílené cvičení pro seniory, zaměřené na chůzi, udržení svalové síly a rovnováhy je v prevenci pádů prokazatelně účinné. Prevence pádů je multifaktoriální, patří k ní úprava prostředí (podlahy, prahy), zdravotní pomůcky (hole, brýle), korekce ostatní medicace apod.

Vyloučení nikotinizmu, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Všechna uvedená opatření jsou považována za preventivní a nefarmakologickou intervenci současně a měla by být uplatňována i v průběhu farmakologické léčby postmenopauzální osteoporózy.

Farmakologická terapie

Cíle léčby:

- zabránit zlomeninám,
- udržet množství a kvalitu kostní hmoty, nebo dosáhnout jejich úpravy,
- zmírnit klinické důsledky fraktur a deformit skeletu,
- zachovat tělesnou zdatnost.

Kdo má být léčen

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy je určena pro:

- ženy s osteodenzitometricky dokumentovanou osteoporózou (BMD T-skóre $-2,5$ a nižší),
- ženy se sníženou denzitou kostního minerálu, utrpěly-li osteoporotickou zlomeninu.

Riziko zlomeniny, o němž denzita kostního minerálu vypovídá, je třeba u každého pacienta hodnotit individuálně, především s ohledem na věk a prodělané zlomeniny.

Kalcium a vitamin D

Podávání kalcia a vitamínu D je základním léčebným opatřením a je považováno za nedílnou součást všech dále uvedených terapeutických postupů.

Dostupné formy

Vápník je nejvhodnější ve formě karbonátu nebo citrátu, vitamin D ve formě cholecalciferolu. Aktivní metabolity vitamínu D (1 alfa hydroxy vitamin D a kalcitriol) jsou indikovány pro léčbu involuční osteoporózy, pokud léčba vitaminem D a vápníkem nemá prokazatelné účinky na klinické a laboratorní projevy onemocnění (zejména pokud přetrvává sekundární hyperparatyreóza).

Dávkování a doba terapie

Dávkování kalcia je individuální podle složení jídelníčku. Celkový příjem kalcia by rozhodně měl dosáhnout doporučené denní dávky pro daný věk a pohlaví (viz prevence). Suplementace cholecalciferolem se pohybuje od 400 do 800 IU denně. Nelze-li zajistit denní podávání vitamínu D, je u dospělých možné použít jedné nárazové injekční dávky na počátku zimního období.

Trvání terapie není omezeno.

Účinnost

Je prokázáno, že suplementace kalcie v dávce 500–1 000 mg denně a vitaminem D v dávce 400–800 IU denně může snížit ztrátu kostní hmoty u žen, jež jsou déle než pět let po menopauze. Po-

kles počtu fraktur byl při podávání kalcia a vitamínu D doložen u žen starších 75 let.

Vedlejší účinky

Při terapii kalcie se může objevit obstipace a meteorismus, častěji při použití karbonátu. Hyperkalciurie se při dávkách pod 2 g denně vyskytuje výjimečně.

Tabulka 1
Rizikové faktory osteoporózy, které jsou indikací pro vyšetření osteoporózy

- Prokázaná zlomenina obratle, snížení tělesné výšky od 25 let o více než 3 cm.
- Zlomenina po 40. roce věku.
- Podezření na osteoporózu vyslovené na základě rtg vyšetření.
- Časté pády.
- Rodinná anamnéza osteoporotické zlomeniny (zejména zlomeniny kyčle u osob v přímém příbuzenském vztahu v 1. i 2. generaci).
- Po více než 5 letech od menopauzy, pokud není užívána hormonální substituční léčba.
- Po menopauze, pokud ženy končí hormonální substituční léčbu, mají další rizikové faktory a dosud nebyly osteodenzitometricky vyšetřeny.
- Fyzická inaktivita
- Body mass index < 19 kg/m², resp. hmotnost pod 57 kg u žen.
- Hmotnost těla proti stavu ve 25 letech nižší o více než 10 %.
- Věk nad 65 let.

Endokrinní a metabolická onemocnění

- Léčba kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce. BMD se má vyšetřit vždy už před zahájením léčby kortikosteroidy.
- Primární hyperparatyreóza.
- Hypogonadismus, sekundární amenorea trvající déle než rok.
- Anorexia nervosa.
- Prodělaná hyperfunkce štítné žlázy.

Poruchy výživy

- Malabsorpční syndromy, malnutrice, chronická onemocnění jater, stavy po operaci žaludku, nízký příjem vápníku potravou, špatné zásobení vitamínem D.
- Alkoholizmus.

Jiné příčiny sekundární osteoporózy

- Osteogenesis imperfecta.
- Mnohočetný myelom.
- Mastocytóza.
- Stav po transplantaci orgánů.
- Dlouhotrvající imobilizace.
- Revmatoidní artritida
- Chronická antikonvulzivní léčba.
- Dlouhodobá léčba heparinem, cytostatiky, antacidy, hormony štítné žlázy, analogy GnRH.

Kontraindikace

Kontraindikací léčby kalcie je hyperkalciurie nekorigovatelná thiazidy.

Bisfosfonáty

K léčbě postmenopauzální osteoporózy je v České republice registrována kyselina alendronová a risedronová.

Alendronát

Dostupné formy

Alendronát je k dispozici v tabletách po 10 mg (denní podávání) nebo 70 mg (podávání jednou týdně). Tabletou je třeba požit na lačno a zapít dostatečným množstvím obyčejné vody; a to nejméně 30 min. před jídlem, nápoji a jinými perorálními farmaky. Nejméně 30 min. po požití tablety by měla pacientka zůstat ve vzpřímené poloze (sed, stoj).

Dávkování a doba terapie

K terapii postmenopauzální osteoporózy se používá dávka 10 mg per os jednou denně, tentýž efekt na změnu denzity kostního minerálu a biochemických markerů byl prokázán u dávky 70 mg per os jednou týdně.

Doba trvání terapie není přesně určena. Nejpozději po dvou letech je potřeba podle terapeutického účinku zhodnotit další terapii. Snížení rizika zlomenin u žen s dokumentovanou osteoporózou bylo prokázáno při léčbě trvající 1–4 roky, denzita kostního minerálu se v páteři zvyšovala při léčbě trvající 7 let.

Účinnost terapie

Je prokázáno, že alendronát u nemocných s postmenopauzální osteoporózou snižuje ztrátu kostní hmoty a zvyšuje denzitu kostního minerálu v axiálním i periferním skeletu. Snižuje riziko vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin (proximální femur, předloktí) o 40–50 %. Pozitivní vliv alendronátu na denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a proximálního femuru přetrvával u starších pacientek nejméně dva roky po vysazení terapie.

Vedlejší účinky

K možným vedlejším účinkům léčby patří dráždění horní části gastrointestinálního traktu. Popsáno bylo pálení žáhy a nepříjemné pocity při polykání, výjimečně eroze v jícnu, ulcerace a krvácení. Vážnější obtíže se objevují asi u 0,1 promile léčených osob. Přítomnost závažných vedlejších účinků je důvodem k přerušení terapie. Údaje o bezpečnosti léčby delší než sedm let nejsou k dispozici.

Kontraindikace

Mezi kontraindikace léčby alendronátem patří kromě jeho nesnášenlivosti i neschopnost dodržet režim podávání (viz formy léku), hypokalcémie nebo abnormita jícnu způsobující zpoždění průchodu tablety. Relativní kontraindikací je onemocnění horní části gastrointestinálního traktu a těžší renální insuficience (clearance kreatininu pod 0,6 ml/s).

Risedronát

Dostupné formy

Risedronát je k dispozici ve formě 5 mg tablet. Tabletou je třeba požit na lačno a zapít dostatečným množstvím obyčejné vody; a to nejméně 30 min. před jídlem, nápoji a jinými perorálními farmaky. Nejméně 30 min. po požití tablety by měla pacientka zůstat ve vzpřímené poloze (sed, stoj).

Dávkování a doba terapie

K terapii postmenopauzální osteoporózy se používá dávka 5 mg per os jednou denně. Účinnost léčby risedronátem na snížení rizika zlomenin a denzitu kostního minerálu byla doložena při léčbě trvající po tři roky. Nejpozději po dvou letech je potřeba podle terapeutického účinku zhodnotit další terapii.

Účinnost terapie

Je prokázáno, že risedronát u nemocných s postmenopauzální osteoporózou zvyšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře a proximálního femuru a snižuje riziko vertebrálních i nonverteb-

rálních fraktur o 30–50 %. Dosud nebyla přesně stanovena míra změny kostní hmoty po ukončení terapie.

Vedlejší účinky

Výskyt vedlejších účinků se při léčbě risedronátem nelišil od placebové skupiny. Zda působí na gastrointestinální trakt odlišně než alendronát, není známo. Údaje o bezpečnosti léčby delší než tři roky nejsou k dispozici.

Kontraindikace

Kontraindikací terapie je nesnášenlivost risedronátu a hypokalémie.

Bisfosfonáty patří mezi léky volby pro postmenopauzální ženy s dokumentovanou osteoporózou, zejména v případě fraktury obratle v osobní anamnéze.

Kalcitonin

Dostupné formy

V ČR jsou registrovány přípravky kalcitoninu k terapeutickému užití ve formě injekční (s.c. nebo i.m. aplikace) a ve formě nasálního spreje. Injekční forma je registrována ve formě 50 IU a 100 IU dávek, nasální forma je dostupná ve formě 100 IU a 200 IU v jedné dávce.

Dávkování a doba terapie

Injekční aplikace má častější vedlejší účinky (nausea, flush) než forma nasálního spreje; i u té se však vzácně objevují příznaky flushu. Nejsou-li zvláštní důvody, je preferována forma nasálního spreje. Obvyklá terapeutická dávka je 200 IU denně, bez pauz. Optimální doba podávání není přesně známa, doporučené podávání kalcitoninu je nejméně 2 roky. Další podávání je vázáno na zhodnocení terapeutického účinku.

Účinnost terapie

Četné prospektivní, randomizované a placebem kontrolované studie prokázaly terapeutický efekt kalcitoninu v léčbě osteoporózy. Antiresorpční efekt je vyjádřen vzestupem denzity kostního minerálu především v oblasti bederní páteře, nejednotné jsou údaje o vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti proximálního femuru. Rozsáhlá pětiletá studie prokázala pokles incidence nových vertebrálních fraktur o 36 % při dávce 200 IU formou nasálního spreje denně; pokles incidence fraktur proximálního femuru a jiných nevertebrálních fraktur nebyl prokázán. Snížení rizika zlomenin při denním podávání 100 IU nebo 400 IU nebylo prokázáno.

Přidatným pozitivním efektem terapie kalcitoninem je jeho analgetický účinek.

Vedlejší účinky

Injekční forma má vedlejší účinky až ve 20 %. Obvykle jsou charakterizovány nauzeou, lokální reakcí v místě aplikace a generalizovanou cévní reakcí typu flashe. Nasální forma má vedlejší účinky velmi vzácně, reprezentované obvykle rhinitidou a nasálním dyskomfortem.

Kontraindikace

Kontraindikací injekční i nasální formy kalcitoninu je přecitlivělost a alergická reakce.

Kalcitonin je lékem volby především u bolestivého syndromu v důsledku osteoporotické fraktury obratle nebo u osteoporózy provázené bolestivým syndromem, nereagujícím na běžnou analgetickou terapii a při Sudekově syndromu.

Selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERM)

Dostupné formy

Ze skupiny selektivních modulatorů estrogenních receptorů (SERM) je v ČR registrován pro léčbu osteoporózy raloxifen v tabletové formě (60 mg) pro perorální podání.

Dávkování a doba terapie

Doporučená denní dávka raloxifenu je 60 mg denně per os. Op-

timální doba podávání není přesně známa, účinek a bezpečnost je dokumentována po dobu nejméně 40 měsíců. Nejpozději po dvou letech je potřeba podle terapeutického účinku zhodnotit další terapii.

Podávání raloxifenu může akcentovat nebo revokovat menopauzální symptomy, zejména v prvních letech po menopauze.

Účinnost terapie

Rozsáhlé randomizované studie potvrzují antiresorpční účinnost raloxifenu v dávce 60 mg denně po dobu 4 let. Podávání raloxifenu významně zvyšuje denzitu kostního minerálu jak v oblasti bederní páteře, tak v oblasti proximálního femuru. Riziko vertebrálních fraktur klesá při této terapii o 30–50 %, pokles incidence fraktur proximálního femuru a jiných extravertebrálních fraktur nebyl prokázán.

K dalším příznivým efektům terapie patří pokles koncentrace cholesterolu a LDL-cholesterolu v krevním séru (beze změny koncentrace HDL-cholesterolu), redukce výskytu karcinomu prsu s expresí estrogenních receptorů. Endometrium zůstává při léčbě raloxifenem atrofické a nezvyšuje se riziko nádorového onemocnění dělohy.

Vedlejší účinky

Raloxifen podobně jako estrogény zvyšuje riziko tromboembolické choroby ve srovnání s placebem. K dalším vedlejším účinkům, které se vyskytují zřídka, patří návaly horka (obdobné menopauzálním) a křeče v lýtkách.

Kontraindikace

Raloxifen je kontraindikován u žen s možností otěhotnění, u žen s tromboembolickou chorobou a u alergií na raloxifen.

Selektivní modulatory estrogenních receptorů patří mezi léky volby pro postmenopauzální ženy s dokumentovanou osteoporózou, zejména v případě fraktury obratle v osobní anamnéze.

Suplementační terapie estrogény

Dostupné formy

Estrogény pro suplementační terapeutické podání jsou dostupné v ČR v mnoha typech a aplikačních formách. Jejich dávkování včetně aplikační formy se liší a nemůže být v plném rozsahu předmětem tohoto materiálu. K prevenci a terapii osteoporózy se používají konjugované estrogény, esterifikované estrogény a 17- β -estradiol.

Dávkování a doba terapie

Kontinuální, obvykle denní podávání nebo cyklické podávání je používáno k léčbě menopauzálních symptomů a důsledků estrogenního deficitu. K prevenci a eventuální terapii osteoporózy by mělo být podávání estrogenu zahájeno co nejdříve po menopauze. I pozdější nasazení terapie estrogény však může korigovat estrogenní deficit a zabránit úbytku denzity kostního minerálu nebo jej zpomalit. Dávka estrogenu je individuální a měly by být volena dle klinického stavu pacientky. U žen se zachovanou dělohou musí být podávání estrogenu provázeno podáváním gestagenů. Zvláštní význam má podávání estrogenu u žen s předčasnou menopauzou nebo po kastraci žen ve fertilním věku.

Pro prevenci a léčbu osteoporózy je potřebné dlouhodobé podávání estrogenu, obvykle déle než pětileté. Je potřeba brát v úvahu skutečnost, že skončení terapie estrogény se může objevit pokles denzity kostního minerálu jako po menopauze.

Nejsou-li kontraindikace není terapie estrogény časově limitována, je-li indikována pro prevenci či terapii osteoporózy musí být efekt hodnocen nejpozději ve dvouletých intervalech.

Účinnost terapie

Epidemiologické prospektivní studie a metaanalýzy dat potvrzují, že dlouhodobé podávání estrogenu (více než 5 let) vede k významně nižší incidenci osteoporotických fraktur obratlů, předloktí i proximálního femuru než u žen neléčených.

K dalším příznivým efektům léčby patří vzestup koncentrace HDL-cholesterolu v krevním séru při současném snížení koncentrace LDL-cholesterolu a cholesterolu celkového.

Vedlejší účinky léčby

Přívodní studie, potvrzující snížení mortality a kardiovaskulárních příhod při terapii estrogény na 35–50 % byly zpochybně velkými prospektivními studiemi, prokazujícími zvýšenou kardiovaskulární mortalitu. Velké prospektivní studie u žen léčených estrogény v kombinaci s progestiny prokázaly zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací (o 29 %) v prvním roce a iktu (o 41 %) ve druhém až šestém roce terapie. Riziko invazivního nádorového onemocnění prsu se po 5 letech léčby zvyšuje o 26 %.

Podávání estroгенů může vyvolávat vaginální krvácení, zvyšuje riziko cholelitiázy a asi trojnásobně zvyšuje riziko tromboembolické příhody.

Kontraindikace

Kontraindikací podávání estroгенů je:

- známé nebo suspektní těhotenství,
- známý nebo suspektní karcinom prsu,
- známý nebo suspektní estrogen-dependentní tumor,
- aktivní tromboflebitida nebo tromboembolická příhoda (relativní kontraindikací je tromboembolická příhoda v anamnéze).

Estrogény patří především mezi léky vhodné pro prevenci osteoporózy a jejího rozvoje v postmenopauzálním období. Jsou lékem volby u žen s předčasnou menopauzou (před 45. rokem věku). K léčbě osteoporózy je lze použít se zvážením efektu terapie a možných rizik.

Fluoridy

Dostupné formy

Fluoridy jsou v ČR registrovány ve formě jednoduchých fluoridových solí nebo ve formě monofluorofosfátu, obvykle v kombinaci se solemi kalcia. Pro terapii osteoporózy jsou výhodnější přípravky s monofluorofosfátem.

Dávkování a doba terapie

Obvyklé dávkování je 15–25 mg fluoru denně. Vhodná je efervescentní forma. Přípravek se lépe snáší při podávání během jídla.

Doba terapie nemá známé limitace, obvyklý postup je 12 měsíců terapie a dva měsíce pauza.

Účinnost terapie

Účinnost přípravků fluoru na riziko zlomenin u žen s postmenopauzální osteoporózou nebyla prokázána a riziko nevertebrálních zlomenin je podle metaanalýzy při léčbě zvýšené.

Terapie fluoridy zvyšuje denzitu kostního minerálu, novotvořená kostní hmota však má jinou kvalitu a nižší mechanickou odolnost než zdravá kost.

Vedlejší účinky

Přípravky fluoru jsou často špatně tolerovány zažívacím traktem.

Kontraindikace

Mezi kontraindikace léčby fluoridy patří známá či suspektní osteomalacie, porucha funkce ledvin a jater.

Fluoridy jsou vhodné ke zvýšení kostní denzity se zohledněním údajů o účinnosti terapie.

Literatura

- Anonymous: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. Vol. 843. Geneva: World Health Organisation, 1994.
- Black DM, Palermo L, Nevitt MC et al. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:90–101.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al (FIT Research Group). Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.

- Brown JP, Josse RG, Canada TSACotOSO. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;12,Suppl.10:1–33.
- Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM et al. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA* 2001;286:57–63.
- Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM et al. Randomized controlled trial of a general practice programme of home based exercise to prevent falls in elderly women. *BMJ* 1997;315:1065–1069.
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS et al. A model of lifetime osteoporosis impact [published erratum appears in *Arch Intern Med* 1922 Mar;152(3):655]. *Arch Intern Med* 1991;151:2026–32.
- Close J, Ellis M, Hooper R et al. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:93–97.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Lancet* 1993;341:72–5.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767–73.
- Dargent Molina P, Favier F, Grandjean H et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:145–9.
- Delmas PD, Eastell R, Garnero P et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000;11,Suppl.6:2–17.
- Faulkner KG, McClung MR. Quality control of DXA instruments in multicenter trials. *Osteoporosis Int* 1995;5:218–27.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344–1352.
- Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP et al. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocr Pract* 2001;7:293–312.
- Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 2000;11:192–202.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporosis Int* 2001;12:989–95.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721–39.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al (Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–1443.
- Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076–3081.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320–3.
- Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ et al. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol* 2000;95:634–640.
- MacKellvie KJ, McKay HA, Petit MA et al. Bone mineral responses to a 7 month randomized controlled, school-based jumping intervention in 121 prepubertal boys: associations with ethnicity and body mass index. *J Bone Miner Res* 2002;17:834–844.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13:1915–23.
- Melton LJ, Atkinson EJ, Cooper C et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1999;10:214–21.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
- Petit MA, McKay HA, MacKellvie KJ et al. A randomized school-based jumping intervention confers site and maturity-specific benefits on bone structural properties in girls: a hip structural analysis study. *J Bone Miner Res* 2002;17:363–372.
- Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA et al (Fosamax International Trial Study Group). Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;9:461–468.
- Ravn P, Overgaard K, Huang C et al. Comparison of bone densitometry of the phalanges, distal forearm and axial skeleton in early postmenopausal women participating in the EPIC Study. *Osteoporosis Int* 1996;6:308–13.
- Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA et al (Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group). Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1492–1497.

- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy [VERT] Study Group). Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83–91.
- Riggs BL, Melton LJ. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density. *J Bone Miner Res* 2002;17:11–4.
- Rosenthal L, Caminis J, Tenehouse A. Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual x-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. *Calcif Tissue Int* 1999;64:200–4.
- Ross P, Huang C, Davis J et al. Predicting vertebral deformity using bone densitometry at various skeletal sites and calcaneus ultrasound. *Bone* 1995;16:325–32.
- Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al (Alendronate Once-Weekly Study Group). Therapeutic equivalence of alendronate 70mg once-weekly and alendronate 10mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging* 2000;12:1–12.
- Stepan J, Havelka S, Kamberská Z, Bernátová M. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002;9:7–13.
- Stock JL, Bell NH, Chesnut CH III et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med* 1997;103:291–297.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al (Phase III Osteoporosis Treatment Study Group). Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3115.
- Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996;11:293–7.
- Van Haastregt JC, Diederiks JP, van Rossum E et al. Effects of a programme of multifactorial home visits on falls and mobility impairments in elderly people at risk: a randomized controlled trial. *BMJ* 2000;321:994–998.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993–1000.
- Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HCG et al. The effect of exercise training programs on bone mass: A meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1999;9:1–12.
- Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. *J Bone Miner Res* 2000;15,Suppl.1:145

Zajímavá kniha:
JAK JSEM PŘEŽIL. ŽIVOT ČESKÉHO LÉKAŘE.
Vítězslav Horn

Vydavatelství Šimon Ryšavý, Brno 2002, 276 stran, fotografie

Jsou to memoáry brněnského lékaře. Prof. MUDr. Vítězslav Horn, DrSc., se na bázi kvalifikace v patologii a ortopedii vypracoval v mezinárodně uznávaného odborníka v mikroskopické morfologii kosti a chrupavky.

S. H.

Kalcimimetika – perspektivní přípravky pro léčbu hyperparatyreózy

Š. KUTÍLEK, M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Kutílek Š., Bayer M.: **Kalcimimetika – perspektivní přípravky pro léčbu hyperparatyreózy.**

Sekrece parathormonu (PTH) je závislá na extracelulární koncentraci kalciových iontů prostřednictvím receptoru pro kalcium (calcium sensing receptor – CaSR). U hyperparatyreózy (HPT) dochází k nadměrné sekreci PTH a k poklesu exprese CaSR, což vede ke snížení počtu CaSR na povrchu buněk. Důsledkem je pokles citlivosti cílových orgánů vůči Ca^{2+} . Kalcimimetika jsou nově vyvinuté přípravky, které umožňují modulovat citlivost buněk příštinných tělísek. Jedná se o malé molekuly, které aktivují CaSR a tím inhibují sekreci PTH. Existují 2 třídy kalcimimetik: typ I – agonisté CaSR, zahrnující polyvalentní kationty, a typ II – alosterické aktivátory. Kalcimimetika snižují sekreci PTH u primární i sekundární HPT a byly již úspěšně použity v klinických studiích.

Klíčová slova: parathormon – hyperparatyreóza – kalcimimetika

SUMMARY

Kutílek Š., Bayer M.: **Calcimimetics – perspective agents in the treatment of hyperparathyroidism.**

Extracellular calcium ion concentration is the major determinant of parathyroid hormone (PTH) secretion from parathyroid cells. This mechanism is regulated through a 120 kDa calcium sensing receptor (CaSR). In hyperparathyroidism (HPT), excessive PTH is secreted and calcium sensitivity of the cells is reduced due to decreased expression of CaSR. Modulation of the sensitivity of parathyroid cells to calcium is possible through the use of calcimimetics. Calcimimetics are small organic molecules that activate CaSR and thus inhibit PTH secretion. Two mechanistically distinct classes of calcimimetics have been identified: type I which are full agonists of the CaSR and include polyvalent cations, and type II which are positive allosteric activators. Calcimimetics are capable of decreasing PTH secretion in primary and secondary HPT. Clinical trials with calcimimetics have been already successfully performed.

Keywords: parathyroid hormone – hyperparathyroidism – calcimimetics

Osteologický bulletin 2003;8(1):14–17

Adresa: doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2

Došlo do redakce: 18. 2. 2003

Úvod

Kostní metabolismus je regulován endokrinně, autokrinně a parakrinně. Na endokrinní regulaci se podílejí zejména parathormon, kalcitonin, vitamin D, hormony štítné žlázy a sexageny. Za autokrinní a parakrinní regulaci jsou zodpovědné růstové faktory. Parathormon (PTH) je produkován v buňkách příštinných tělísek. Hlavními cílovými orgány PTH jsou kost a ledvina. Mezi základní účinky PTH patří rychlá mobilizace vápníku a fosfátu z kostí a dlouhodobá akcelerace kostní resorpce, zvýšení renální tubulární reabsorpce vápníku, snížení renální tubulární reabsorpce fosfátu a stimulace renální syntézy kalcitriolu. Sekrece PTH je závislá na extracelulární koncentraci kalciových iontů a je zprostředkována receptorem pro kalcium (calcium sensing receptor – CaSR, CaSR), který byl objeven v roce 1993 [1–3]. CaSR je protein o 120 kDa, který se nachází na povrchu buněk řady orgánů (příštinná tělíska, štítná žláza, ledvinné tubuly, oční čočka, kost, pankreas, keratinocyty, sliznice zažívacího traktu, slinné žlázy, placenta) [2,3]. CaSR patří mezi receptory spřažené s G-proteiny [2–5]. Gen pro CaSR byl lokalizován na dlouhém raménku 3. chromozómu – 3q13.3–q21 [6]. Při vzestupu extracelulární koncentrace Ca^{2+} dochází prostřednictvím CaSR k poklesu sekrece PTH a naopak při poklesu Ca^{2+} stoupá sekrece PTH a zvyšuje se proliferace buněk příštinných tělísek [1]. CaSR ovlivňuje rovněž

sekreci kalcitoninu, ale podstatně méně než sekreci PTH [5]. CaSR je schopen také reagovat na ionty hliníku, hořčíku či gadolinia, na L-aminokyseliny a na aminoglykosidová antibiotika neomycin a gentamycin [3–5].

Objev CaSR a jeho mutací přispěl k pochopení etiopatogeneze několika vzácných chorobných stavů [6]. Při inaktivačních mutacích CaSR nereaguje receptor na zvýšené koncentrace Ca^{2+} a sekrece PTH tudíž není inhibována. Inaktivační mutace CaSR vedou u heterozygotů k rozvoji familiární hypokalcirické hyperkalcémie (FHH) [1,6,7] a u homozygotů k těžké novorozenecké hyperparatyreóze (SNHPT) [1,6,8]. U aktivačních mutací CaSR naopak receptor reaguje na fyziologické koncentrace Ca^{2+} poklesem sekrece PTH. Jako klinické projevy aktivačních mutací CaSR byly popsány autozomálně dominantní hypokalcémie [7] a idiopatická hyperkalcémie s nefrolitiázou [9].

Při chorobných stavech s nadměrnou sekrecí PTH (primární či sekundární hyperparatyreóza) dochází k postupnému poklesu exprese CaSR, což vede ke snížení počtu CaSR na povrchu buněk [1,10–12]. Důsledkem je pokles citlivosti cílových orgánů vůči Ca^{2+} a s tím spojená nadměrná sekrece PTH a následná proliferace buněk příštinných tělísek při normálních či dokonce zvýšených extracelulárních koncentracích Ca^{2+} [1,10–13]. Pacientům s chronickou renální insuficiencí a sekundární hyperparatyreózou jsou

léčebně podávány vysoké dávky vitamínu D a kalcia, společně s vazací fosfátů. Nežádoucím účinkem této léčby bývá zvýšení kalcémie a součinu Ca x P se vznikem extraskeletálních kalcifikací [12].

S objevem CaSR souvisí úspěšná snaha o vývoj přípravků, které by byly schopny ovlivnit CaSR a tím i sekreci PTH. Látky, které modulují činnost CaSR, se dělí na kalcimimetika a kalcilytika [12–16].

Kalcimimetika

Kalcimimetika jsou molekuly, které aktivují CaSR a tím inhibují sekreci PTH [12–14,16,17]. Existují 2 odlišné typy kalcimimetik: typ I – agonisté CaSR, zahrnující polyvalentní kationty kalcia, hořčíku, hliníku, gadolinia a aminoglykosidová antibiotika [3], a typ II – alosterické aktivátory. Kalcimimetika II. typu se dělí na kalcimimetika I. a II. generace. Kalcimimetika II. typu zvyšují citlivost CaSR k iontům vápníku a mohou inhibovat sekreci PTH pouze v přítomnosti Ca²⁺. Slovy Schomiga a Ritze: „kalcimimetika podvádějí příštítná tělíska, tak že tato se chovají, jako by se nacházela v hyperkalcémickém prostředí“ („they cheat the parathyroid gland, so that the parathyroid acts as if it were in a hypercalcaemic environment“) [18].

Kalcimimetika II. typu a I. generace jsou reprezentována fenylalkylaminy NPS R-568 a NPS R-467 [12–19]. Největší zkušenosti jsou s NPS R-568. V preklinických studiích vedlo podání NPS R-568 krysám k snížené sekreci PTH, zvýšené sekreci kalcitoninu a k následné hypokalcémii [20]. Vliv NPS R-568 na útlum sekrece PTH je podstatně významnější (cca 40krát) než vliv tohoto přípravku na zvýšení sekrece kalcitoninu [20]. U krys se sekundární hyperparatyreózou dietního (strava s omezením kalcia) či renálního původu (chronická renální insuficience) došlo po podání NPS R-568 k poklesu sekrece PTH a nerozvinula se hyperplasie příštítných tělísek [21–24]. U krys s chronickou renální insuficiencí vedlo podávání NPS R-568 k nárůstu tloušťky kostních trámčů a vzestupu density kostního minerálu [25] a u nefrektomovaných krys zastavila aplikace NPS R-568 progresi osteitidy fibrosa [26]. U ovariectomovaných krys vedlo podávání NPS R-568 k poklesu kostní resorpce [27].

S kalcimimetikem NPS R-568 byly provedeny klinické studie I. a II. fáze [28–31].

Dvaceti postmenopauzálním ženám s mírnou primární hyperparatyreózou bylo jednorázově podáno placebo (n = 10) nebo NPS R-568 (n = 10) v několika vzestupných dávkách od 4 až po 160 mg. K poklesu sérové koncentrace PTH došlo v závislosti na podané dávce kalcimimetika, od dávek 20 mg a více. Pokles kalcémie byl pozorován pouze po podání dávky 160 mg [32].

U 18 zdravých postmenopauzálních žen vedlo podání NPS R-568 (n = 9) v několika vzestupných dávkách od 10 mg až po 400 mg k poklesu sérové koncentrace PTH, opět v závislosti na podané dávce kalcimimetika. Maximální efekt byl dosažen po dávkách v rozmezí 80–160 mg. Podání placebo (n = 9) nevedlo k obdobnému efektu [33].

Sedmi dospělým pacientům s chronickou renální insuficiencí a sekundární hyperparatyreózou byl NPS R-568 podáván perorálně, vždy před začátkem dialýzy a o 24 hodin později. Koncentrace PTH poklesla do 2 hodin od podání kalcimimetika. Po dávkách 40 a 80 mg se hladina PTH vrátila k výchozím hodnotám do 48 hodin, zatímco po dávkách 120 a 200 mg zůstávala i po 48 hodinách na 50 % výchozí hodnoty. Plazmatická koncentrace kalcitoninu stoupla po všech dávkách NPS R-568, maximální koncentrace dosáhla 4–6 hodin po podání a k výchozím hodnotám se vrátila do 48 hodin [34].

V další studii u 21 dospělých dialyzovaných pacientů se sekundární hyperparatyreózou bylo podáváno placebo (n = 6) nebo NPS R-568 v denní dávce 100 mg (n = 15) po dobu 15 dní. K signifi-

kantnímu poklesu koncentrace PTH došlo v rozmezí 1–4 hodin po prvním podání NPS R-568 a tyto hodnoty zůstaly snížené po celou dobu studie. Byl pozorován rovněž pokles kalcémie. Podávání placebo nevedlo k obdobnému efektu [35].

Existuje zajímavá kazuistika 78letého pacienta s paratyroidálním karcinomem a primární hyperparatyreózou, který byl úspěšně léčen po dobu 600 dnů kalcimimetikem NPS R-568 v denních dávkách 200–600 mg. U tohoto pacienta došlo k poklesu sérové koncentrace PTH a kalcémie na přijatelnou úroveň a nebyly nutné žádné další terapeutické intervence [36].

Kalcimimetika I. generace již nejsou dále vyvíjena a studována, neboť jako účinnější přípravky se jeví kalcimimetika II. generace [31,37]. Představitelem kalcimimetik II. typu a II. generace je AMG 073. Ve srovnání s NPS R-568 má AMG 073 lepší biologickou dostupnost [31].

Z výsledků dosavadních klinických hodnocení u pacientů s primární a sekundární hyperparatyreózou je patrný výrazný vliv AMG 073 na sekreci PTH [38–42] a snížení součinu Ca x P [41–42]. Výsledky dosavadních klinických studií s AMG 073 jsou sumarizovány v *tabulce 1*.

V placebem kontrolované studii u 22 dospělých pacientů s primární hyperparatyreózou (placebo, n = 6; AMG 073, n = 16) vedlo 15-denní podávání 30, 40 a 50 mg AMG 073 2krát denně k signifikantnímu poklesu sérové koncentrace PTH o 45 %. Pokles byl detekován již 2–4 hodiny po podání první dávky AMG 073 [38].

V další studii, u 10 dospělých pacientů s primární hyperparatyreózou, byl šesti subjektům podáván AMG 073 v dávce 2 x 65 mg denně po dobu 4 týdnů a 4 pacientů dostávali po stejné dlouhou dobu placebo. Podávání AMG 073 vedlo k setrvalému poklesu koncentrace PTH a k normalizaci kalcémie. Pokles hodnot PTH byl patrný 2–4 hodiny po prvním podání kalcimimetika. Podávání placebo nevedlo k obdobným efektům [39].

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 78 dospělých pacientů s primární hyperparatyreózou, dostávalo 39 subjektů AMG 073 v dávce 30 až 50 mg dvakrát denně a 39 pacientům bylo podáváno placebo. Úhrnná doba podávání byla 24 týdnů. Dávka AMG 073 byla titrována (na 40 mg 2krát denně) za účelem dosažení hodnot kalcémie < 2,6 mmol/l. U 88 % pacientů, kteří dostávali AMG 073, se podařilo v průběhu studie udržet hodnoty kalcémie pod 2,6 mmol/l. K poklesu koncentrace PTH na 50 % původní hodnoty došlo 2–4 hodiny po podání AMG 073 a ještě 12 hodin po podání byly hladiny PTH významně nižší ve srovnání se skupinou, které bylo podáváno placebo. V hodnotách kalcie se obě skupiny nelišily. AMG 073 byl v celém průběhu studie dobře snášen [40].

V placebem kontrolované, randomizované studii u 52 dospělých dialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí a sekundární hyperparatyreózou byl AMG 073 podán v jedné denní dávce 5–100 mg. Významný pokles PTH byl zjištěn 2–4 hodiny po dávce 25 mg a více. Koncentrace PTH pod úrovní výchozích hodnot přetrvávaly u pacientů léčených 25, 50 a 100 mg AMG 073. Dávky 75 a 100 mg AMG 073 vedly k mírnému poklesu kalcémie (o 0,25 mmol/l), jejíž nejnižší hodnoty byly pozorovány 8–12 hodin po podání přípravku. Návrat k původním hodnotám kalcémie byl pozorován do 48 hodin po podání AMG 073 [41]. V druhé části studie byl pacientům podáván 1krát denně AMG 073 (v dávkách 10, 25, 50 mg), nebo placebo po dobu 8 dnů [41]. Nejvýznamnější pokles koncentrace PTH byl zaznamenán 2 hodiny po podání 25 a 50 mg AMG 073. Hodnoty PTH zůstávaly pod úrovní výchozích hodnot po dobu 24 hodin. K poklesu kalcémie došlo po podání 25 a 50 mg AMG 073. Ve srovnání s placebem došlo po 8 dnech léčby AMG 073 k významnému poklesu hodnot fosfátémie a součinu Ca x P. AMG 073 byl dobře snášen, mezi nežádoucími příhodami se vyskytly nauzea, zvracení, bolesti hlavy. U žádného z pacientů se neobjevily klinické projevy hypokalcémie [41].

V multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studii u 78 dospělých dialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí a sekundární hyperparatyreózou byl podáván AMG 073 (n = 39) nebo placebo (n = 39) po dobu 18ti týdnů [42]. Vlastní studie byla rozdělena do dvou etap: na první, tzv. titrační, trvající 12 týdnů, a druhou, udržovací, která trvala 6 týdnů. AMG 073 byl podáván v počáteční dávce 20 mg 1krát denně. Tato dávka byla každé 3 týdny zvyšována na 30, 40 nebo 50 mg 1krát denně nebo snížena o 10 mg, dokud nebylo dosaženo více než 30% poklesu hladiny PTH oproti výchozí hodnotě, při současných hodnotách kalcémie alespoň 2 mmol/l. V udržovací etapě studie dostávali pacienti již konstantní denní dávku AMG 073. Pacienti souběžně užívali vitamin D a vazače fosfátů. Sérové koncentrace PTH, vápníku, fosforu a součinu Ca x P byly vyšetřovány 1krát týdně, vždy před podáním přípravku. Studii předčasně ukončilo celkem 11 pacientů (šest užívajících AMG 073 a pět užívajících placebo). U pacientů užívajících AMG 073 došlo v udržovací etapě studie k významným poklesům koncentrace PTH (p < 0,001), kalcémie (p < 0,001), fosfatémie (p < 0,003) a součinu Ca x P (p < 0,001) [42]. AMG 073 byl dobře snášen, nežádoucí příhody zahrnovaly nauzeu (21 % u AMG 073 oproti 31 % u pla-

ceba) a dušnost (18 % u AMG oproti 13 % u placebo). U 3 pacientů léčených AMG se objevila tranzitorní, asymptomatická hypokalcémie (pod 1,8 mmol/l). Zásadním zjištěním je vedle poklesu hladin PTH zejména pokles součinu Ca x P, což výrazně snižuje riziko extraskeletálních kalcifikací [42].

V literatuře byla též diskutována možnost použití kalcimimetik v léčbě primární hyperparatyreózy vyvolané adenomem či karcinomem [43,44]. Na základě minimálních zkušeností s takovýmto postupem však existují zatím oprávněné pochybnosti, zda je medikamentózní léčba v této indikaci schopna nahradit léčbu chirurgickou [43–45].

Kalcilytika

Kalcilytika jsou antagonisté CaSR, které inhibují CaSR a tím stimulují sekreci PTH. Jediným zástupcem kalcilytik je zatím NPS 2143 [15].

V experimentu na kryších bylo prokázáno, že NPS 2143 zvyšuje sérovou koncentraci PTH [15]. V současné době probíhá klinické hodnocení I. fáze [37]. Kalcilytika jsou považována za možnou budoucí alternativu v léčbě postmenopauzální osteoporózy, neboť

Tabulka 1
Klinické studie s AMG 073

Studie	Uspořádání studie	Počet subjektů/Dg	Dávkování	Délka podávání	Závěr	Publikace
Calcimimetic AMG 073 normalizes total serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism.	Placebem kontrolovaná	22 primární hyperparatyreóza	30mg (n = 5), 40mg (n = 6), 50mg (n = 5) mg; placebo (n = 6), 2x denně	15 dní	Pokles S-PTH o 45% 2–4 hodiny po podání AMG 073	Shoback et al. J Bone Miner Res 2000;15:Suppl 1:S210. (38)
An evaluation of the calcimimetic AMG 073 in patients with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism.	Prospektivní, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	10 primární hyperparatyreóza	65 mg (n = 6) 2x denně; placebo (n = 4)	28 dní medikace + 7dní observace	Pokles S-PTH a S-Ca po AMG 073; návrat S-Ca k pův. hodnotám do 7 dnů po ukončení AMG 073	Shoback et al. J Bone Miner Res 2001;16:Suppl 1:S303. (39)
The calcimimetic AMG 073 reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism.	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	78 primární hyperparatyreóza	30–50 mg 2x denně (n = 39); placebo (n = 39)	24 týdnů	Pokles S-PTH a S-Ca po AMG 073	Peacock, et al. J Bone Miner Res 2001;16:Suppl 1:S163. (40)
The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	52 sekundární hyperparatyreóza	5–100 mg 1x denně (n = 26); placebo (n = 26)	8 dní medikace + 8 dní observace	Pokles S-PTH (po 25–100mg AMG 073) a S-Ca (po > 50 mg AMG 073); pokles CaxP po AMG 073	Goodman, et al. J Am Soc Nephrol 2002;13:1017–1024. (41)
The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism.	Prospektivní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná	78 sekundární hyperparatyreóza	20–50 mg 1x denně (n = 39); placebo (n = 39)	18 týdnů (12 týdnů etapa titrační a 6 týdnů udržovací)	Pokles S-PTH, Ca, P a CaxP po AMG 073	Lindberg, et al. Kidney Int 2003; 63:248–254. (42)

S-PTH = sérová koncentrace PTH; S-Ca = sérová koncentrace vápníku; S-P = sérová koncentrace fosforu

se předpokládá osteoformační účinek v důsledku pravidelného, opakovaného a mírného zvýšení sekrece PTH [27,37,46].

Závěr

Modulátory CaSR představují velice perspektivní skupinu léčebných přípravků pro terapii metabolických onemocnění skeletu. Vzhledem k současnému stupni vývoje lze předpokládat, že calcimimetikum AMG 073 (cinacalcet) bude již v blízké budoucnosti registrováno pro léčbu sekundární hyperparatyreózy [47].

Literatura

- Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:24–29.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+) sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575–580.
- Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001;81:239–297.
- Conigrave AD, Franks AH, Brown EM et al. L-Aminoacid sensing by the calcium-sensing receptor: a general mechanism for coupling protein and calcium metabolism? *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1072–1080.
- Kifor O, Kifor I, Brown E. Signal transduction in the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:397–402.
- Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Acta* 1998;1448:166–170.
- D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L et al. Identification and functional characterization of novel calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalcemic hypercalcemia and autosomal dominant hypocalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1309–1318.
- Marx SJ, Simonds WF, Agarawal SK et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: Special expressions and special managements. *J Bone Miner Res* 2002;17:37–43.
- Curley AJ, Harding B, Bowl MR et al. An activating calcium sensing receptor mutation associated with normocalcemic (idiopathic) hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 2002;17,Suppl 1:127:1008
- Akizawa T, Fukagawa M. Modulation of parathyroid cell function by calcium ion in health and uremia *Am J Med Sci* 1999;317:358–362.
- Silver J. Molecular mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:Suppl 5:2–7.
- Druke TB. The place of calcium nad calcimimetics in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;16:Suppl 6:15–17.
- Goodman WF. Calcimimetic agents and secondary hyperparathyroidism: treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:204–207.
- Nemeth EF, Steffy ME, Hammerland LG et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4040–4045.
- Nemeth EF, Delmar EG, Heaton WL et al. Calcilytic compounds: potent and selective Ca²⁺ receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone. *Pharmacol Exp Ther* 2001;299:323–331.
- Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des* 2002;8:2077–2087.
- Miedlich S, Gama L, Breitweiser GE. Calcium sensing receptor activation by a calcimimetic suggests a link between cooperativity and intracellular calcium oscillations. *J Biol Chem* 2002;277:49691–49699.
- Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 3. Potential perspectives – calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:30–31.
- Zhang Z, Jiang Y, Quinn SJ et al. L-phenylalanine and NPS R-467 synergistically potentiate the function of the extracellular calcium-sensing receptor through distinct sites. *J Biol Chem* 2002;277:33734–33741.
- Fox J, Lowe SH, Conklin RL et al. Calcimimetic compound NPS R-568 stimulates calcitonin secretion but selectively targets parathyroid gland Ca(2+) receptor in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:480–486.
- Fox J, Lowe SH, Conklin RL, Nemeth EF. The calcimimetic NPS R-568 decreases plasma PTH in rats with mild and severe renal or dietary secondary hyperparathyroidism. *Endocrine* 1999;10:97–103.
- Chin J, Miller SC, Wada M et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:903–911.
- Wada M, Nagano N, Furuya Y et al. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;57:50–58.
- Wada M, Furuya Y, Sakiyama J et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997;100:2977–2983.
- Ishii H, Wada M, Furuya Y et al. Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000;26:175–182.
- Wada M, Ishii H, Furuya Y et al. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int* 1998;53:448–453.
- Miler MA, Fox J. Daily transient decreases in plasma parathyroid hormone levels induced by the calcimimetic NPS R-568 slows the rate of bone loss but does not increase bone mass in ovariectomized mice. *Bone* 2000;27:511–519.
- Cohen A, Silverberg SJ. Calcimimetics: therapeutic potential in hyperparathyroidism. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:734–739.
- Antonucci DM, Shoback D. Calcimimetics in the treatment of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17:141–145.
- Branaccio D, Cozzolino M, Gorio A et al. Bone disease in uremic patients: advances in PTH suppression. *J Nephrol* 2002;15:86–93.
- Goodman WG, Turner SA. Future role of calcimimetics in end-stage disease. *Adv Ren Replace Ther* 2002;9:200–208.
- Silverberg SJ, Bone HG 3rd, Marriot TB et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337:1506–1510.
- Lalonde RL, Gaudreault J, Karhu DA et al. Mixed-effects modeling of the pharmacodynamic response to the calcimimetic agent R-568. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:40–49.
- Antonsen JE, Sherrard DJ, Andress DL. A calcimimetic agent acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Rapid communication. *Kidney Int* 1998;53:223–227.
- Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA et al. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:436–445.
- Collins MT, Skarutis MC, Bilezikian JP et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1080–1083.
- Nemeth EF. How to control parathyroid hormone secretion. *J Bone Miner Res* 2002;17:Suppl 1:58(State-of-art lecture).
- Shoback DM, Bilezikian J, Binder TA et al. Calcimimetic AMG 073 normalizes total serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2000;15:Suppl 1:210.
- Shoback DM, Firek AF, Mims RB et al. An evaluation of the calcimimetic AMG 073 in patients with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:Suppl 1:303.
- Peacock M, Shoback DM, Greth WE et al. The calcimimetic AMG 073 reduces serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:Suppl 1:163.
- Goodman WG, Hladik GA, Turner SA et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017–1024.
- Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–254.
- Frazao JM, Martins P, Coburn JW. The calcimimetic agents: perspectives for treatment. *Kidney Int Suppl* 2002;80:149–154.
- Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:347–354.
- Weigel RJ. Nonoperative management of hyperparathyroidism: present and future. *Curr Opin Oncol* 2001;13:33–38.
- Neer RM, Araud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 2001;344:1434–1441.
- Cinacalcet: AMG 073, Calcimimetics – Amgen/NPS Pharmaceuticals. *Drugs RD* 2003;4:39–41.

Mléko a mléčné výrobky – důležitá složka výživy dětí i dospělých

J. DOSTÁLOVÁ

Ústav chemie a analýzy potravin, VŠCHT Praha

Mléko a mléčné výrobky jsou významným zdrojem řady živin důležitých pro dospělou i dětskou populaci. Průměrné složení plnotučného mléka je uvedeno v *tabulce 1* a obsah vitaminů a minerálních látek v *tabulce 2* (pojmem mléko se vždy míní pouze mléko kravské; mléka ostatních živočišných druhů se musí označit názvem příslušného živočišného druhu např. mléko kozí).

V současné době si z hlediska výživového, na mléku a mléčných výrobcích, nejvíce ceníme jeho vysoký obsah dobře využitelného vápníku. Vápník obsažený v mléce je využitelný asi ze 30 %, zatímco ve většině rostlinných zdrojů je využitelnost pouze 5–10%. Využitelnost vápníku v mléčných výrobcích zvyšuje přítomnost mléčných bílkovin, laktózy a volných aminokyselin, zatímco hlavní látky, které využitelnost vápníku v potravinách snižují (kyselina fytová, kyselina šťavelová a vláknina) v mléce a mléčných výrobcích přítomny nejsou.

Mléko obsahuje v průměru 120 mg vápníku ve 100 g. Z mléčných výrobků jsou nejbohatším zdrojem vápníku tvrdé sýry s průměrným obsahem kolem 800 mg/100 g (po máku jsou nejbohatší

potravinou na vápník; *tabulka 3*). Obsah vápníku v sýrech závisí zejména na obsahu sušiny, do určité míry i na použité technologii. Nejméně vhodným zdrojem vápníku jsou sýry tavené, protože v tavených sýrech je vápník do určité míry vázán na přidávané tavicí sole (fosfáty). Výživovou doporučenou dávkou vápníku, která je podle našich výživových doporučených dávek u dospělých 800 mg/den (někteří odborníci doporučují tuto dávku zvýšit u žen po padesátém roku věku, které neužívají estrogény až na 1 500 mg/den), uhradí necelých 100 g tvrdého sýra. U dětí, kde je výživová doporučená dávka vyšší (až 1 200 mg/den v závislosti na věku) je to asi 130 g tvrdého sýra. Z výživového hlediska je optimální, aby se prostřednictvím mléka a mléčných výrobků uhradily asi dvě třetiny doporučené dávky vápníku a ty by měly být rozděleny v poměru 1 : 1 : 1 mezi sýry, tekuté mléko a zakysané mléčné výrobky.

Plnění výživových doporučených dávek vápníku, který má v lidském organismu řadu důležitých fyziologických funkcí je u naší populace nedostatečné (*tabulka 4*), přičemž situace v příjmu vápníku u školních dětí je pod průměrem celé populace. Nedostatečný příjem vápníku souvisí především s nízkou spotřebou mléka a mléčných výrobků v ČR. Při příjmu vápníku také závisí na poměru vápníku a fosforu ve stravě. V současné době se příjem fosforu v naší stravě výrazně zvýšil, a tím se posunul poměr vápníku a fosforu do oblasti nepříznivé pro stavbu kostí a zubů. Kyselina fosforečná, nebo její sole, jsou přidávány do řady potravin, např. do již zmiňovaných tavených sýrů, masných výrobků, do nealkoholických nápojů kolového typu a některých dalších. Tyto potraviny by děti a osoby ohrožené osteoporózou měly konzumovat pouze v omezeném množství.

Problém s nízkým příjmem vápníku mají i v USA, kde u téměř 90 % dívek a 70 % chlapců ve věkové kategorii 9–18letých nedosahuje příjem vápníku doporučenou denní dávku. Výsledky výzkumu přitom ukazují, že vápník zkonsumovaný během dospívání je s největší pravděpodobností jedním z nejdůležitějších faktorů určujících u dětí budoucí riziko osteoporózy. Velký podíl na nízkém příjmu vápníku mají nealkoholické nápoje prodávané ve školách, které nahradily tradičně podávané mléko. Děti a mládež v USA pijí dvakrát více nealkoholických nápojů než mléka, což v kombinaci s nedostatkem pohybu vytváří předpoklady pro nedostatečně silné kosti v dospělosti. Američané proto vyhlásili plán boje proti deficitu vápníku (bližší informace lze nalézt na adrese: <http://www.whymilk/milku/indestudies.htm>).

Mléko a mléčné výrobky konzumoval člověk od pradávna. Nejstarší záznamy o konzumaci mléka jsou z doby před několika tisíci lety, archeologické důkazy ještě starší. Nakonec i praotec Čech přivedl svůj lid do země oplývající mlékem a strdím. Mezi nejstarší výrobky z mléka patří sýry, zmínky o nich nacházíme u všech starověkých národů. Oblíbeny byly i u starých Čechů – poslové Libušini našli Přemysla pojídajícího chléb a sýr.

Začátkem devadesátých let se u nás v médiích začalo vyskytovat množství informací o nevhodnosti mléka pro děti i dospělé (akceptovalo se pouze mateřské mléko u kojenců). Tyto informace o mléku, spolu s rychle se zvyšujícími cenami mléka a mléčných výrobků a rozšiřující se nabídkou a reklamou na nealkoholické ná-

Tabulka 1

Průměrný obsah energie a základních živin v kravském mléce (%)

Energie (kcal/ kJ)	64,17/268,00
Voda	87,69
Bílkoviny	3,28
Lipidy	3,66
Sacharidy	4,65
Popel	0,72

Zdroj: USDA Nutrient databáze

Tabulka 2

Průměrný obsah vitaminů a minerálních látek v kravském mléce

Vitamina (mg/100 g)		Minerální látky (mg/100g)	
Thiamin (B1)	0,038	Vápník	119,000
Riboflavin (B2)	0,161	Hořčík	13,400
Niacin	0,084	Fosfor	93,100
Pantotenová kyselina	0,313	Sodík	48,800
Vitamin B6	0,042	Draslík	151,000
Kyselina listová (μg)	5,000	Železo	0,050
Vitamin B12 (μg)	0,356	Zinek	0,380
Vitamin A (μg RE)	34,000	Mangan	0,004
E (mg ATE)	0,100	Selen	2,000

Zdroj: USDA Nutrient Database

poje, vedly k rychlému poklesu spotřeby mléka. Od roku 1989 do roku 1995, kdy byla nejnižší, poklesla spotřeba mléka o více než 70 kg na obyvatele a rok a byla téměř o 23 kg nižší než v roce 1936 (spotřeba mléka zahrnuje i spotřebu mléčných výrobků přepočtenou na mléko). V roce následujícím se již spotřeba zvýšila a stále nepatrně vzrůstá (tabulka 6), zůstává však hluboko pod spotřebou řady vyspělých evropských zemí.

Z dalších významných živin, obsažených v mléce, to jsou především bílkoviny, které jsou obsaženy v mléce průměrně v množství 3,2 %. Hlavními složkami mléčných bílkovin jsou kasein (cca 2,6 %) a bílkoviny syrovátky, zejména (-laktoglobulin a (-laktalbumin (cca 0,6 %)). Mléčné bílkoviny řadíme mezi bílkoviny plnohodnotné, protože obsahují všechny esenciální aminokyseliny v dostatečném množství. Svoji hodnotou se řadí hned za bílkoviny vejce, které považujeme za nejhodnotnější. Mléčné bílkoviny tvoří vedle vápníku, fosforu a mléčných lipidů ochrannou složku sýrů proti zubnímu kazu. Nejbohatším zdrojem mléčných bílkovin jsou sýry. Jejich obsah v sýrech se, v závislosti na obsahu sušiny a tuku, pohybuje od 6 % do téměř 30 %. I když u nás většinu obyvatel

bílkovinný deficit nehrozí a spotřeba bílkovin živočišného původu by se měla podle návrhu nových výživových doporučených dávek snížit, neměly by mléčné bílkoviny v naší stravě chybět, zvláště u dětí a lidí, kteří konzumují málo masa nebo dokonce žádné.

Další živinou obsaženou v mléce je mléčný tuk. V mléce je obsažen průměrně v množství 3,7 %. V mléčných výrobcích jeho množství kolísá v závislosti na typu výrobku od několika desetin procenta, která jsou v odstředěném mléce, odtučněných jogurtech a tvarozích a v olomouckých tvarůžcích až po téměř 40 % v některých tavených sýrech (podle tradice se obsah tuku u sýrů uvádí v % sušiny; absolutní obsah tuku se vypočte vynásobením obsahu tuku v sušiny sušinou sýra a vydělením jedním stem). Mléčný tuk obsahuje kolem 60 % nasycených mastných kyselin a 5–6 % trans kyselin, které zvyšují hladinu krevních lipidů. Asi třetinu z nasycených mastných kyselin však tvoří mastné kyseliny s krátkým uhlíkovým řetězcem, a proto je mléčný tuk dobře stravitelný. V mléčném tuku je přítomen i izomer kyseliny linolové, který je považován za látku s protirakovinnými účinky. Nezanedbatelný je i příspěvek mléčného tuku k dobré sensorické jakosti mléka

Tabulka 3
Obsah vápníku ve významných potravinových surovinách a potravinách

Potravina	Obsah v mg.kg ⁻¹	Potravina	Obsah v mg.kg ⁻¹
Maso vepřové	50–90	Sója	1 300–1 800
Maso hovězí	30–150	Zelí	300–750
Maso kuřecí	60–130	Květák	180–310
Játra vepřová	60–70	Špenát	700–1 250
Ryby	60–5 200	Hlávkový salát	400–800
Mléko plnotučné	1 100–1 300	Rajčata	60–140
Tvaroh	960–990	Mrkev	240–480
Sýry	1 500–12 000	Hrášek	260–410
Jogurt	1 400	Cibule	200–440
Vejce slepičí	550–570	Brambory	30–130
Vaječný bílek	50–110	Jablka	30–80
Vaječný žloutek	1 300–1 400	Pomeranče	400–730
Pšenice	230–500	Banány	50–120
Mouka pšeničná	130–260	Jahody	180–260
Chléb celozrnný	140–650	Vlašské ořechy	600
Rýže loupaná	50–110	Čaj černý	4 300
Hrách	440–780	Káva pražená	1 300
Čočka	400–750	Čokoláda mléčná	2 200–3 200
Fazole	300–1 800	Mák	12 620

Zdroj: Jan Velíšek: Chemie potravin (2.díl), OSSIS, Tábor, 2002

Tabulka 4
Hrubé odhady plnění výživových doporučených dávek (VDD)
v České republice v letech 1989–1998

Plnění VDD v %				
1989	1995	1996	1997	1998
104,5	87,6	88,9	90,7	89,4

Pramen: Výpočty VÚZE

a mléčných výrobků – vůni, chuti, barvě i textuře. Je také nositelem v tuku rozpustných vitamínů.

Mléko a mléčné výrobky, stejně jako ostatní potraviny živočišného původu, obsahují cholesterol a to v množství od 2 mg/100 g v odstředěném mléce do 240 mg/100g v másle. Množství cholesterolu v mléce a mléčných výrobcích se zvyšuje se stoupajícím množstvím tuku.

Přesto, že mléko a mléčné výrobky obsahují cholesterol, má podle řady studií, konzumace mléka s obsahem tuku do 2 % a zakysaných mléčných výrobků hypocholesterolemický efekt. Podílí se na něm kyselina orotová, vápník, fosfolipidy a kyselina hydroxymethylglutarová.

Mléko obsahuje 4,7 % sacharidů, z nichž 90 % tvoří laktóza, disacharid složený z glukózy a galaktózy. Laktóza se podílí na energetické hodnotě mléka a je výchozí látkou pro mléčné kvašení probíhající při výrobě zakysaných mléčných výrobků. Laktóza je proto v těchto výrobcích obsažena pouze v nepatrném množství a mohou je tedy konzumovat i osoby s laktózovou intolerancí. Navíc zakysané mléčné výrobky působí pozitivně na střevní mikroflóru.

Mléko je také dobrým zdrojem většiny vitamínů. Výrobky s vyšším obsahem tuku jsou významnějším zdrojem vitamínů rozpustných v tuku než výrobky nízkotučné. Mimo vápník, o kterém bylo již pojednáno, obsahuje mléko řadu dalších prospěšných minerálních látek.

Závěr

Závěrem je možno shrnout, že konzumace mléka a mléčných výrobků je z hlediska výživového velice žádoucí, a to zejména u dětí, protože jsou zdrojem řady důležitých výživových faktorů, především vápníku a některých dalších minerálních látek, plnohodnotných bílkovin a celé řady vitamínů. Rizikovými složkami jsou tuk a cholesterol, zvláště u výrobků, ve kterých jsou obsaženy ve větším množství. Dospělí a starší děti by proto měli konzumovat výrobky polotučné nebo odtučněné, pro zdravé malé děti není příjem plnotučných mléčných výrobků podle řady autorů rizikový. Tekuté mléko je plně nahraditelné jinými mléčnými výrobky, zejména zakysanými mléčnými výrobky a sýry. Spotřeba mléka a mléčných výrobků by se měla v České republice zvýšit, a to alespoň tak, aby se naplnily výživové doporučené dávky vápníku. I když konzumace mléka a mléčných výrobků není jediným faktorem, který působí v prevenci osteoporózy, měla by být jejímu zvyšování věnována větší pozornost, zejména u dětí a mládeže.

Literatura u autorky.

Adresa:

Doc. Ing. Jana Dostálová, CSc.,
Ústav chemie a analýzy, VŠCHT
Technická 5, 166 28 Praha 6
e-mail: dostalaj@vscht.cz

Tabulka 5

Spotřeba mléka a mléčných výrobků v některých evropských zemích (kg/obyvatel⁻¹/rok⁻¹)

Země	průměr 1993–96	2000
Dánsko	205,7	233,5
Finsko	343,2	349,8
Norsko	265,1	252,0
Švédsko	363,3	345,4
Polsko	190,6	190,1
Maďarsko	163,9	176,7
UK	220,4	221,3
Německo	235,8	231,6
Nizozemí	331,5	358,8
Švýcarsko	325,8	285,8
ČR	195,2	214,1

Pramen: FAOSTAT Nutrition Data, 1999, 2003

Tabulka 6

Vývoj spotřeby mléka a mléčných výrobků v České republice (kg/obyvatel⁻¹/rok⁻¹)

Rok	Mléko a mléčné výrobky	Mléko konzumní (lt)	Sýry	Tvaroh	Mléčné konzervy	Ostatní mléčné výrobky
1936	210,6	151,9	0,9	1,2	–	–
1989	259,6	91,4	7,8	5,1	6,0	27,5
1990	256,2	91,5	7,7	4,6	7,7	31,8
1991	242,7	87,4	7,4	2,6	7,0	29,3
1992	214,4	74,6	6,8	2,6	5,8	26,4
1993	190,1	73,0	6,1	2,4	4,2	21,8
1994	191,9	77,5	6,6	2,8	2,9	24,3
1995	187,8	64,8	6,5	2,8	3,8	20,6
1996	199,2	58,7	8,4	2,9	3,7	21,5
1997	195,2	57,9	8,6	2,9	3,2	22,0
1998	197,1	58,2	8,8	3,2	2,5	21,6
1999	207,3	58,5	9,3	3,7	2,2	24,8
2000	214,1	57,9	10,5	3,4	2,3	25,0

Pramen: Český statistický úřad

Zpráva ze zasedání výboru SMOS, konaného dne 10. ledna 2003

Přítomni: doc. Bayer, prof. Blahoš, prof. Broulík, doc. Donát, prof. Havelka, dr. Kasalický, doc. Kutílek, prof. Palička, prof. Štěpán, prof. Trnavský, dr. Vyskočil, doc. Wilczek

Omluven: prof. Doleček

Hosté: Ing. Hrušková, pí. Janovicová

Program:

1. Kontrola zápisu: k zápisu z jednání dne 13. září nebylo připomínek. Výbor přijal informaci o výsledcích voleb do výboru SOMOK a nově zvoleným funkcionářům blahopřeje a těší se na spolupráci.
2. 5. Kongres slovenských a českých osteologů v Žilině: kongres byl hodnocen velmi příznivě, včetně účasti českých osteologů z hlediska počtu i jejich aktivního vystoupení. Je velmi žádoucí, aby přednášející upravili své vystoupení do publikační formy pro Osteologický bulletin. Výbor doporučil pro 6. Sjezd v Českých Budějovicích věnovat zvýšenou pozornost odborné kvalitě i publikační formě Sborníku abstrakt.
3. Výbor se rozhodl připravit nový standard diagnostiky a terapie osteoporózy. Základem budou jak dosavadní postupy doporučené SMOS, tak zkušenosti z jiných zemí, publikované v nedávné minulosti. Výbor ustavil pracovní skupinu, která bude přípravu koordinovat, ve složení: prof. Palička, prof. Štěpán, doc. Bayer, dr. Vyskočil.
Vypracovaný materiál bude publikován v čísle 1/2003 Osteologického bulletinu a bude nabídnut k publikaci i dalším časopisům. Paní Janovicová projedná otázku ochrany autorských a publikačních práv v souvislosti s opakovanou publikací.
4. Problematika kalkulačních listů výkonů kostní denzitometrie: Výbor podpořil snahu o „zrealnění“ kalkulací podle skutečnosti, se zohledněním pořizovací hodnoty přístrojové techniky. U denzitometrie osového skeletu je shoda, že je potřeba měření dvou míst osového skeletu při jednom vyšetření, frekvence 1x ročně. U sonografie bude výkon kalkulován na měření jedné končetiny 1x ročně.
5. Příprava 6. Sjezdu českých a slovenských klinických osteologů: výbor potvrdil termín a místo: 19.–21. října 2003 v Českých Budějovicích. Lokální organizátorkou je MUDr. I. Kučerová, pořádající agenturou je Agentura Carolina Praha. Ta dodala na jednání výtisky prvního oznámení.
Závěry a úkoly:
 - a) výbor odsouhlasil předsedou organizačního výboru doc. Bayera a pověřil jej dalším jednáním. Členy organizačního výboru výbor jmenoval dr. Kučerovou, pí. Paličkovou a další výběr ponechal na doc. Bayerovi,
 - b) výbor odsouhlasil tematické bloky a pověřil jejich přípravou a garancí tyto členy vědeckého výboru (se zohledněním návrhů SOMOK):
 - nefrologie a poruchy metabolismu kostní tkáně: dr. Sotorník, doc. Feber, prof. Dzurík, prof. Spustová,
 - endokrinopatie a poruchy metabolismu kostní tkáně: prof. Blahoš, prof. Broulík, prof. Payer,
 - systémová onemocnění skeletu: prof. Pavelka, prof. Trnavský, prof. Rovenský, dr. Masaryk,
 - doporučené diagnostické a terapeutické postupy (s veřejnou diskuzí k vypracovaným materiálům dle bodu 3): prof. Štěpán, dr. Vyskočil.

- c) výbor doporučil problematiku iatrogenní osteoporózy zahrnout do ostatních bloků,
 - d) abstrakta sjezdu budou vydána v Osteologickém bulletinu (č.3/2003).
6. Další odborné akce SMOS v roce 2003:
 - a) výbor odsouhlasil přípravu Pracovního dne 15. dubna 2003 v Lékařském domě v Praze, jehož garantem je prof. Štěpán. Úvodní přednáška bude proslovena prof. Adamim (finančně podpoří firma Eli Lilly). Oznámení o konání PD bude vytištěno v č. 1/2003 Osteologického bulletinu a spolu s prvním oznámením o 6. Sjezdu je sekretářka SMOS rozešle všem členům.
 - b) osteodenzitometrický kurz: bude mít v letošním roce především edukační charakter. Garantem přípravy je dr. Kasalický. Kurz proběhne v Českých Budějovicích 18. (odpoledne) a 19. (dopoledne) října, tedy v návaznosti na 6. sjezd.
 7. Prof. Havelka referoval o stavu Osteologického bulletinu. Klelá počet zasílaných prací a redakční rada naléhavě žádá především členy výboru, aby osobně publikovali a vyzývali k publikacím další špičkové odborníky. Výbor ocenil práci vedoucího redaktora i doc. Wilczeka (který provádí kompletní korektury) a poděkoval nakladatelství TRIOS a redaktorce pí. Janovicové za spolupráci a podporu.
 8. Výbor odsouhlasil přijetí nových členů: MUDr. Eva Heřmanová (Plzeň), MUDr. J. Štěpánková (Teplice).
 9. Prof. Štěpán referoval o úspěšném jednání, které by mohlo vyústit v pověření SMOS organizací Evropského kongresu ICTS v Praze v roce 2006. Prof. Štěpán již provedl předběžné rezervace. Výbor vyjádřil poděkování a uznání prof. Štěpánovi za velmi dobrou reprezentaci ČR a české osteologie v přípravě kongresu.
 10. Dr. Kasalický referoval o stavu webové stránky SMOS. Výbor mu poděkoval za aktivitu a souhlasil se:
 - a) zveřejněním údajů o Pracovním dnu 15. dubna 2003, Denzitometrickém kurzu 18.–19. října 2003 a 6. Sjezdu 19.–21. října 2003 na webové stránce SMOS,
 - b) výzvou Osteocentřům, aby zveřejnila své identifikační a provozní údaje na webové stránce SMOS,
 - c) spoluprací s Osteocentry, aby následně byly na webové stránce zveřejněny i údaje o osteologických pracovištích, spolupracujících s Osteocentry.
 11. Ing. Hrušková informovala o dvouleté aktivitě Ligy proti osteoporóze a chystaných akcích. Uvedla i informace o vzniku poboček v Českých Budějovicích, ve Zlíně a v Plzni. Výbor doporučil, aby v Radě Ligy byli prof. Štěpán, dr. Vyskočil, dr. Kučerová a dr. Novosad. SMOS bude i nadále aktivity Ligy podporovat.
 12. Předseda poděkoval členům výboru za velmi aktivní přístup a upozornil, že příští zasedání výboru bude dne 24. března 2003 od 15:00 hod v zasedací místnosti v 1. patře Lékařského domu v Praze.
 13. V odpoledních hodinách pokračovalo jednání výboru informačním setkáním s reprezentanty diagnostických a farmaceutických firem.

Zapsala: J. Paličková
Schválili: prof. Palička, doc. Bayer

6. KONGRES ČESKÝCH A SLOVENSKÝCH OSTEOLÓGŮ



ČESKÉ BUDĚJOVICE, 19.–21. ŘÍJEN 2003

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (ve spolupráci s Interním oddělením Nemocnice České Budějovice) a Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí SLS si Vás dovoluje pozvat na

6. Kongres českých a slovenských osteológů

Termín a místo:

19.–21. říjen 2003, Dům kultury Metropol, Senovážné nám. 2, České Budějovice

Jednací jazyk:: čeština, slovenština, angličtina

Odborný program (předpokládaná témata jednotlivých sekcí):

Onemocnění ledvin a metabolismus kostní tkáně

Endokrinní systémy a metabolismus kostní tkáně

Systémová onemocnění pojiva a metabolismus kostní tkáně

iatrogenní osteoporóza

Mezi další možné okruhy patří: **lokální osteoporóza; trauma a metabolismus kosti; nové poznatky v diagnostice a terapii metabolických onemocnění skeletu** atd.

Organizace a služby:

Alžběta Mráčková, Agentura Carolina, spol. s r. o., Albertov 7/3A, 128 01 Praha 2, P. O. Box 45

tel.: 224 990 824, fax: 224 918 681, e-mail: mrackova@carolina.cz

Důležitá data:

- odeslání abstrakt • **příhláška k ubytování a aktivní účasti** • úhrada registračního poplatku •
vše do 20. 6. 2003

II. oznámení s bližšími informacemi a instrukcemi k zaslání abstrakt bude distribuováno **v dubnu 2003**

Zájem o II. oznámení prosím potvrďte e-mailem (s Vaší kontaktní adresou) na: mrackova@carolina.cz, nebo písemně na adresu agentury

Těšíme se na Vaši účast!

KALENDÁŘ KONGRESŮ

Monitorování léčby osteoporózy

15. dubna 2003 Praha, Lékařský dům
Sokolská 31, Praha 2

30th European Symposium on Calcified Tissues

8.–12. května 2003, Řím, Itálie
E-mail: admin@ectsoc.org

5th International Symposium on Nutritional Aspects of Osteoporosis

14.–17. května 2003, Lausanne, Švýcarsko
Internet: www.akm.ch/isnao2003

14th Annual Congress of the Multidisciplinary Osteoporotic Forum

24. května 2003, Krakov, Polsko
Kontakt: Prof. Roman Lorenc, Dept. of Biochemistry and Exper. Medicine, The Children's Mem. Health Institute, A. Dzieci Polskich 20, PL-04736, Warszawa
E-mail: czdbioch@warman.com.pl
Internet: http://www.warman.com.pl/osteo

2nd International Conference on Bone and Mineral Research

26.–31. května 2003, Guilin, China
Kontakt: Ms. Piao Junhong
IOS 2003 & ICBMR 2003
Box 9910, Beijing 100102 P. R. China
E-mail: info@china-osteofound.org
Internet: http://www.china-osteofound.org

1st Joint Meeting of IBMS and JSBMR

3.–7. června 2003, Osaka, Japan
Kontakt: Prof. Toshio Matsumoto, c/o IBMS
2025 M Street, NW, Suite 800, Washington
DC 20036, USA
E-mail: ibms@dc.sba.com
Internet: http://www.ibmsonline.org

International Conference on Metabolic Bone Disease 2003

10.–13. června 2003, Sunshine Coast
Queensland, Australia
E-mail: anzbms@racp.edu.au
Internet: http://www.racp.edu.au/anzbms

9th Bath Conference on Osteoporosis

Bath 22.–26. června 2003
Kontakt: Jackie Brown, NOS
E-mail: conferences@nos.org.uk

ASBMR

19.–23. září 2003, Minneapolis, USA
Internet: www.asbmr.org

XII Congress of Polish Osteoarthology Society and Polish Foundation of Osteoporosis

9.–11. října 2003, Krakov, Polsko
E-mail: krakov@osteoporosis.org.pl
Internet: www.osteoporosis.org.pl

OARSI 2003 – World Congress on Osteoarthritis

12.–15. října 2003, Berlín, Německo
Kontakt: OARSI Headquarters, 2005 M Street, NW
Suite 800, Washington, DC 20036-3309, USA
E-mail: oarsi@oarsi.org
Internet: http://www.oarsi.org

6. kongres českých a slovenských osteologů

19.–21. října 2003, České Budějovice
E-mail: mrackova@carolina.cz

3rd International Meeting on Social and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

7.–9. listopadu 2003, Barcelona, Španělsko
Kontakt: YP Communication, Boulevard Kleyer 108
4000 Liege, Belgium
E-mail: ype@compuserve.com

4th European Symposium on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

14.–17. listopadu 2003, Nice, Francie
E-mail: yolande@piettecommunication.com

International Conference on Progress in Bone and Mineral Research 2003

27.–29. listopadu 2003, Wien
Kontakt: Wiener Akademie für ärztliche Fortbildung
& Forschung, Alser Str. 4, A-1090 Vídeň, Rakousko
E-mail: bone2003@medacad.org

Pediatrické pracovní skupiny založené při ASBMR

Ve dnech 20.–24. 9. 2002 se konalo XXIV. výroční zasedání American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) v San Antoniu, Texas, USA.

Při této příležitosti došlo dne 20. 9. 2002 k setkání 60 odborníků zaměřených na problematiku dětského věku. Výsledkem byl konsenzus o založení pediatrických pracovních skupin. Každá skupina má svého vedoucího a členové komunikují převážně elektronickou poštou. Pro každou skupinu určuje její vedoucí závazné termíny, kdy se jednotliví členové musí vyjádřit k dané problematice.

Základní cíle všech skupin jsou:

1. zhodnotit aktuální stav vědomostí v dané oblasti a definovat dosud nezodpovězené otázky,
2. připravit specifická doporučení a postupy pro další výzkum,
3. zdůvodnit proč je daná problematika důležitá pro dětský věk.

Konsenzus o dalším směřování dětské osteologie by měl být v průběhu jednoho roku publikován v Journal of Bone and Mineral Research.

V současné době existuje 7 pracovních skupin:

1. Denzitometrie

Normativní hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) pro dětský věk. Interpretace, vyjádření a standardizace výsledků DXA, qCT.

Vedoucí: V. Gilsanz

2. Kostní kvalita

Úloha geometrie a neinvazivních metodik při stanovení biomechanických vlastností kostní tkáně.

Vedoucí: bude určen

3. Preventivní medicína a osvěta

Fyziologie fosfokalciového metabolismu v dětství. Optimální příjem kalcia a vitamínu D u dětí ve zdraví a v nemoci. Vliv fyzické aktivity na rostoucí skelet.

Vedoucí: T. Carpenter

Členové: Gordon, Kutílek, Looker, Matkovic, Moyer-Mileur, Norman, Pettifor, Specker, Ward.

4. Chronická onemocnění a jejich vliv na kostní metabolismus

Vedoucí: M. Leonard

Členové: Alon, Bach, Chabot, Gordon, Hardin, Hokajima, Kutílek, McKay, Murray, Salusky, Sanchez, Waldman.

5. Klinická farmakologie

Bezpečnost a účinnost dlouhodobé farmakoterapie v dětském věku. Jaké skupiny léků mají být vyvíjeny pro dětský věk?

Vedoucí: C. Langman

Členové: Alon, Bach, Chabot, Chesney, Kutílek, Langman, McKay, Murray, Salusky.

6. Genetické aspekty

Vliv dědičnosti na maximum kostní hmoty – peak bone mass. Koho vyšetřovat? Možnosti genové terapie.

Vedoucí: I. Holm

7. Optimální uspořádání klinických hodnocení

Otázky placeba, multicentrických protokolů a registru pacientů v pediatrických studiích.

Vedoucí: B. Specker

Členové: Gordon, Hardin, Ellis, Norman, Kutílek, Alon.

Vznik uvedených pracovních skupin ilustruje oprávněný vzestup zájmu o pediatrickou problematiku v oblasti kostního a minerálního metabolismu. O dalších aktivitách pracovních skupin budeme přinášet průběžné informace.

Š. Kutílek

Zpráva ze zasedání výboru SMOS konaného 24. března 2003 v Praze

Přítomni: členové výboru SMOS, jako hosté pí. Kandertová (Agentura Karolína) a MUDr. Kučerová (Osteocentrum České Budějovice).

Program:

1. Kontrola zápisu:
 - oprava 5. Kongres českých a slovenských osteologů na 6. Kongres ...,
 - diskuze k časopisu OB a počtu publikací a naléhavá výzva vedoucího redaktora ke zvýšené publikační aktivitě. Výbor rozhodl věnovat jeden z hlavních bodů příštího jednání časopisu a jeho náplni.
2. Doporučené postupy v diagnostice a terapii postmenopauzální osteoporózy – úkol byl splněn a doporučené postupy předány do tisku a všem zainteresovaným orgánům a organizacím. V obsáhlé diskuzi byl projednán návrh na modifikaci některých částí stanoviska. I když výbor s některými námitkami souhlasí, rozhodl, že uzavřený materiál již není možno měnit a úpravy je možno navrhnout do další verze. Hlasování: 8 – pro, 1 – proti, 1 – zdržel hlasování.
3. Příprava kongresu v Českých Budějovicích – doc. Bayer s dr. Kučerovou a pí. Kandertovou (Agentura Carolina) informovali o přípravě kongresu. Předložili návrh textu II. oznámení, obsahující předběžný program, formuláře k registraci a výzvu k zaslání abstrakt. Materiál bude během 14 dnů připraven k tisku a zveřejněn na webové stránce SMOS. Výbor souhlasí s tiskem 1 000 kusů oznámení (200 – SMOS, 400 – SOMOK, 100 – endokrinologická, revmatologická a nefrologická společnost). Odsouhlasena změna názvu jednoho z odborných přednáškových bloků na „Onemocnění pojiva a poruchy metabolismu kostní tkáně“. Výbor pověřil organizátory, aby zajistili pro definitivní program plné názvy firemních symposií, včetně jmen přednášejících a abstrakt. Potvrdil, že abstrakta budou součástí 3. čísla OB. Dr. Kasalický a pí. Kandertová byli výborem pověřeni technickým zajištěním on-line registrace a přijímání abstrakt.
4. Osteocentra a kostní denzitometry – předseda informoval o žádostech na zřízení dalších osteocenter. Informoval současně, že pí. ministryně doporučila Komisi pro přístrojovou techniku pozastavit projednávání nových žádostí do vyjasnění koncepce zdravotní péče v jednotlivých regionech.
5. Kalkulační listy – dr. Vyskočil přednesl návrh nových kalkulačních listů pro
 - a) DXA – osového skeletu,
 - b) DXA – periferního skeletu,
 - c) ultrasonometrii patní kosti.
 Výbor doporučil: a) pro nekomplikovanou postmenopauzální osteoporózu měření maximálně 1x za rok (DXA osového skeletu), b) sjednocení doby použití přístrojů DXA a periferního a sonografického měření na 6 let, c) pro periferní DXA a sonografii maximální frekvenci měření 1x za rok 1 lokalitu. Závěr: Dr. Vyskočil do konce března zpracuje návrhy výboru a zašle materiál všem členům výboru. Předseda postoupí kalkulační listy vedení VZP.
6. Prof. Štěpán informoval o pracovním dnu 15. 4. 2003. Výbor poděkoval prof. Štěpánovi za perfektní přípravu a organizaci.
7. Dr. Kasalický informoval o přípravě denzitometrického kurzu v Č. Budějovicích a o diskuzi s IOF. Závěr:
 - a) v letošním roce půjde o národní edukační kurz,
 - b) kurz bude koncipován pro VŠ i SZP,
 - c) výbor rozhodl o přípravě zásadního materiálu, který by specifikoval kvalifikaci a kontinuální edukaci těch, kteří budou denzitometrii provádět, systém doškolování, systém kontroly, kvality a dalších záležitostí. Jmenoval přípravnou skupinu ve složení prof. Štěpán, prof. Palička, doc. Bayer (nebo doc. Kutílek), dr. Kasalický, dr. Vyskočil. Materiál musí být zpracován nejpozději do 30. 6. 2003.
8. Různé:
 - 8.1. Předseda informoval o sjezdu ČLS v lednu 2003 a výsledcích voleb do předsednictva ČLS.
 - 8.2. Informace o činnosti metabolického kolegia a přípravě společné atestace pro endokrinologii, diabetologii, metabolismus a výživu, která bude zahrnovat i klinickou osteologii.
 - 8.3. Výbor s potěšením podpořil nominaci prof. Štěpána do výboru ECTS.
 - 8.4. Výbor vzal na vědomí usnesení Ligy proti osteoporóze a čestnou funkci pí. Zátokové v Lize.
 - 8.5. Výbor odsouhlasil konání pracovních dnů „Sekundární osteoporóza“ v dubnu 2004 v Plzni (organizuje dr. Vyskočil).
 - 8.6. Výbor gratuluje doc. Donátovi ke zvolení předsedou České menopauzální a andropauzální společnosti, která uspořádá ve dnech 11.–13. 9. 2003 v Hradci Králové svůj 1. Celostátní kongres. Doc. Donát zveřejní informaci o kongresu na webových stránkách SMOS a v Osteologickém bulletinu.
 - 8.7. Výbor schválil přijetí nových členů – MUDr. Pavla Pávka – Nové Něsto n. M., doc. MUDr. Pavla Živného, CSc. – H. Králové, MUDr. Jiřího Sýkoru – Zlín, MUDr. Miroslava Šindláře – Zlín. O zrušení členství požádala MUDr. Olga Willová.

Příští jednání výboru SMOS se uskuteční 30. 6. 2003 v Praze (Lékař. dům), 14:00 hod.

Zapsala: J. Paličková
Schválili: prof. Palička, doc. Bayer

MONITOROVÁNÍ LÉČBY OSTEOPORÓZY

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP si Vás dovoluje pozvat na pracovní den dne 15. dubna 2003 od 9 hodin v sále Lékařského domu, Sokolovská 31, Praha 2

Program:

- 09.00–09.45 S. Adami (Verona):
Koho léčit?
- 10.25–10.45 J. Štěpán (Praha):
Kvalita kostí. Jaké efekty léčby můžeme monitorovat, a co to předpokládá?
- 10.45–11.00 V. Vyskočil (Plzeň):
Chyby v technice a interpretaci DXA
- 11.00–11.15 P. Novosad, Z. Málek (Zlín):
Praxe laboratorního monitorování účinnosti léčby osteoporózy v Osteocentru Zlín
- 11.15–11.30 Z. Málek, P. Novosad (Zlín):
Biochemický monitoring kostního metabolismu v průběhu antiestrogenní terapie v Osteocentru Zlín
- 11.30–11.45 J. Vokrouhlická (Praha):
Monitorování účinků léčby estrogeny a tibolonem
- 11.45–12.00 D. Michalská (Praha):
Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem
- 12.00–12.15 V. Zikán (Praha):
Monitorování léčby kalcitoninem
- 12.15–12.45 **Závěry pro praxi**

Po ukončení odborného programu jste srdečně zváni na malé pohoštění.
Informace: Dr. Jan Štěpán, tel.: 224 962 913, e-mail: jstepan@mbox.vol.cz
Účast na pracovním dnu ČLK se započítává v postgraduálním vzdělávání lékařů (potvrzení bude zasláno).

Prof. MUDr. V. Palička, CSc.
předseda SMOS

Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc.
koordinátor pracovního dne

Pracovní den podpořila společnost Eli Lilly ČR, s. r. o.

Pokyny autorům

Redakce časopisu *Osteologický bulletin* (OB) přijímá příspěvky v češtině, slovenštině nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Zasláný příspěvek musí být určen výhradně pro publikaci v časopise *Osteologický bulletin* a musí být doplněn prohlášením, že nebyl a nebude zadán k uveřejnění v jiném časopise. Zároveň musí být imprimován všemi autory, kteří svým podpisem stvrdí, že souhlasí s údaji v rukopise, s jejich rozbohem a závěry. Na konci rukopisu uveďte celá jména, vědecké hodnosti a tituly všech autorů a adresy jejich pracovišť. Hlavní autor uvede navíc číslo telefonu, faxu a své rodné číslo.

Příspěvky jsou doplněny souhrnem v češtině a angličtině. Anglický překlad souhrnu může dodat autor, jinak jej zajistí nakladatelství.

Práce je po stránce obsahové a formální posuzována jedním či dvěma recenzenty a podle jejich posudku rozhodne redakční rada o přijetí či odmítnutí. O výsledku bude autor vyrozuměn písemně. Podle připomínek recenzentů může být práce vrácena autorům na doplnění, na drobné či větší úpravy či na přepracování. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy a zkrátit rukopis, uzná-li za nutné (v případě zkrácení rukopisu bude vyžádán autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zasílejte redakci ve třech exemplářích. Po jeho recenzi a přijetí bude požadována disketa 3,5" v některém z běžně užívaných textových editorů (WORD). Disketu je možné zaslat zároveň s rukopisem. Diskety musí být naformátovány na počítačích řady IBM/PC s hustotou zápisu 1,2 nebo 1,44 MB. Disketu označte nálepkou s názvem použitého editoru (formátu), jménem souboru, jménem autora (autorů) a názvem příspěvku. Při psaní rukopisu na počítači je třeba psát řádky plynule (tzv. „nekonečný řádek“), tzn. klávesu ENTER stisknout pouze na konci každého odstavce. Rozlišujte znaky l (malé l) a 1 (jedna), O (velké O) a 0 (nula).

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

1. Vlastní text.
2. Souhrn s názvem práce, 3–6 klíčovými slovy, jména autorů, názvy a adresami pracovišť autorů.
3. Seznam literatury.
4. Dokumentaci (grafy, tabulky, obrázky, schémata) v provedení použitelném pro tisk.
5. Texty k dokumentaci.

Souhrn je v současné době důležitou součástí sdělení, je obvykle jedinou informací o obsahu práce, která se ukládá do elektronických databází. Proto je třeba, aby byl při zachované stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zasílejte paralelně v češtině pro kontrolu překladu. Originální práce mají být členěny do následujících kapitol:

Úvod – Materiál a metodika – Výsledky – Diskuze – Závěr.

Zkracování slov, zejména v nadpisech, se nedoporučuje. Pokud se nějaký výraz v textu často opakuje a autor uzná za vhodné jej zkrátit, uvede zkratku v závorce po jejím prvním použití. Všechny

zkratky použité v textu vysvětlíte na konci článku na zvláštním listu zařazeném před seznam literatury.

Odkazy na literaturu v textu uvádějte čísla normální velikosti v závorkách. Seznam literatury je třeba sestavit v chronologickém (nikoli abecedním) pořadí podle odkazů v textu a očíslovat. V textu jsou odkazy na literaturu uváděny číslem odpovídajícím číslu citace v seznamu.

Formální úprava seznamu literatury se řídí normou obvyklou v kvalitních odborných časopisech. Užívá se plné formy citací: příjmení a zkratky křestních jmen autorů, plný název citované práce v jazyce originálu, rok vydání, ročník, stránky; u monografií místo vydání, nakladatel, rok vydání a stránkový rozsah. Iniciály křestních jmen a zkratky názvu časopisu se píší bez teček, za znaky oddělovací rok vydání, ročník a stránky se nedělá mezera.

Příklady:

Článek v časopise:

Schwartz PJ, Priori SG, Vanoli E, Zaza A, Zuanetti G. Efficacy of diltiazem in two experimental feline models of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:661–8.

(Je-li více autorů než čtyři, uveďte první tři a zkratku et al.)

Monografie:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York; Harper and Row, 1974:406.

Kapitola z monografie:

Streeter DD Jr. Gross morphology and fiber geometry of the heart. In: Berne RM, Sperelakis N, eds. *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*. Washington, D.C.: American Physiological Society, 1979:61–112.

Práci je možno doplnit tabulkami a obrazovou dokumentací ve formě grafů, schémat, vzorců, obrázků, černobílých i barevných diapositivů či fotografií. Tyto přílohy připojte volně na konec rukopisu v pořadí podle odkazů v textu. Nadpis tabulky se píše přímo nad tabulku, u ostatních (tj. u obrazové dokumentace) se popisky a legendy píší na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapositivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou nadpisu práce, číslem stránky rukopisu, k níž se příloha vztahuje, a číslem, pod kterým je zmíněna v textu a pod kterým je uveden průvodní text. V textu označte místo, kam má být příloha zařazena, čtverečkem s označením přílohy (např. „obr. 1“). Totéž označení umístíte jako odkaz na přílohu do závorky v textu.

Příspěvky zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.
Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
tel.: 224 915 234

inzerce BIOMIN