

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

### Užší rada:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha  
 Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Praha  
 MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň  
 Doc. MUDr. Hanuš Wilczek, CSc., Praha

### Členové:

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., Bratislava, SR  
 MUDr. Petr Kasalický, 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  
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

### Adresa šéfredaktora:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.  
 Revmatologický ústav  
 Na slupi 4, 128 50 Praha 2

### RYDAVATEL:



### 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, PhD. 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 člán-  
 ků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivová-  
 ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-  
 zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-  
 norovány.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-  
 chozího písemného souhlasu vlastníka autorských  
 práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího  
 rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způso-  
 bem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně  
 pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních data-  
 bází).



## OBSAH

### ČLÁNKY

- Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií** 115  
*I. Sotorník, P. Bubeniček, L. Karasová, M. Adamec, M. Kouba, C. Povýšil*
- Vliv kalcitriolu na kostní denzitu u osteopenických žen ve vztahu ke genu pro receptor vitamínu D** 119  
*K. Zajíčková, I. Žofková, M. Hill*
- Hodnocení denzity kostního minerálu a rizikových faktorů osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva** 125  
*M. Žurek, P. Horák, Z. Pospíšil, T. Kraina, L. Kusá, V. Ščudla*
- Vplyv Transfer faktoru na biochemické ukazovatele kostného obratu a kostnú minerálnu denzitu u ovariektomovaných potkaníc** 131  
*J. Rovenský, K. Švík, R. Ištok, M. Stančíková*
- Postavení leptinu v metabolismu kostní tkáně – co vlastně víme** 135  
*M. Bayer, Š. Kutílek*
- Melatonin – nový regulátor kostí?** 138  
*I. Žofková, K. Zajíčková*

### INFORMACE

- Zprávy ze zasedání výboru SMOS** 140, 141

### KALENDÁŘ KONGRESŮ

143

### POKYNY AUTORŮM

144

**Obrázek na titulní straně:** Zakřivení tibií při neléčené deficitní rachitidě – 3,5letý chlapec (z archivu doc. Bayera).



# OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

### Advisory Board:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha  
 Doc. MUDr. Stěpán Kutílek, CSc., Praha  
 MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň  
 Doc. MUDr. Hanuš Wilczek, CSc., Praha

### Editors:

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., Bratislava, SR  
 MUDr. Petr Kasalický, 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  
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Jan Stěpán, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

### Address 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 Lukas  
 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

### PAPERS

- Secondary hyperparathyroidism – ongoing topical problem of chronic nephropathies** **115**  
*I. Sotorník, P. Bubeniček, L. Karasová, M. Adamec, M. Kouba, C. Povýšil*
- The role of calcitriol on bone mineral density in osteopenic women and its relationship to vitamin D receptor gene polymorphism** **119**  
*K. Zajíčková, I. Žofková, M. Hill*
- The evaluation of bone mineral density and risk factors of osteoporosis in patients with diffuse connective tissue diseases** **125**  
*M. Žurek, P. Horák, Z. Pospíšil, T. Kraina, L. Kusá, V. Ščudla*
- Effect of transfer factor on biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in ovariectomized rats** **131**  
*J. Rovenský, K. Švík, R. Ištók, M. Stančíková*
- The role of leptin in bone metabolism – what do we know** **135**  
*M. Bayer, Š. Kutílek*
- Melatonin – novel regulator of bone?** **138**  
*I. Žofková, K. Zajíčková*

### INFORMATIONS

- Minutes of the Committee meeting of the Society for metabolic bone diseases** **140, 141**

### CONGRESS ANNOUNCEMENTS

**143**

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

**144**

**Cover page:** Tibial bowing in the course of untreated deficiency rickets – 3,5year old boy (photo doc. Bayer).

# Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií

I. SOTORNÍK<sup>1</sup>, P. BUBENÍČEK<sup>1</sup>, L. KARASOVÁ<sup>2</sup>, M. ADAMEC<sup>3</sup>, M. KOUBA<sup>4</sup>, C. POVÝŠIL<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie, <sup>2</sup>Laboratoř metabolických metod, <sup>3</sup>Klinika transplantační chirurgie IKEM, <sup>4</sup>Radiologické oddělení ÚVN-Strěšovice, <sup>5</sup>Patologicko-anatomický ústav 1.LF UK, Praha

## SOUHRN

Sotorník I., Bubeníček P., Karasová L., Adamec M., Kouba M., Povýšil C.: **Sekundární hyperparatyreóza – nadále aktuální problém chronických nefropatií**

1. Hyperparatyreóza v chronickém dialyzačním léčení se jeví dosud jako nejzávažnější porucha kostního metabolismu.
2. Její vývoj zásadním způsobem podmiňují nedostatek 1,25-dihydroxyvitaminu D3 a hyperfosfatémie.
3. V návaznosti na danou problematiku jsou kalcifikačně-osifikační změny v buňkách hladké svaloviny cévní medie významným faktorem, podílejícím se na mortalitě dialyzovaných nemocných.
4. Osteoprotegerin, jako nový regulační faktor, se uplatňuje nejen při řízení úrovně kostního obratu, ale patrně také při vývoji cévních kalcifikací.
5. Z hlediska udržování normokalcémie a normofosfatémie vyžaduje konzervativní léčení hyperparatyreózy značnou obezřetnost.
6. Do doby klinického využití perspektivních léků (kalcimimetika, nová analoga vitaminu D3) zůstává paratyreoidektomie potřebným terapeutickým zákrokem.

**Klíčová slova:** hyperparatyreóza – chronická hemodialýza – deficit kalcitriolu – hyperfosfatémie – cévní kalcifikace – osteoprotegerin – paratyreoidektomie.

## SUMMARY

Sotorník I., Bubeníček P., Karasová L., Adamec M., Kouba M., Povýšil C.: **Secondary hyperparathyroidism – ongoing topical problem of chronic nephropathies**

1. In chronic dialysis, hyperparathyroidism remains the most significant disorder of bone metabolism.
2. Its development is essentially due to a deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and hyperphosphataemia.
3. In the context of the discussed issue, calcification and ossification changes in the smooth-muscle cells of the vascular tunica media is a major factor involved in the mortality of dialysed patients.
4. Osteoprotegerin as a new regulatory factor has a role not only in regulating the degree of bone turnover, but most probably also in the development of vascular calcifications.
5. The preservation of normocalcaemia and normophosphataemia calls for great caution in the conservative treatment of hyperparathyroidism.
6. Until perspective drugs (calcimimetics, new vitamin D3 analogues) find their way into clinical practice, parathyroidectomy will remain a necessary therapeutic intervention.

**Keywords:** hyperparathyroidism – chronic haemodialysis – calcitriol deficiency – hyperphosphataemia – vascular calcification – osteoprotegerin – parathyroidectomy.

*Osteologický bulletin 2003;8(4):115–118*

**Adresa:** MUDr. Ivo Sotorník DrSc., Klinika nefrologie IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 00 Praha 4, tel.: 261 364 110, fax: 261 363 168

Došlo do redakce: 5. 11. 2003

*Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).*

Renální osteopatie (RO), jako označení pro soubor kostních komplikací chronických nefropatií, se profiluje v jednotlivé typy kostní patologie v současné době mj. podle toho, zda konečná fáze chronického selhání ledvin probíhá v podmínkách hemodialýzy (HD), nebo peritoneální dialýzy. Podle údajů Sherrarda a spol. z r. 1993 byla hyperparatyreóza (HPT) v nálezech osteitis fibrosa a smíšeného typu RO přítomna v necelých 50 % a adynamická kostní choroba (AKCH) ve 35 % histologických kostních nálezů, reprezentujících vysoký a nízký kostní obrat. V režimu peritoneální dialýzy převažovaly nálezy adynamické kostní choroby v 72 % proti 14 % HPT [1]. V nálezech Coena a spol. z roku 2002 je vysokoobratový typ renální osteopatie v HD programu zjištělný až v 85 % a AKCH ve 12 % [2]; osteomalacie byla v obou statistikách zastoupena 2,5–4,0 %. Přitom dominantní metodou dialyzačního léčení je hemodialýza; v České republice je peritoneálně dialyzováno asi 8 % nemocných.

Druhým pohledem na zmíněnou problematiku je posuzování

četnosti prováděných paratyreoidektomií (PTE) jako konečného způsobu řešení pokročilých sekundárních HPT. Podle údajů Evropské dialyzační a transplantační asociace (EDTA) z r. 1994 bylo operováno z této indikace 1,5 % HD nemocných ročně. S nárůstem doby pobytu v HD programu se procento nemocných podstupujících tento zákrok strmě zvyšuje; u nemocných hemodialyzovaných nad 10 roků to činilo 10–15 % [3]. Podle údajů italských autorů z r. 1996 se operovalo ročně v průměru 5,5 % nemocných na HD s podobným navýšením operací v dalších letech [4]. PTE se provádějí také pro tzv. terciární HPT po transplantacích ledviny s funkčním ledvinovým štěpem. Starší údaj EDTA byl 0,3 %, poslední t.č. dostupné zjištění Schmida se spol. udává PTE u 3,9 % transplantovaných [5].

V prvních dvou tabulkách uvádíme vlastní zkušenosti s progresí sekundární HPT v závislosti na různě dlouhé době strávené v chronickém hemodialyzačním léčení (CHDL). V *tabulce 1* jsou uvedeny charakteristiky souboru pacientů a jejich biochemické ná-

lezy. V *tabulce 2* pak denzitometrické údaje z oblastí kyčle a bederní páteře. Biochemické abnormality a DXA nálezy jsou významně závažnější u nemocných déle dialyzovaných.

Decker a spol. porovnali dobu HD léčení a základní biochemické nálezy dvou skupin nemocných před operacemi pro sekundární a terciární HPT před a po roce 1991. Ze studie vyplývá, že v časovém rozpětí 12 let se nezměnily proporce hemodialyzovaných a transplantovaných nemocných vyžadujících PTE (2,5 %) a ani příslušná časová údobí před operacemi. Nepříznivým zjištěním bylo, že se tak dělo za významně vyšších hladin parathormonu (PTH) a sérového fosforu v druhém nedávném období [6].

V *tabulce 3* jsou prezentovány naše počty operací příštítých tělísek (PT) ze studie ukončené v roce 2002. Opomeneme-li operace pro primární HPT, je z čísel patrný nárůst počtu operací ve druhém ze sledovaných údobí. V porovnání s počtem primooperací

za jeden rok v celém programu paratyreoidektomií (první část) je nárůst frekvence ročních operací pro sekundární a terciární HPT v posledních třech letech zvýšen o 100 % (druhá část) bez podstatného navýšení procenta reoperací.

Sled biochemických abnormalit uplatňujících se při vývoji sekundárních HPT v závislosti na poklesu renální funkce je zahájen elevací PTH v oběhu ještě ve fázi uspokojivé hodnoty glomerulární filtrace (GF). Exaktní průkaz mechanismu tohoto jevu nebyl dosud doložen. Zcela zásadní význam pro vývoj HPT náleží deficitu kalcitriolu s následnou hypokalcémií při GF pod 0,8 ml/s a retenci fosfátů v extracelulární tekutině při GF pod 0,4 ml/s [7]. V nejjednodušší podobě jsou důsledky těchto nálezů uvedeny v následujících tabulkách.

Důsledky deficitu kalcitriolu (*tabulka 4*) se odrážejí v komplexu funkčních a morfologických změn PT (pokles exprese receptorů

Tabulka 1  
Časový faktor CHDL a výskyt pokročilé hyperparatyreózy

Soubor nemocných (n = 62)

	n	věk (roky)	pohlaví		doba CHDL (měsíce)
			m	ž	
I. skupina	45	48,3	31	14	25,6
II. skupina	17	45,8	9	8	76,9
	p		n.s.		< 0,001

Biochemické nálezy

		S-Ca	S-P	kALP	ACP	PTH	ICTP
		(mmol/l)	(mmol/l)	(μkat/l)	(nkat/l)	(pg/ml)	(μg/l)
norma		2,20- 2,70	0,8- 1,6	< 0,85	< 200	9,0 55,0	1,8- 5,0
I. skupina	$\bar{x}$	2,28	1,53	0,48	105,3	211,1	15,2
	sd	0,25	0,66	0,66	39,0	290,3	13,2
II. skupina	$\bar{x}$	2,64	2,25	4,02	281,0	1 350,1	80,7
	sd	0,29	0,53	1,15	68,0	369,7	32,4
		< 0,01	< 0,01				< 0,01

Tabulka 2  
Denzitometrické nálezy

kyčel		BMD	T-skóre	ztráty > -3,5 sd
		(g/cm <sup>2</sup> )		(% výskytu)
I. skupina	$\bar{x}$	0,899	-1,03	4,4
	s d	0,168	1,42	p < 0,001
II. skupina	$\bar{x}$	0,627	-2,97	58,8
	s d	0,163	1,31	
L páteř		BMD	T-skóre	ztráty > -3,5 sd
		(g/cm <sup>2</sup> )		(% výskytu)
I. skupina	$\bar{x}$	1,007	-0,70	15,6
	s d	0,160	1,34	p < 0,001
II. skupina	$\bar{x}$	0,770	-2,56	64,7
	s d	0,145	1,29	

pro vitamin D-kalcitriol – VDR a kalcium – CaSR, proliferace buněk PT), majících za následek zvýšenou syntézu a sekreci PTH a potřebu vyšších hladin sérového kalcia tlumících sekreci PTH (změny v uložení „set pointu“ pro ionizovanou frakci kalcia). V nepřímých důsledcích se považuje vzestup rezistence skeletu vůči působení PTH sice za známý fenomén, v současné době však považovaný za výchozí abnormalitu RO podmíněnou řadou humorálních činitelů i lokálních cytokinů [8].

Hyperfosfatémie se projevuje mechanismy v podstatě známými, ale patrně ne vždy beze zbytku zhodnocenými v návaznosti na úroveň současného poznání [9,10]. Retence fosfátů v extracelulární tekutině navozující hyperfosfatémii se udává při poklesu GF na 1/4–1/5 normální hodnoty bez současných dietních opatření. Svého času jsme ukázali, že při sníženém příjmu bílkovin úměrnému poklesu GF se udržela fosfatémie ještě v normě při 0,2 ml/s za cenu výrazného nárůstu exkrece fosfátů v reziduálních nefronech [11].

V základním přehledu jsou důsledky hyperfosfatémie ve vztahu ke zvýšené produkci PTH následující. Mezi nepřímé náleží reciproční pokles sérového kalcia, snížení jeho ionizované frakce přímo stimuluje sekreci PTH a růst buněk PT. Hyperfosfatémie podporuje výše uvedenou rezistenci skeletu vůči PTH, zhoršuje renální

syntézu 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-kalcitriolu a terapeutickou odpověď PT na kalcitriol při sekundární HPT. Závažnou komplikací je přímá účast na vývoji mimokostních kalcifikací s prvořadým významem pro kardiovaskulární řečiště. Předpokládá se, že se hyperfosfatémie podílí v podobě vaskulárních kalcifikací na vysokém procentu úmrtí HD nemocných. V jaké podobě se tak děje a jaké hemodynamické poruchy je možné očekávat [12], je uvedeno v *tabulce 5*.

Stimulace produkce PTH za hyperfosfatémie se děje nezávisle na hladinách sérového kalcia a kalcitriolu. Na druhé straně vysoké hladiny PTH v cirkulaci podporují průnik kalcia do buněk řady tkání včetně myokardu a cévní stěny [13]. PTH může tak interferovat s fosfáty na dysfunkci oběhového systému. Nejdramatičtějším postižením se jeví syndrom kalcifylaxe neboli uremické kalcifikující arteriolopatie, provázený často rozsáhlými nekrotizacemi kůže a podkoží. Z pohledu zmíněných cévních komplikací a současných možností konzervativního léčení sekundární HPT se klade důraz na to, aby u dialyzovaných nemocných sérové kalcium nepřekročilo hodnotu 2,4 mmol/l, fosfor 1,8 mmol/l, součin Ca a P 4,4 mmol/l a intaktní PTH se nacházel v rozmezí 100–200 pg/ml.

Kalcifikace ve stěně cév v podobě okluzivní aterosklerózy je postižením endotelu intimy. Kalcifikace cévní medie jako tzv. Mönckebergova skleróza medie probíhá pod vlivem hyperfosfatémie.

Tabulka 3  
Počty hyperparatyreóz indikovaných k paratyreodiktomiím a počty reoperací  
(červen 1982 – listopad 2002)

roční průměry operovaných	typ HPT	primoperace n	výskyt %	reoperace n %	výskyt
	primární (1 HPT)	33	15,3	2	6,1
6,9	sekundární (2 HPT)	139	67,5	18	12,9
1,7	terciární (3 HPT)	35	17,2	4	11,4
10,3	celkem	207	100,0	24	11,6

Počty hyperparatyreóz indikovaných k paratyreodiktomiím a počty reoperací  
(leden 2002– listopad 2002)

roční průměry operovaných	typ HPT	primoperace n	výskyt %	reoperace n %	výskyt
	primární (1 HPT)	14	23,0	2	14,3
10,3	sekundární (2 HPT)	31	50,8	4	12,9
5,3	terciární (3 HPT)	16	26,2	2	12,5
20,3	celkem	61	100,0	8	13,1

Tabulka 4  
Důsledky poklesu syntézy kalcitriolu ve vztahu k 2 HPT

Přímé	Nepřímé
<ul style="list-style-type: none"> <li>vzestup genové transkripce PTH</li> <li>pokles exprese VDR</li> <li>pokles exprese CaSR</li> <li>stimulace proliferace buněk PT</li> <li>změna v uložení „set pointu“ pro S-Ca<sup>++</sup> regulující sekreci PTH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pokles absorpce Ca</li> <li>nárůst rezistence skeletu vůči kalcemickému efektu PTH</li> </ul>

Tabulka 5  
Hyperfosfatémie a postižení kardiovaskulárního aparátu

Komplikace	Hemodynamické změny
<ul style="list-style-type: none"> <li>vzestup hodnoty Ca x P produktu v krvi</li> <li>vaskulární kalcifikace včetně koronár. řečiště</li> <li>kalcifikace srdečních chlopní</li> <li>zvýšený obsah Ca v myokardu</li> <li>kalcifylaxe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hyperkinetická cirkulace</li> <li>vzestup středního a diastolického tlaku</li> <li>vzestup tepového objemu</li> <li>vzestup srdečního indexu</li> <li>inverzní korelace mezi hodnotou Ca x P produktu a funkcí levé komory</li> </ul>

Jejím důsledkem je zvýšení intracelulární koncentrace anorganického fosfátu v buňkách cévní medie indukujících následné pochody:

- 1) degenerativního rázu v podobě vystupňované apoptózy až nekrózy buněk medie propadajících kalcifikaci,
- 2) osteogenní reakci, při níž vznikají nekolagenní proteiny vázající kalcium jako jsou osteokalcin, osteonektin a korový vazební faktor 1 (Cbfa 1) vyvolávající tvorbu alkalické fosfatázy, ale také matrix Gla protein a osteopontin, které kalcifikační děje spíše inhibují. Ve spojitosti s těmito pochody je uváděn také osteoprotegerin (OPG). Na zhodnocení jeho významu v této relaci se dosud čeká. Součinností zmíněných látek se podnítl formování tkáně podobně kosti včetně přítomnosti osteoblastů. Zdá se, že výstižnější je hovořit o kalcifikačně-osifikačních procesech [14,15].

Osteoprotegerin (glykoproteinový cytokin popsáný v r. 1997) poutá značnou pozornost především jako inhibitor osteoklastogeneze, který vykazuje negativní lineární korelace s hladinami intaktního PTH (do 1 000 pg/ml) a s histologickými ukazateli osteoresorpce. Vyšší hodnoty OPG jsou zjišťovány u osteopatií s nižší úrovní remodelace [16]. Vazebně je OPG zpravidla spřažen s látkou strukturálně blízkou označovanou jako OPG-ligand, mající opačný účinek, projevující se stimulací funkce osteoklastů. Prostřednictvím cytokinového komplexu OPG/OPG-L se patrně uskutěňuje vliv PTH na úroveň kostního obratu [17].

Autoři na závěr podotýkají, že účelem předloženého sdělení bylo poukázat na dosud platný prioritní význam zvýšené funkce PT v kostní patologii provázející nemocné s chronickým selháním ledvin. Ve spojitosti s humorálními abnormalitami podmiňujícími zmíněný stav jsou hyperfosfatémie a vysoké hladiny PTH ve výčtu rizikových faktorů fatálních cévních komplikací dlouhodobého dialyzačního léčení. Nedávno izolovaný glykoproteinový cytokin osteoprotegerin je pozoruhodný nejen jako možný mediátor základních kostních pochodů, ale také patrně tím, že zasahuje do procesu vaskulárních kalcifikací. V plánu medikamentózního léčení renální HPT je zapotřebí se vyvarovat situací, které by mohly mít návaznost na procesy poškozující integritu cévní stěny.

## Literatura

1. Sherrard DJ, Hercz G, Pey Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436–442.
2. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002;91:103–111.
3. Reichel H. Medical management of renal hyperparathyroidism: Pulse treatment with vitamin D metabolites or not? *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1348–1370.
4. Malberti F, Marcelli D, Conte F, et al. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001;112:1242–1248.
5. Schmid T, Müller P, Spelsberg F. Parathyroidectomy after renal transplantation: a retrospective analysis of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2393–2396.
6. Decker PA, Cohen EP, Doffek KM, et al. Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years. *World J Surg* 2001;25:708–712.
7. Sotorník I. Etiopatogeneze renální osteopatie. In: Sotorník I, ed. *Kostní choroba při nezvratném selhání ledvin*. Praha, Scientia medica 1994; 23–28.
8. Fukagawa M, Kazama JJ, Shigematsu T. Skeletal resistance to PTH as a basic abnormality underlying uremic bone disease. *Am. J. Kidney Dis* 2001; 4(Suppl 1): 152–155.
9. Táborský P, Schück O. Hyperfosfatémie. In: Sotorník I, Táborský P, eds. *Nejnovější poznatky v renální osteopatii*. Praha, Abbott Labor 2000;89–99.
10. Sulková S, Švára F, Fořtová M, Válek M. Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin. *Osteol Bul* 2003;8:47–51.
11. Sotorník I, Bubeníček P. Kostní choroba u nemocných s chronickým selháním ledvin. I. Část: Vývoj problematiky, klasifikace a etiopatogeneze kostní choroby. *Osteol Bul* 1999;4:30–36.
12. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphatemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2178–2183.
13. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226–1237.
14. Shioi A, Taniwaki H, Jono S, et al. Mönckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 1):47–49.
15. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2511–2516.
16. Coen G, Ballanti P, Balducci A, et al. Serum osteoprotegerin and renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:233–238.
17. Palička V, Živný P, Jabor A, et al. Osteoprotegerin a jeho ligand – lokální regulační faktory osteoklastů. *Osteol Bull* 2000;4:107–108.

# Vliv kalcitriolu na kostní denzitu u osteopenických žen ve vztahu ke genu pro receptor vitamínu D

K. ZAJÍČKOVÁ, I. ŽOFKOVÁ, M. HILL

Endokrinologický ústav, Praha

## SOUHRN

Zajíčková K., Žofková I., Hill M.: **Vliv kalcitriolu na kostní denzitu u osteopenických žen ve vztahu ke genu pro receptor vitamínu D**

Cílem probíhající prospektivní studie je ověření léčebného efektu kalcitriolu na kostní hmotu u žen s osteopenií a jeho možného farmakogenetického vztahu k polymorfizmům v genu pro receptor vitamínu D (VDR).

**Metoda:** Soubor tvoří 35 normálních žen, z nichž 27 bylo postmenopauzálních (věk  $68,96 \pm 8,85$  let). Vstupním kritériem byla osteopenie v L páteři (T-score  $-1,24 \pm 0,90$ ) a/nebo proximálním femoru (T-score  $-1,39 \pm 0,75$ ) verifikovaná DXA měření. Probandkám byl podáván aktivní analog vitamínu D (kalcitriol) v dávce 0,25–0,50  $\mu\text{g}$  denně spolu s 500 mg iontů kalcia. Denzita kostního minerálu (BMD,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) byla stanovena před zahájením a během druhého roku léčby. Restrikční analýzou PCR produktu byly stanoveny čtyři polymorfní místa ve VDR genu – FokI, BsmI, ApaI a TaqI.

**Výsledky:** Kalcitriol signifikantně zvýšil BMD v bederní páteři ( $\Delta\text{BMD}$ ,  $p < 0,002$ ) i v proximálním femoru ( $\Delta\text{BMD}$ ,  $p < 0,02$ ). Nárůst denzity v bederní páteři závisel na TaqI polymorfismu (VDR). Ženy nesoucí alespoň jednu alelu malé t (tt + Tt genotypy) dosáhly významně nižšího nárůstu BMD, než ženy které tuto alelu nenesou (TT genotyp) ( $p < 0,03$ , ANCOVA). Vztah mezi ostatními VDR genotypy a změnou BMD jsme neprokázali.

**Závěr:** Výsledky pilotní studie potvrzují pozitivní vliv kalcitriolu na kostní hmotu u osteopenických žen a jeho souvislost s TaqI genotypy. Zda je TaqI polymorfismus ukazatelem senzitivity na kalcitriol ukáží konečné výsledky tříleté studie.

**Klíčová slova:** kalcitriol – osteopenie – VDR gen – TaqI polymorfismus – farmakogenetika.

## SUMMARY

Zajíčková K., Žofková I., Hill M.: **The role of calcitriol on bone mineral density in osteopenic women and its relationship to vitamin D receptor gene polymorphism**

The aim of the current prospective study was to evaluate the effect of calcitriol on bone mass in osteopenic women and whether this effect depends on the vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms.

**Method:** The study cohort consists of 35 women (27 of them were postmenopausal, age  $68.96 \pm 8.85$  years) who underwent DXA measurement and were found osteopenic at the lumbar spine (T-score  $-1.24 \pm 0.90$ ) and/or at the hip (T-score  $-1.39 \pm 0.75$ ). All probands received calcitriol (0.25–0.50  $\mu\text{g}$  per day) with calcium (500 mg). Bone mineral density (BMD) was measured at the baseline and during the second year of the treatment. Four single nucleotide polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI a TaqI) in the VDR gene were assessed by a restriction analysis of PCR product.

**Results:** Calcitriol significantly increased BMD both at the lumbar spine ( $\Delta\text{BMD}$ ,  $p < 0.002$ ) and at the hip ( $\Delta\text{BMD}$ ,  $p < 0.02$ ). The gain of bone mass at the lumbar spine was associated with TaqI polymorphism in the VDR gene. Women with at least one t allele (tt+Tt genotypes) reached significantly lower BMD than women without this allele (TT genotype) ( $p < 0.03$ , ANCOVA). The relationship between the remaining VDR genotypes and the BMD change was not found.

**Conclusion:** Our pilot results confirm calcitriol to be an effective treatment for osteopenia. The pharmacological response is modified by TaqI genotypes. Whether TaqI polymorphism is responsible for the variance in response to calcitriol needs to be confirmed at the end of the 3-year treatment.

**Key words:** calcitriol – osteopenia – VDR gene – TaqI polymorphism – pharmacogenetics.

*Osteologický bulletin 2003;8(4):119–122*

**Adresa:** MUDr. Kateřina Zajíčková, PhD., Endokrinologický ústav, Praha, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: kzajickova@endo.cz

Došlo do redakce: 31. 10. 2003

*Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).*

## Úvod

Aktivní analoga vitamínu D – alfadiol a kalcitriol – jsou v některých zemích, jako např. Japonsko, Austrálie, Nový Zéland, Itálie a Velká Británie, běžnou součástí antiosteoporotické léčby [1,2]. Jejich pozitivní účinek na kostní metabolismus potvrdila řada klinických studií, nicméně existují i práce popírající tento příznivý efekt [2–8]. V odpovědi kostí na analoga vitamínu D mohou hrát roli i genetické faktory vzhledem k tomu, že se úspěšnost léčby liší mezi různými etniky. V Japonsku patří alfadiol (Alpharol®) k populárním lékům u postmenopauzální osteoporózy, zatímco v naší, kavkazské, populaci se jako léčebný prostředek připouští pouze u osteoporózy senilní, kde se předpokládá snížená schopnost organismu vytvářet aktivní metabolity D vitamínu [2,9]. Některé klinické i laboratorní studie přitom zdůrazňují mnohostranné příznivé účinky D analog v organismu [2–4,7,8]. Kalcitriol zvyšuje absorpci vápníku v tenkém střevě, tlumí sekreci PTH a přispívá k mine-

ralizaci skeletu [1]. Vedle těchto systémových účinků ovlivňuje pravděpodobně kostní obrat také přímo. Supresí RANKL v osteoblastech inhibuje osteoklastogenezi a snižuje počet prekuzorů osteoklastů v kostní dřeni [2,3]. Současně zvyšuje lokální produkci TGF $\beta$  a IGF-1, které stimulují v osteoblastech tvorbu neminerálních komponent kostní matrix – ALP, osteokalcin, alfa1 řetězec kolagenu I apod. [10]. Uvedené práce tedy naznačují možný osteoformační efekt aktivního vitamínu D [2,3,8].

Léčebnou odpověď na různá farmaka modifikují genetické faktory nejen mezi různými etniky, ale také interindividuálně. Sekvenční variability v genu pro VDR (SNP-single nucleotide polymorphism) jsou předmětem zájmu již delší dobu a to ve vztahu ke kostní denzitě, riziku zlomenin, ale i možného ovlivnění odpovědi na antiosteoporotickou léčbu [11,12]. Gen pro VDR, kódující cílovou strukturu pro farmakum, představuje z farmakogenetického hlediska klasického kandidáta.

Probíhající prospektivní studie si klade dva cíle. Za prvé, zda je kalcitriol efektivním prostředkem v léčbě osteopenie. Za druhé, zda se na variabilitě jeho účinku podílejí genetické faktory – polymorfizmy ve VDR genu.

### Materiál a metodika

Soubor tvoří 35 žen s osteopenií, jinak zdravých. 27 probandek bylo postmenopauzálních ( $68,96 \pm 8,85$  let), 8 premenopauzálních ( $39,63 \pm 10,54$  let). Probandky měly srovnatelný body mass index (BMI) ( $25,0 \pm 4,6$ ). Vstupním kritériem byla osteopenie v oblasti bederní páteře (T-score  $-1,24 \pm 0,90$ ) a/nebo v proximálním femoru (T-score  $-1,39 \pm 0,75$ ). Hodnoty ionizovaného kalcia ( $1,24 \pm 0,05$  mmol/l), parathormonu (PTH) ( $53,3 \pm 24,2$  ng/l) a kreatininu (neuváděno) byly v rámci referenčních mezí. Hodnoty 25-hydroxycholecalciferolu

(25OHD3) ( $17,51 \pm 6,8$  ng/ml) měřené během zimního období byly na hranici insuficience vitamínu D (norma 20–60 ng/ml). Vylučovacím kritériem byla přítomnost závažného interního onemocnění, endokrinní patologie nebo předchozí léčba ovlivňující kalciofosfátový metabolismus (kortikoidy, estrogeny, bisfosfonáty atd.).

Všechny probandky dostávají kalcitriol (Rocaltrol®, Roche) v dávce od 0,25 µg do 0,50 µg denně za pravidelných kontrol kalcémie a kalcie, společně se suplementací vápníku 500 mg denně.

Denzita kostního minerálu byla stanovena metodou DXA (g/cm<sup>2</sup>, Hologic QDR-2000) v bederní páteři (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) a v proximálním femoru před zahájením léčby a v průběhu druhého roku podávání kalcitriolu. Koeficient variace byl 1 %.

Sérový PTH byl stanoven elektrochemiluminiscenční metodou (Roche analyzátor),

25OHD3 kitem DiaSorin (USA), vápník analyzátozem ionizovaného kalcia (ICA 2-Radiometr, Denmark). Koeficienty variace byly 5,3 % pro PTH, 3,5 % pro 25OHD3 a 5,4 % pro ionizovaný vápník.

DNA byla izolována z periferních leukocytů [13]. FokI, BsmI, ApaI a TaqI polymorfizmy byly stanoveny restričním štěpením po předchozí PCR amplifikaci, jak jsme dříve popsali [14].

Při statistické analýze nárůstu denzity (ΔBMD) byl použit T-test, při korelaci změny BMD, PTH a kalcia Spearmanův test. Vztah mezi genotypy a nárůstem BMD byl hodnocen analýzou kovariance (ANCOVA) s adjustací na známé kovariáty – BMI a roky po menopauze (YSM). Vzhledem k různé době podávání kalcitriolu byla provedena adjustace také na dobu jeho podávání v měsících.

### Výsledky

Podle kontrolního měření BMD v průběhu druhého roku podávání kalcitriolu došlo k významnému nárůstu kostní denzity (ΔBMD) jak v oblasti proximálního femoru ( $p < 0,02$ , T-test), tak zejména v oblasti bederní páteře ( $p < 0,002$ , T-test) (graf 1). Současně došlo, v rámci referenčních mezí, k významnému poklesu sérového PTH ( $p < 0,005$ , T-test) a ke vzestupu sérového kalcia ( $p < 0,04$ , T-test) (graf 2). Spearmanův test ukázal, že změna těchto sérových ukazatelů koreluje navzájem ( $p < 0,001$ ), zatímco s nárůstem BMD přímo nesouvisí.

Podle hodnot sérového PTH pod 50 ng/l a nad 50 ng/l jsme rozdělili soubor do dvou skupin ( $n = 19$ , respektive  $n = 16$ ). U žen s PTH nad 50 ng/l došlo k většímu nárůstu BMD jak v bederní páteři (ΔBMD 4,1 %), tak v proximálním femoru (ΔBMD 3,4 %) než u žen ve skupině s nižší hodnotou PTH (ΔBMD 0,7 %, respektive 1,3 %).

Distribuce TaqI genotypů v souboru osteopenických žen byla v Hardy-Weinbergově rovnováze ( $\chi^2 0,0079$ ,  $p \leq 0,90$ ): TT 13 (37 %), Tt 16 (46 %) a tt 6 (17 %), s frekvencí alel  $\bar{t}$  0,4 a  $\bar{T}$  0,6. Vzhledem k limitovanému počtu probandek jsme soubor rozdělili do dvou skupin podle TaqI genotypů – na TT homozygoty a skupinu s alespoň jednou  $\bar{t}$  alelou (tt+Tt). Vstupní charakteristiku obou genotypových skupin ukazuje tabulka 1. Až na ionizovaný kalcium, které se v rámci referenčních hodnot lišilo ( $p < 0,03$ , ANCOVA), byly obě skupiny srovnatelné. K významnějšímu nárůstu denzity v bederní páteři došlo u probandek s TT genotypem než ve druhé skupině (tt+Tt) ( $p < 0,03$ , ANCOVA), jak ukazuje graf 3.

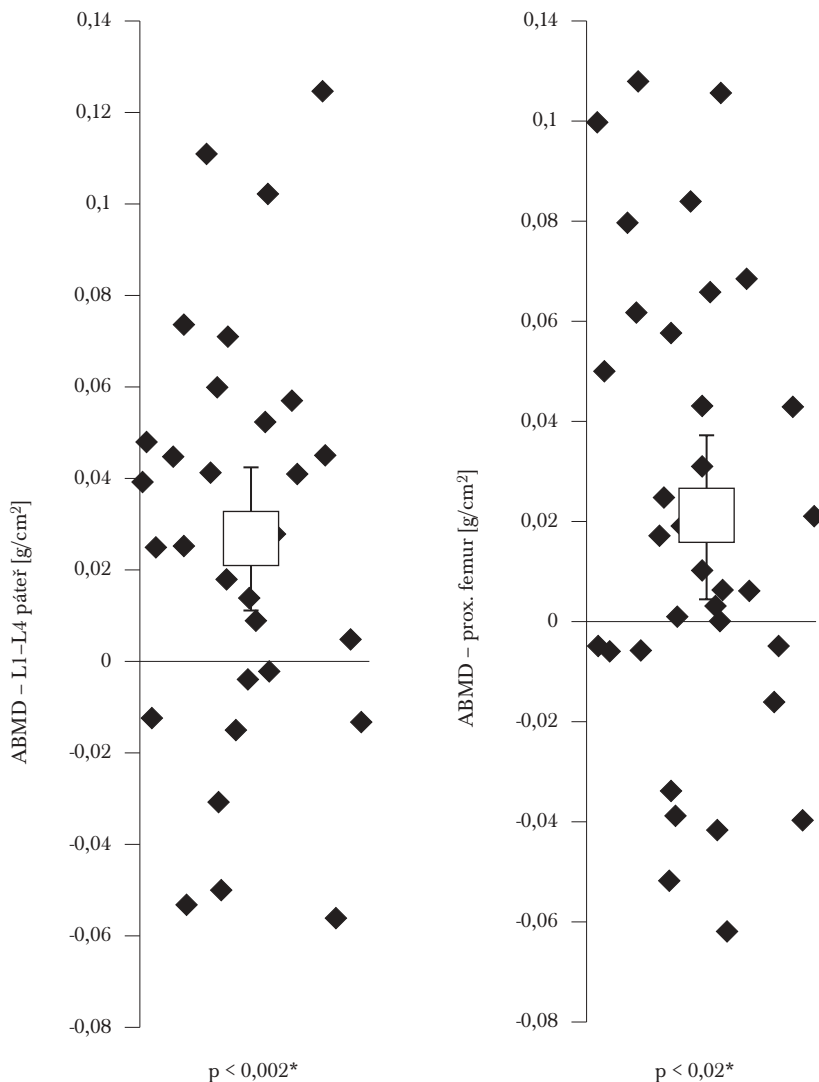
Vztah mezi zbývajícími VDR genotypy a změnou kostní denzity jsme neprokázali.

### Diskuze

Pilotní výsledky z probíhající prospektivní studie ukazují, že kalcitriol zvyšuje den-

Graf 1

Změna denzity kostního minerálu (ΔBMD) v bederní páteři a proximálním femoru při podávání kalcitriolu – 2. rok léčby, \* p (T-test)





Tabulka 1  
Vstupní charakteristika souboru podle *TaqI* genotypů ve VDR genu

	VDR genotypy		<i>p</i>
	TT	Tt+tt	
n (%)	13 (37 %)	22 (63 %)	NS
věk	67,8 ± 8,8	58,9 ± 17,6	NS
YSM	17,4 ± 9,9	18,8 ± 8,8	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 5,6	24,2 ± 3,8	NS
BMD – L (g/cm <sup>2</sup> )	0,914 ± 0,10	0,907 ± 0,08	NS
BMD – F (g/cm <sup>2</sup> )	0,799 ± 0,08	0,811 ± 0,09	NS
Ca <sup>2+</sup> (mmol/l)	1,21 ± 0,05	1,23 ± 0,05	0,03
PTH (ng/l)	49,9 ± 16,4	55,3 ± 27,9	NS
25-OHD <sub>3</sub> (ng/ml)	16,2 ± 6,6	24,0 ± 21,4	NS
Roc (měs)	16,1 ± 6,8	18,6 ± 9,4	NS

YSM – roky po menopauze, BMI – body mass index, BMD – L denzita kostního minerálu v bederní páteři (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), BMD – F denzita v proximálním femoru, Roc – podávání Rocaltrolu v měsících, 25-OHD<sub>3</sub> – 25-hydroxycholecalciferol

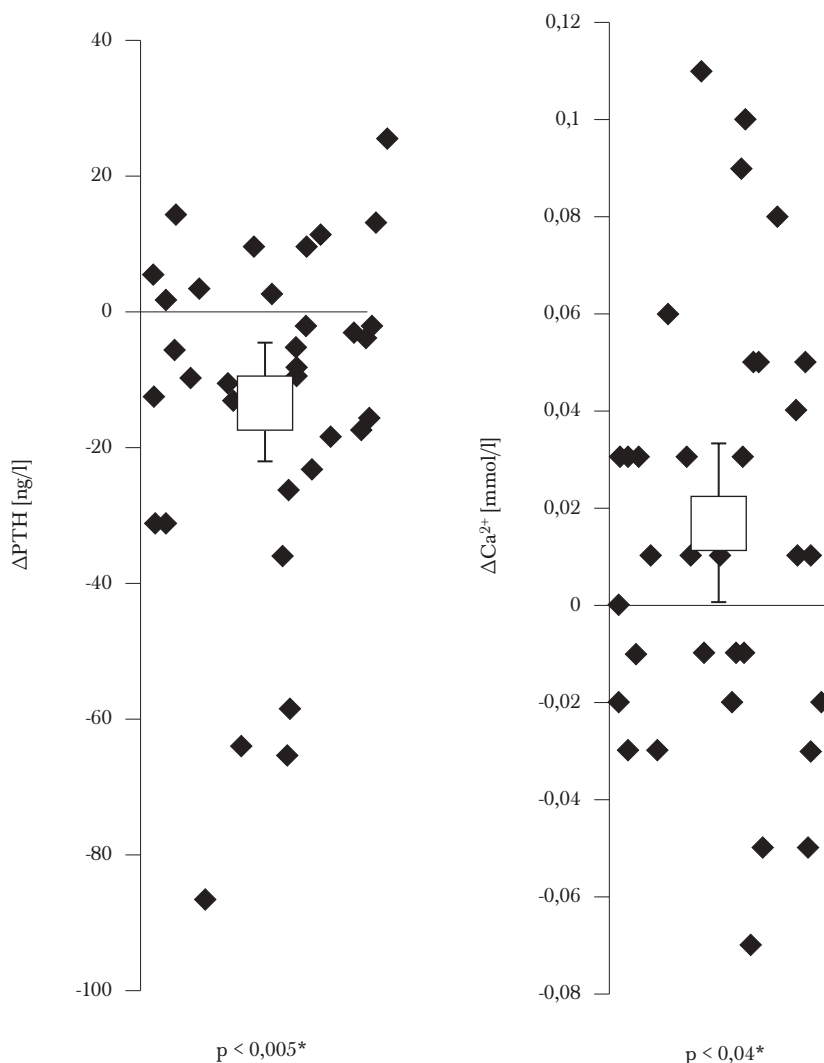
zitu kostního minerálu v proximálním femoru a zejména v bederní páteři u osteopenických pacientek. Pozitivní efekt aktivních analogů na kostní hmotu u postmenopauzálních žen byl popsán v řadě studií [4,6–8]. Studie Dambachera prokázala, že léčba kalcitriolem významně snižuje úbytek trabekulární kosti u žen s osteopenií a osteoporózou [15]. Na druhé straně existují i práce, které příznivý vliv aktivních analogů vitamínu D na kostní denzitu neprokázaly [5,8].

Farmakologický efekt aktivních analogů vitamínu D na kost modifikuje pravděpodobně řada faktorů, z nichž mnohé ani neznáme. Úspěšnost léčby alfadiolem v Japonsku se připisuje také např. stravě bohaté na vitamín D (ryby) a naopak chudší na vápník [2]. To je pravděpodobně důvodem, proč se nežádoucí účinky léčby, zejména hyperkalcémie, vyskytují zřídka. Při vyrovnané homeostáze vitamínu D se v této populaci může více uplatnit vlastní farmakologický efekt alfadiolu na kost [2,3]. V naší, kavkazské populaci, deficitní na vitamín D, je na prvním místě jeho suplementace. Na druhé straně ale některé práce ukázaly, že u starších osob s vyrovnanou hladinou 25(OH)D<sub>3</sub> podávání cholecalciferolu kostní denzitu nezvyšuje, ani neovlivňuje riziko osteoporotických zlomenin [8,16–18].

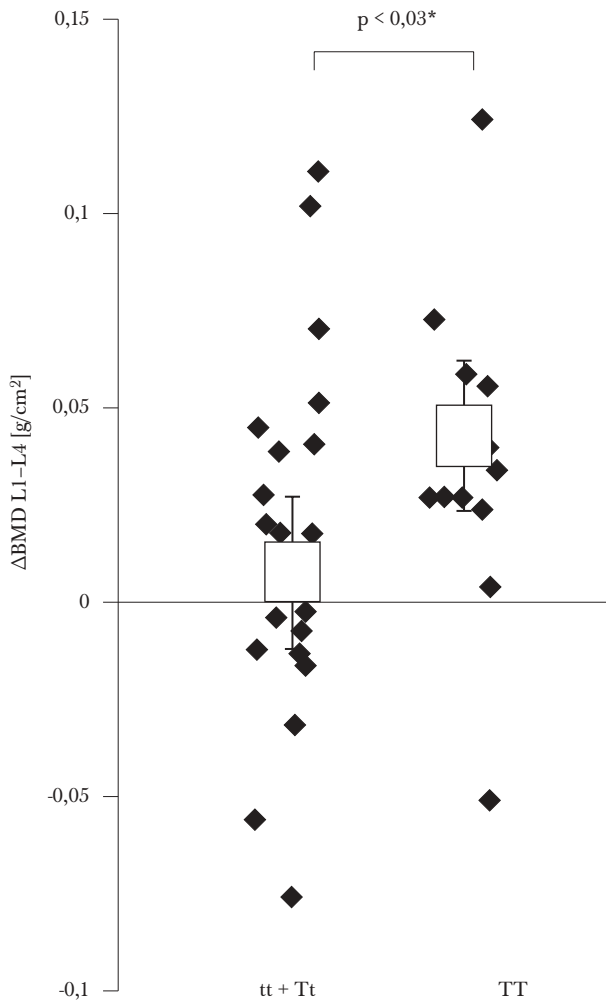
Sérový PTH je nepřímým ukazatelem biologicky aktivní formy vitamínu D (1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) v organismu. U žen s vyšším PTH došlo v našem souboru k většímu nárůstu BMD. Je otázkou, zda se tak děje v důsledku deficitu prekurzoru aktivního vitamínu D (25OHD<sub>3</sub>), z důvodu jeho snížené aktivace 1- $\alpha$ -hydroxylázou nebo sníženou periferní účinností kalcitriolu.

Vedle nárůstu BMD podávání kalcitriolu v naší kohortě významně snížilo sérový PTH a zvýšilo ionizovaný vápník. Změna

Graf 2  
Změna sérového parathormonu ( $\Delta$ PTH) a ionizovaného kalcia ( $\Delta$ Ca<sup>2+</sup>) při podávání kalcitriolu – 2. rok léčby, \* *p* (T-test)



Graf 3  
Změna denzity kostního minerálu v bederní páteři ( $\Delta$ BMD L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) při podávání kalcitriolu v závislosti na TaqI genotypu ve VDR genu \* p (ANCOVA)



obou parametrů korelovala navzájem. Nicméně nárůst BMD s nimi přímo nesouvisel. Na zvýšení BMD se kromě suprese PTH a pozitivní kalciové bilance pravděpodobně také podílí přímý anabolický efekt kalcitriolu na kost.

Účinnost léčby může vedle zmíněných nutričních faktorů mezi různými etniky, ale i interindividuálně, ovlivňovat i genetické pozadí [11]. Práce Matsuyamy ukázala, že k největšímu nárůstu BMD v bederní páteři po ročním podávání alfadiolu došlo u postmenopauzálních žen s genotypy bbaaTT a bbAaTT v BsmI, ApaI a TaqI polymorfismech ve VDR genu [4]. Tyto kombinace genotypů patří v asijské populaci mezi nejčastější (75 %), zatímco v kavkazské rase převažují heterozygotní genotypy Bb a Tt [11,12,19].

Naše výsledky ukazují, že právě u žen homozygotních pro alelu T (TT genotyp) došlo k největšímu nárůstu kostní denzity. Naopak přítomnost alely t (tt+Tt genotypy) identifikovala jedince s horší odpovědí BMD na podávání kalcitriolu.

Vedle příznivého efektu na denzitu kostního minerálu může podávání aktivních analogů vitamínu D zlepšovat svalovou sílu a koordinaci a na centrální úrovni také udržování rovnováhy [20]. Zmíněné faktory snižují riziko pádů a s pády spojených zlomenin [21].

Naše prospektivní studie má několik omezení. Především jde o početně limitovaný soubor žen s osteopenií. Tento fakt znemožňuje hodnocení také dalšího parametru, jaký představují osteopo-

rotické zlomeniny. Zajímavé by bylo srovnání výsledků s kontrolní skupinou na suplementaci vápníkem (500 mg) a vitamínu D (800 IU/denně).

### Závěr

Pilotní výsledky prospektivní studie ukazují, že kalcitriol je efektivním lékem u osteopenie. Zda je TaqI polymorfismus ukazatelem senzitivity na kalcitriol ukáží konečné výsledky tříleté studie.

### Použité zkratky:

VDR	receptor pro vitamin D
BMD	denzita kostního minerálu
DXA	dual-energy X ray absorptiometry
BMI	body mass index
PTH	parathormon
RANKL	receptor aktivátor nukleárního faktoru kB
TGFb	transforming growth factor b
IGF-1	insulin-like growth factor 1
ALP	alkalická fosfatáza
PCR	polymerase chain reaction

**Poděkování:** Studie byla podpořena Výzkumným záměrem MZ č.: 000000023761 a firmou Hoffmann La-Roche Ltd.

### Literatura

- Feldman D, Glorieux FH, Pike JW. Vitamin D. San Diego; Academic Press, 1997:695.
- Nishii Y. Rationale for Active Vitamin D and Analogs in the Treatment of Osteoporosis. J Cell. Biochem 2003; 88:381–386.
- Suda T, Ueno Y, Fujii K, et al. Vitamin D and Bone. J Cell. Biochem 2003;88:259–266.
- Matsuyama T, Ishii S, Tokita A, et al. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. Lancet 1995;345:1238–1239.
- Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal women. Ann Intern Med 1989;110:267–74.
- Tilyard MW, Spears GF, Thompson J, et al. Treatment of postmenopausal women with calcitriol or calcium. N Engl J Med 1992;326:357–62.
- Sairanen SE, Karkkainen M, Tahtela R, et al. Bone mass and markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women treated with 1,25-dihydroxyvitamin D (Calcitriol) for four years. Calcif Tissue Int 2000;67:122–7.
- Lau KH, Baylink DJ. Vitamin D Therapy of Osteoporosis: Plain Vitamin D Therapy Versus Active Vitamin D Analog (D-hormone) Therapy. Calcif Tissue Int 1999;65:295–306.
- Bayer M, Blahoš J, Broulík P, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. Osteol Bulletin 2003;1:8–13.
- Žofková I, Kancheva RL, Bendlová B. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub> on Circulating Insulin-like growth Factor-I and β<sub>2</sub> microglobulin in patients with osteoporosis. Calcif Tissue Int 1997;60:236–239.
- Peacock M, Turner Ch, Econs M, et al. Genetics of Osteoporosis. Endocrine Reviews 2002;23:303–326.
- Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and bone mass, bone turnover and osteoporotic fractures. Eur J Clin Invest. 2000;30:608–17.
- Miler SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucl. Acid Res 1988;16:1215.
- Zajíčková K, Žofková I, Hill M. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and bone turnover: FokI genotype is related to postmenopausal bone mass. Physiol Res 2002;51:501–9.
- Dambacher MA, Kranich M, Schacht E, et al. Can the fast bone loss in osteoporotic patients be stopped with active vitamin D metabolites? Calcif Tissue Int 1997;60:115–8.
- Lipps P, Graafamns WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. Ann Intern Med 1996;124:400–6.
- Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2002;14:709–15.
- Ringe JD, Dorst A, Fater H, et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Rheumatol Int. 2003 [Epub ahead of print].
- Yanagi H, Tomura S, Kawanami K, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with osteoporosis in Japanese women. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:4179–81.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and Muscle Function. Osteoporos Int 2002;13:187–194.
- Gallagher JC. The effect of Vitamin D and metabolites on falls and fracture in elderly women. Bone 2003;32:11.

inzerát VMK

inzerát

# Hodnocení denzity kostního minerálu a rizikových faktorů osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva

M. Žurek, P. Horák, Z. Pospíšil, T. Kraina, L. Kusá, V. Ščudla

III. interní klinika FN a UP Olomouc

## SOUHRN

Žurek M., Horák P., Pospíšil Z., Kraina T., Kusá L., Ščudla V.: **Hodnocení denzity kostního minerálu a rizikových faktorů osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva**

Práce se zabývá hodnocením denzity kostního minerálu a rizikových faktorů osteoporózy u 105 nemocných s vybranými systémovými chorobami pojiva, z toho 55 žen se systémovým lupus erythematosus (37 premenopauzálních a 18 postmenopauzálních), 20 žen se systémovou sklerodermií, 10 pacientek s dermatomyzitidou či polymyozitidou, 20 žen s revmatoidní artritidou a kontrolní skupiny zdravých žen. Denzita kostního minerálu byla měřena přístrojem Lunar Prodigy v oblasti páteře L2-L4, oblasti proximálního femuru a distálního předloktí. V oblasti L2-L4 páteře byla nalezena osteoporóza u 10 %, osteopenie u 30 % nemocných, v oblasti krčku femuru jsme prokázali osteoporózu u 5 % nemocných, osteopenii v 34 % případů. V oblasti distálního předloktí byla diagnóza osteoporózy stanovena v 9 %, osteopenie v 37 %, v oblasti UD radia byl výskyt osteoporózy nejvýraznější, tato byla zjištěna u 16 %, osteopenie pak u 45 % vyšetřených. BMD korelovala inverzně s věkem nemocných při diagnóze v oblasti radia, v ostatních oblastech nebyl zjištěn signifikantní vztah. BMD v oblasti L2-L4 páteře a krčku femuru inverzně korelovala s dobou podávání glukokortikoidů. BMD v oblasti L2-L4, krčku femuru a v oblasti radia také inverzně korelovala s dobou do provedení DXA. Ve všech oblastech kromě krčku femuru byla zjištěna inverzní korelace BMD s věkem nemocných. Denzita kostního minerálu v oblasti páteře, krčku femuru a celkového skóre radia korelovala s hmotností nemocných. Ve skupině premenopauzálních žen se SLE byl zjištěn výskyt osteoporózy respektive osteopenie zejména u nemocných s časným začátkem onemocnění (v průměru 14,6, respektive 22,6 let). Naopak u žen s pozdějším nástupem nemoci (průměr 29,9 let) byl patrný trend k vyšším hodnotám BMD. Ve skupině postmenopauzálních žen se SLE byl výskyt osteoporózy resp. osteopenie vyšší (L2- L4 17 % resp. 33 %, krček femuru 6 % resp. 47 %). Osteoporóza je významnou komplikací systémových chorob pojiva a revmatoidní artritidy, její etiologie je multifaktoriální s významným podílem glukokortikoidy indukované osteoporózy a zaslouží si pozornost diagnostickou a zejména léčebnou.

**Klíčová slova:** denzita kostního minerálu – osteoporóza – systémové choroby pojiva – systémový lupus erythematosus.

## SUMMARY

Žurek M., Horák P., Pospíšil Z., Kraina T., Kusá L., Ščudla V.: **The evaluation of bone mineral density and risk factors of osteoporosis in patients with diffuse connective tissue diseases**

This study evaluates the bone mineral density and other risk factors of osteoporosis in the group of 105 patients with autoimmune systemic diseases, 55 females with systemic lupus erythematosus (37 pre- and 18 postmenopausal), 20 females with systemic sclerosis, 10 patients with dermatomyositis or polymyositis, 20 women with rheumatoid arthritis and in the group of healthy controls. Bone mineral density was measured by the Lunar Prodigy in the area L2-L4, proximal femur, and distal forearm. In the area L2-L4 the osteoporosis was present in 10 %, osteopenia in 30 %, in the hip region osteoporosis was found in 5 %, osteopenia in 34 %. In the region of distal forearm the osteoporosis was present in 9 %, osteopenia in 37 %, in the region of ultra distal forearm the incidence of osteoporosis was highest, was found in 16 %, osteopenia in 45 % of patients. There was an inverse correlation between the age of onset of disease and BMD index in the forearm region, in other region no significant relation was present. BMD of L2-L4, femoral neck and forearm had inverse correlation with the time before DXA measurement. In all region except neck of femur there was found a significant inverse correlation with age of patients. BMD in L region, femur and total forearm score correlated with weight of patients. In the group of premenopausal women with SLE the osteoporosis or osteopenia were found especially in those females with earlier onset of disease (average 14.6 and 22.6 years, respectively). On the other side in females with later onset of disease (29.9 years) the trend toward higher values of BMD was observed. In the group of postmenopausal women with SLE the incidence of osteoporosis or osteopenia was higher (L2- L4 17 % respectively 33 %, neck of femur 6 % respectively 47 %). Osteoporosis is an important complication of autoimmune systemic diseases and rheumatoid arthritis; its etiology is multifactorial with significant influence of glucocorticoid-induced osteoporosis and deserves the diagnostic and therapeutic attention.

**Key words:** bone mineral density – osteoporosis – systemic tissue diseases – systemic lupus erythematosus.

*Osteologický bulletin 2003;8(4):125–130*

**Adresa:** MUDr. M. Žurek, III. interní klinika FN a UP, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Došlo do redakce: 2. 11. 2003

*Předneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteologů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).*

## Úvod

Systémová onemocnění pojiva jsou chronické zánětlivé choroby autoimunitní povahy, v jejichž patogenezi hraje roli dysfunkce T a B buněk a produkce orgánově nespecifických protilátek. Etiologie těchto onemocnění je nejasná, podílí se na ní jak faktory dědičné, tak faktory zevního prostředí. V minulosti byly systémové choroby pojiva (systémový lupus, dermatomyozitida, systémová sklerodermie) spojeny s vysokou úmrtností během několika let trvání. Dle starších epidemiologických studií byl například systé-

mový lupus (SLE) před zavedením léčby glukokortikoidy spojený až s 50% mortalitou během prvních 5ti let [1]. V důsledku zlepšení diagnostických možností a zejména díky pokroku v léčbě se prognóza nemocných se systémovými chorobami pojiva výrazně zlepšila. Ruku v ruce ve zlepšení prognózy nemocných se do popředí zájmu dostávají chronické komplikace vlastní choroby a její terapie, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, osteoporóza se zlomeninami, vaskulární kostní nekróza, chronický únavový syndrom a fibromyalgie, či nádorová onemocnění [2].

Úbytek kostní hmoty a rozvoj osteoporózy jsou u systémových chorob pojiva podmíněny multifaktoriálně. Podílí se na nich jistou měrou samotná choroba spojená často s významnou systémovou zánětlivou odpovědí a s aktivací působků cytokinové sítě (IL-1, IL-6, TNF alfa), které působí na kost buď přímo, či prostřednictvím systému osteoprotegerin/RANKL [3]. Kostní metabolismus je dále negativně ovlivněn přítomností orgánového postižení, zejména postižením ledvin u SLE, sekundární malabsorpce u systémové sklerodermie [4,5].

Systémové choroby pojiva jsou spojeny často s postižením pohybového systému nemocných se sníženou pohyblivostí a možnos-

tí zátěže skeletomuskulárního systému, výrazně se tento faktor manifestuje například u dermatomyozitidy či polymyozitidy [6]. Bezsporu jedním z nejvýznamnějších faktorů ztráty kostní hmoty u těchto stavů jsou změny kostního metabolismu související s léčbou. Glukokortikoidy představují u většiny těchto stavů terapii první volby, která je podávána dlouhodobě, často doživotně a ve vysokých dávkách. Rovněž imunosupresiva se mohou podílet na manifestaci kostní choroby zejména navozením předčasné menopauzy. Negativní kostní bilanci může dále zhoršovat nutnost antikoagulační léčby (heparin, warfarin) [7,8] zejména u nemocných se sekundárním antifosfolipidovým syndromem, charakterizova-

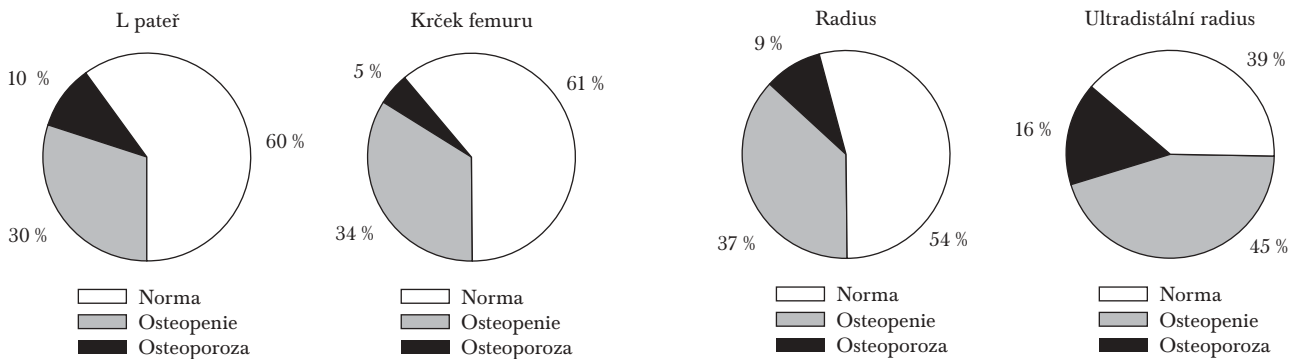
Tabulka 1

Základní charakteristika jednotlivých podskupin nemocných (premenopauzální ženy se systémovým lupus erythematoses-SLE, postmenopauzální ženy se SLE, nemocné se sklerodermií, s dermato- či s polymyozitidou, s revmatoidní artritidou) a kontrolní skupiny zdravých žen

Onemocnění	n	věk	trvání nemoci	věk v době dg.	hmotnost (kg)	výška (cm)
SLE premenopauzální	37	33 ± 9,1	6,9 ± 4,1	27 ± 10,7	65 ± 14,6	166 ± 6,1
SLE postmenopauzální	18	58,9 ± 3,5	11,8 ± 7,9	48 ± 8,1	69 ± 9,53	162 ± 3,7
systémová sklerodermie	20	54,2 ± 11,0	5,8 ± 6,6	51,2 ± 10,66	69,4 ± 9,78	163 ± 5,3
idiopatické myozitidy	10	46,11 ± 11,00	6,5 ± 7,9	40,11 ± 17,24	63 ± 11,8	163 ± 4,4
revmatoidní artritida	20	39,11 ± 9,3		29,11 ± 13,24	65,7 ± 15,7	163 ± 6,5
zdravé kontroly	27	51,45 ± 3,7	-	-	72,7 ± 9,9	163 ± 7,1

Graf 1

Zastoupení osteoporózy, osteopenie a normálních hodnot denzity kostního minerálu v jednotlivých místech měření kostní denzity (L pater, krček stehenní kosti, distální radius a ultradistální radius) ve skupině 105 nemocných se systémovými chorobami pojiva



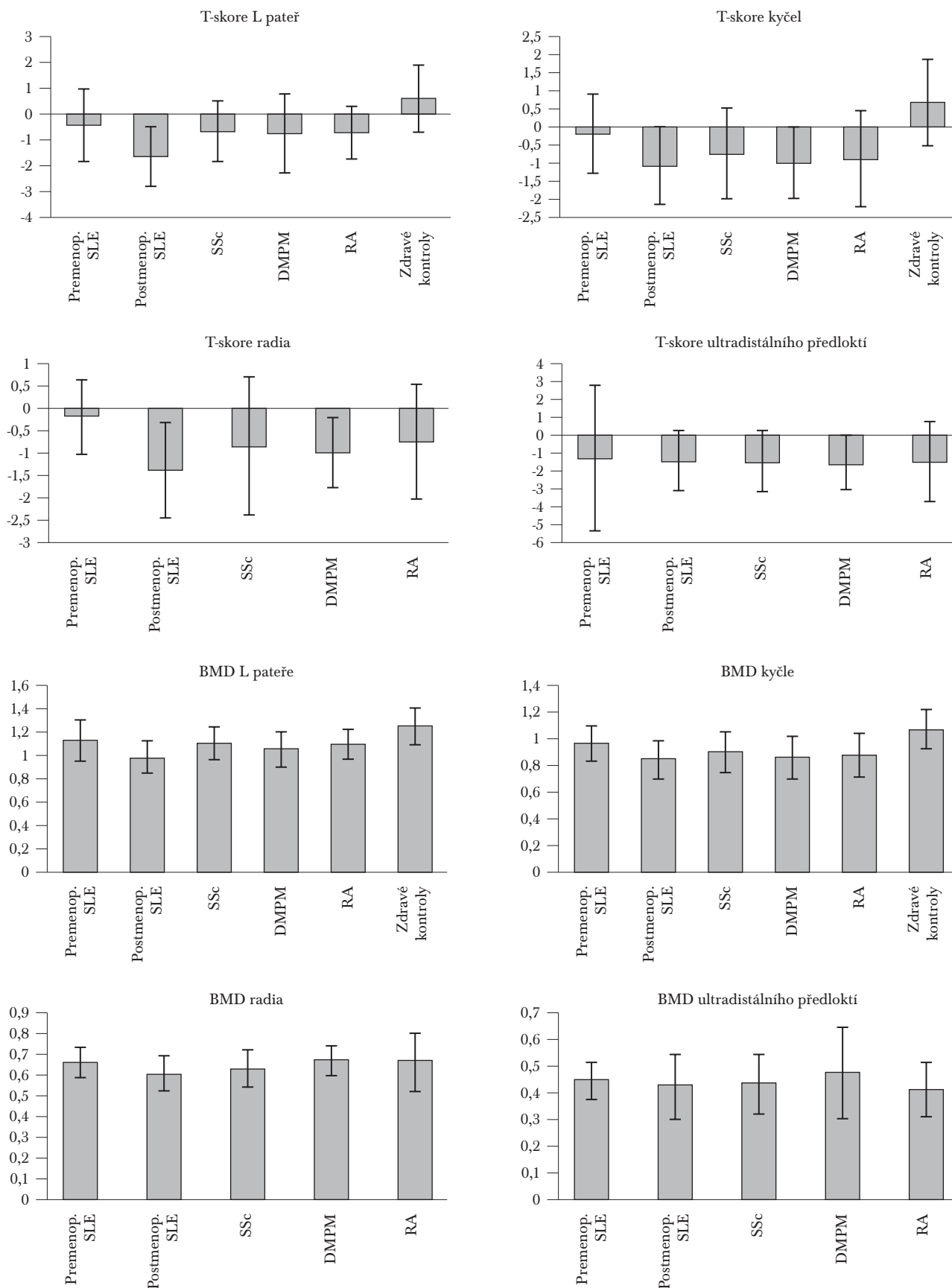
Tabulka 2

Přehled statisticky významných vztahů hodnot BMD indexu (denzita kostního minerálu) v jednotlivých oblastech (L2-L4), krček kosti stehenní (HIP), distální radius-RAD, ultradistální radius (UD) k věku diagnózy, trvání léčby glukokortikoidy, doby do provedení densitometrie, věku, hmotnosti a výšce, ve skupině 105 nemocných se systémovými chorobami pojiva

Klin. parametry Oblast měření	Věk diagnózy	Trvání léčby kortikoidy	Doba do DEXA	Věk	Hmotnost	Výška
L2-L4	NS	* r = -0,20 p = 0,02	* r = -0,27 p = 0,001	* r = -0,17 p = 0,05	* r = 0,22 p = 0,02	* r = 0,17 p = 0,05
HIP	NS	r = -0,23 p = 0,02	* r = -0,24 p = 0,02	NS	r = 0,37 p = 0,00	NS
RAD (N = 63)	r = -0,22* p = 0,02	NS	* r = -0,21 p = 0,02	* r = -0,21 p = 0,02	* r = 0,17 p = 0,05	NS
UD (N = 63)	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Graf 2

Hodnoty T skóre a BMD (g/cm<sup>2</sup>) u nemocných jednotlivými chorobami pojiva a u zdravých kontrol v oblasti L2-L4, krčku stehenní kosti, distálního a ultradistálního radia (SLE – systémový lupus erytematoses, SSc – systémová sklerdermie, PM – polymyositida, DM – dermatomyositida, RA – revmatoidní artritida)



ným sklonem s trombózám, arteriálním trombotickým uzávěrům či ke spontánním potratům.

Zvýšený výskyt difúzní osteoporózy u pacientů s revmatoidní artritidou se považuje za jednoznačně prokázaný [9–11]. V případě SLE již tak jednoznačné výsledky studií nejsou, ale většina studií se shoduje na průkazu snížené denzity kostního minerálu nemocných (BMD) ve srovnání se zdravými kontrolami [12–14]. Studie zabývající se výskytem osteoporózy u systémové sklerodermie jsou nečetné, zdůrazňován je vliv předčasné menopauzy [15,16], práce sledující výskyt osteoporózy u idiopatických zánětlivých myopatií prakticky chybějí [17,18,19].

Předkládaná práce se zabývá hodnocením BMD a rizikových faktorů osteoporózy u nemocných s vybranými systémovými chorobami pojiva (SLE, dermatomyozitida a sklerodermie), dále u skupiny nemocných s revmatoidní artritidou (RA) a u kontrolní skupiny.

### Skupina nemocných a metody

Cílem naší práce bylo průřezové zhodnocení nálezů DXA (dvoenergiové rtg absorciometrie) u nemocných žen s vybranými chorobami pojiva (systémovým lupus erythematoses-SLE, dermatomyozitidou či polymyozitidou – DM/PM, systémovou sklerodermií – SSc či revmatoidní artritidou – RA), porovnání hodnot BMD nemocných navzájem a se zdravými kontrolami. Dále jsme se zabývali sledováním vlivu délky trvání choroby, užívání kortikoidů, hmotnosti, výšky a věku nemocných na BMD.

Z revmatologické ambulance III. interní kliniky FN Olomouc bylo vyšetřeno celkem 55 žen se SLE (37 premenopauzálních a 18 postmenopauzálních), 20 žen se SSc, 10 pacientek s DM/PM a 20 žen s revmatoidní artritidou. Pacientky s jinou známou sekundární příčinou osteoporózy než základní revmatologické onemocnění a léčba kortikoidy, byly z našeho souboru vyloučeny.

Celkem 27 zdravých kontrol bylo získáno v rámci programu závodní preventivní péče ve FN Olomouc, které se hmotností a výškou statisticky významně nelišily od sledovaných skupin. Základní charakteristiky souboru nemocných jsou uvedeny v pře-

hledné tabulce 1.

BMD byla měřena pomocí DXA v oblasti páteře L2-L4, oblasti proximálního femuru (celkové skóre a oblast krčku femuru) a distálního předloktí (celkové skóre a ultradistální oblast UD radia) přístrojem Lunar Prodigy. Hodnoty BMD byly vyjádřeny v g/cm<sup>2</sup> a pomocí T skóre. Pro diagnózu osteoporózy byla využita všeobecně známá kritéria WHO z roku 1994 [20]. V souboru zdravých kontrol bohužel nebylo provedeno měření v oblasti radia a ultradistálního předloktí, protože se jednalo o screeningové vyšetření v rámci programu závodní preventivní péče, jak už bylo uvedeno výše.

Statistická analýza získaných dat byla provedena pomocí programu MS EXCELL 2000 s využitím deskriptivní statistiky, analýzy ANOVA a regresní analýzy.

### Výsledky

V souboru 105 pacientek se systémovými chorobami pojiva jsme zjistili poměrně výrazný výskyt osteoporózy a osteopenie. V oblasti L2-L4 páteře byla nalezena osteoporóza u 10 %, osteopenie u 30 % nemocných, v oblasti krčku femuru jsme prokázali osteoporózu u 5 % nemocných, osteopenii v 34 % případů. V oblasti distálního předloktí byla diagnóza osteoporózy stanovena v 9 %, osteopenie v 37 %, v oblasti UD radia byl výskyt osteoporózy nejvýraznější, tato byla zjištěna u 16 %, osteopenie pak v 45 % vyšetřených (graf 1).

Metodou korelační analýzy byl zjišťován vztah BMD v jednotlivých měřených oblastech s vybranými klinickými parametry. BMD v oblasti radia inverzně korelovala s věkem nemocných, v ostatních oblastech nebyl zjištěn signifikantní vztah. BMD v oblasti L2-L4 páteře a krčku femuru inverzně korelovala s dobou podávání glukokortikoidů. BMD v oblasti L2-L4, krčku femuru a v oblasti radia také inverzně korelovala s dobou do provedení DXA. Ve všech oblastech kromě krčku femuru byla zjištěna inverzní korelace BMD s věkem nemocných. BMD v oblasti páteře, krčku femuru a celkového skóre radia korelovala s hmotností nemocných. Přehled zjištěných korelací je v tabulce 2.

Tabulka 3

Porovnání hodnot BMD indexu mezi podskupinami s jednotlivými chorobami pojiva navzájem. Premenopauzální ženy vykazují statisticky významně vyšší hodnoty BMD oproti ženám se SLE po menopauze. Kontrolní skupina vykazuje oproti všem ostatním statisticky významně vyšší hodnoty BMD indexu (L – bederní páteř, H – oblast krčku stehenní kosti, R – oblast distálního radia, UD – oblast ultradistálního předloktí)

Diagnóza	Premeno- pauzální SLE	Postmeno- pauzální SLE	RA	SSC	DM/PM	Zdraví
Premenopauz. SLE						
Postmenopauz. SLE	L p = 0,0022 H p = 0,007 R p = 0,0005 UD p = 0,05					
RA	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS	L p = 0,009 H p = NS R p = NS UD p = NS				
SSc	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS	L p = 0,01 H p = NS R p = NS UD p = NS	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS			
DM/PM	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS	L p = NS H p = NS R p = NS UD p = NS		
Zdraví	L p = 0,002 H p = 0,002	L p = 0,000 H p = 0,000	L p = 0,0003 H p = 0,0003	L p = 0,001 H p = 0,005	L p = 0,0009 H p = 0,0007	



Hodnota celkového BMD a T skóre byla signifikantně vyšší u kontrolní skupiny oproti pacientkám se systémovým onemocněním pojiva (graf 2). Nejnižší hodnoty BMD v oblasti L2-L4 páteře a femuru byly naměřeny ve skupině postmenopauzálních žen se SLE a malém souboru pacientek s idiopatickými zánětlivými myozitidami. V oblasti ultradistálního radia byly zjištěny nejnižší hodnoty v souboru nemocných s revmatoidní artritidou.

Při srovnání dat dle jednotlivých diagnóz byly prokázány vzájemné signifikantní rozdíly v BMD pouze mezi skupinou premenopauzálních žen se SLE, kdy premenopauzální ženy měly vyšší hodnoty BMD. Jinak se hodnoty BMD mezi jednotlivými skupinami dle diagnóz statisticky významně nelišily (tabulka 3).

Při bližší analýze skupiny se SLE byla osteoporóza a osteopenie v oblasti L páteře ve skupině postmenopauzálních SLE 33% resp. 17%, ve skupině premenopauzálních SLE 8%, resp. 21% (graf 3). V oblasti krčku femuru byl nález podobný. U postmenopauzálních žen byla osteoporóza u 6 %, osteopenie u 47 %, u premenopauzálních žen byla osteopenie u 32 %, osteoporóza nebyla v této lokalizaci nalezena (graf 4).

Ve skupině premenopauzálních žen se SLE byl zjištěn výskyt osteoporózy a osteopenie u nemocných s časným začátkem onemocnění (v průměru  $14,66 \pm 2,3$ , respektive  $22,62 \pm 11,03$  let) naopak u žen s pozdějším nástupem nemoci (průměr  $29,96 \pm 10,12$  let) byl patrný trend k vyšším hodnotám denzity kostního minerálu. Uvedené průměrné hodnoty a směrodatné odchylky poukazují pouze na jistý trend, jednalo se o poměrně malé skupiny nemocných, které lze pouze orientačně navzájem statisticky porovnat.

Poměr nálezů osteoporózy, osteopenie a normálních hodnot BMD indexu u L páteře a krčku femuru pre- a postmenopauzálních žen je znázorněn v grafech 3 a 4.

Hodnota BMD krčku stehenní kosti inverzně korelovala s výškou nemocných ( $r = -0,41$ ,  $p \leq 0,001$ ), trváním choroby a dobou léčby glukokortikoidy ( $r = -0,38$ ,  $p \leq 0,001$ ) a dobou do provedení prvního denzitometrického vyšetření ( $r = -0,32$ ,  $p \leq 0,001$ ), pozitivně pak s věkem diagnózy ( $r = 0,44$ ,  $p \leq 0,001$ ). U L páteře byl zjištěn podobný trend, ale vztahy nedosahovaly statistické významnosti. Ve skupině postmenopauzálních žen se SLE byl výskyt osteoporózy i osteopenie vyšší (graf 3). U L páteře i krčku femuru byl zjištěn pozitivní korelační vztah k věku diagnózy ( $r = 0,34$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $r = 0,26$ ,  $p \leq 0,05$ ) a protektivním faktorem hodnot BMD indexu byla také hmotnost nemocných ( $r = 0,33$ ,  $p \leq 0,05$ ,  $r = 0,34$ ,  $p \leq 0,05$ ).

## Diskuze a závěr

Prevalence osteopenie a osteoporózy je u systémových chorob pojiva vysoká, je signifikantně vyšší než ve skupině zdravých peri- či raně postmenopauzálních žen [10–16].

Nejnižších hodnot dosahovala denzita kostního minerálu ve skupině postmenopauzálních žen se SLE a u nemocných s idiopatickými zánětlivými myozitidami. Postmenopauzální ženy se SLE byly nejstarší z celého souboru, jejich choroba trvala nejdéle a byly také nejdelší dobu vystaveny expozici steroidů a dalších rizikových faktorů osteoporózy, vyplývajících ze systémové nemoci. Postmenopauzální ženy se SLE vykazovaly statisticky signifikantně nižší BMD než ženy se SLE před přechodem, což je ve shodě s literaturou [13]. Výsledky studií sledujících výskyt osteoporózy u pacientek se SLE nejsou jednoznačné. Ve studii Dhillona a spol. nebyl pozorován rozdíl mezi BMD zdravých kontrol a pacientů se SLE [21], podobné výsledky byly publikovány Ponsem a spol. [22]. Ve studii čínských autorů u premenopauzálních žen se SLE byl výskyt osteoporózy a osteopenie nižší než v kavkazské populaci [23], tento nález může být způsoben polymorfismem v oblasti genu pro receptor vitamínu D mezi etnickými skupinami [24].

Jelikož nemocní s poly-, či dermatomyozitidou užívají nejvyšší dávky steroidů a jejich funkční postižení je výraznější než u ostatních chorob pojiva, lze u nich očekávat nález nižších hodnot BMD, což potvrzují nálezy v našem souboru. Vzhledem k malé velikosti této skupiny nedosahovaly však rozdíly statistické významnosti při srovnání s ostatními sledovanými chorobami.

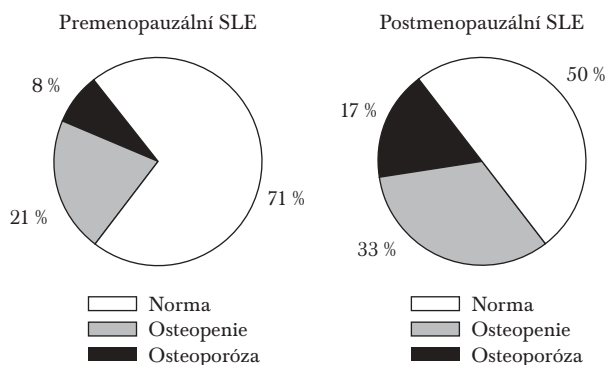
Ultradistální radius vykazuje nejnižší hodnoty v našem souboru u pacientek s revmatoidní artritidou, což zřejmě odráží typickou lokalizaci zánětu v oblasti zápěstí a častý nález juxtaartikulární osteoporózy. Studie japonských autorů publikovala podobné nálezy, při čemž denzita kostního minerálu v oblasti ultradistálního radia korelovala signifikantně s aktivitou revmatoidní artritidy [25].

Denzita kostního minerálu u celého souboru nemocných se systémovými chorobami pojiva závisela zejména na trvání choroby, délce podávání kortikoidů, věku nemocných, hmotnosti, opět ve shodě s dostupnými literárními údaji [26–28]. BMD závisela na době do provedení DXA vyšetření, což odráží jednak dlouhou dobu trvání choroby a částečně také absenci antiporotické terapie před provedením denzitometrie.

Z analýzy skupiny premenopauzálních žen se SLE vyplývá zvýšené riziko osteoporózy u nemocných s časným začátkem choroby, negativně ovlivňující dosažení maximální kostní hmoty (peak bone mass); podobné výsledky přinesla také práce Coimby a spol.

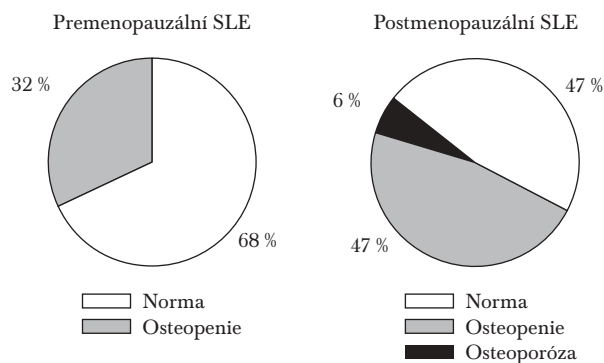
Graf 3

Zastoupení osteoporózy, osteopenie a normálních hodnot BMD u pre- (n = 37) a postmenopauzálních (n = 18) žen se SLE v oblasti L páteře



Graf 4

Zastoupení osteoporózy, osteopenie a normálních hodnot BMD u pre- (n = 37) a postmenopauzálních (n = 18) žen se SLE v oblasti krčku stehenní kosti



[29]. Naopak, pozdější začátek choroby v této podskupině byl spojen s vyššími hodnotami BMD indexu. Vzhledem k malým počtům nemocných v jednotlivých kategoriích (osteopenie, osteoporóza) je však nutno tyto nálezy interpretovat opatrně. Možnost ovlivnění BMD pozdní diagnostikou a opožděnou léčbou glukokortikoidy nepovažujeme za významné vzhledem k všeobecně nápadným klinickým projevům SLE.

Tato studie neprokázala statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými skupinami systémových chorob. Zdá se, že negativní dopad na denzitu kostního minerálu je v rámci těchto stavů velmi podobný. Ve studii norských autorů, srovnávající BMD pacientů se SLE, revmatoidní artritidou, byla BMD redukována ve stejné míře v obou skupinách [30].

Denzitou kostního minerálu a výskytem osteoporózy u SLE a u revmatoidní artritidy se zabývala řada prací, studií sledujících výskyt osteopenie či osteoporózy u systémové sklerodermie a dermatomyozitidy je podstatně méně. Výsledky byly často rozdílné, což ovlivňuje zřejmě etnický původ probandů v jednotlivých studiích, heterogenost souborů a odlišná požitá metodika. I přes rozdíly interpretace nálezu lze celkem jednoznačně tvrdit, že osteoporóza představuje v rámci péče o nemocné se systémovými chorobami pojava významnou problematiku. Klinický význam sledování denzity kostního minerálu a rizikových faktorů osteoporózy lze spatřovat především v důrazu na racionální použití co nejmenší účinné dávky glukokortikoidů a prevenci osteoporózy pomocí suplementace vápníku a vitamínu D, v indikovaných případech hormonální substituce, bisfosfonátů či kalcitoninu.

Autoři si uvědomují úskalí retrospektivní analýzy velkého množství dat. Z předložené práce nelze dělat závěry z hlediska proporcionálního vlivu jednotlivých faktorů na nízkou BMD u nemocných se systémovými chorobami pojava, i když se zdá, že hlavní rizikový faktor představuje terapie glukokortikoidy na terénu premorbidně nižší kostní hmoty, ať již podložené genetickou dispozicí, či mladým věkem manifestace systémové choroby pojava. Za další limitaci předložených výsledků považujeme relativně menší soubor nemocných a chybné údaje o biochemických a hormonálních parametrech sledované skupiny. Tato problematika bude předmětem dalšího výzkumu v rámci naší skupiny nemocných. Hlavní cíl, zhodnocení nálezu kostní denzitometrie a vytipování hlavních rizikových momentů, tato pilotní studie naplnila. Další úsilí je třeba soustředit na rozšíření souboru a hlubší analýzu hormonálního profilu, aktivity choroby, indexu poškození a stavu kalcium-fosfátového metabolismu.

### Zkratky:

BMD	denzita kostního minerálu
DM	dermatomyozitida
DXA	dvoufotonová kostní denzitometrie, „dual energy X-ray absorptiometry“
IL-1	interleukin-1
IL-6	interleukin-6
PM	polymyozitida
RANKL	ligand receptoru aktivatoru nukleárního faktoru kappa B
SLE	systémový lupus erythematosus
SSc	systémová sklerodermie
TNF $\alpha$	tumor nekrotizující faktor

### Literatura

- Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis* 1955;1:12–32.
- Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, et al. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. I. Causes of death. *J Rheumatol* 1995;22:1259–1264.

- NE Lane, Q Rehman. Osteoporosis in the rheumatic disease patient. *Lupus* 2002; 11:675–679.
- Sonneveldt HA, van Leeuwen, Blom PS. Malabsorption in acrosclerosis. Disseminated scleroderma. *Acta Med Scand*. 1962;171:391–396.
- Scudamore HH, Green PA, Hofman HN 2nd, et al. Scleroderma (progressive systemic sclerosis) of the small intestine with malabsorption. Evaluation of intestinal absorption and pancreatic function. *Am J Gastroenterol*. 1968;49:193–208.
- Norimatsu H, Mori S, Kawanishi J, Kaji Y, Li J. Immobilization as the pathogenesis of osteoporosis: experimental and clinical studies. *Osteoporos Int*. 1997;7 Suppl 3:S57–62.
- Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999;159:1750–1756.
- Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:171–174.
- Kroger H, Honkanen R, Saarikoski S, et al. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis—a population based study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53:18–23.
- Haugeberg G, Uhling T., Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:2776–2784.
- Eggemeijer F, Papapoulos SE, Westedt ML, et al. Bone metabolism in rheumatoid arthritis; relation to disease activity. *Br J Rheumatol* 1993;32:87–91.
- Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:274–276.
- Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2002; 21:135–141.
- Sinaglia L, Varena M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol*. 1999;26:1280–1284
- La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol*. 1991; 10:18–22.
- Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol*. 1995;14:407–412
- Antelava OA, Smirnov AV, Demin NV, et al. Bone mineral density in idiopathic inflammatory myopathies. *Klin Med*. 2003;81:57–61.
- Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2294–2298.
- Pavelka K, Zitko T, Vencovský J, et al. Glukokortikoidy indukovaná osteoporosa u nemocných se systémovým onemocněním pojava – vliv vysokých dávek kortikoidů (abstrakt). *Osteol bulletin* 2003;8:98.
- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137–1141.
- Dhillon VB, Davies MC, Hall ML et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis* 1990;49:624–626.
- Pons F, Peris P, Guanabens N et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. *Br J Rheumatol* 1995;34:742–776.
- Li EK, Tam LS, Young RP, et al. Loss of bone mineral density in Chinese premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Br J Rheumatol*. 1998;37:405–410.
- Young RP, Lau EMC, Birjandi Z, et al. Interethnic differences in hip fracture rate and the Vitamin D receptor polymorphism. *Lancet* 1996;348:688–689.
- Toyoda T, Inokuchi S, Saito S, et al. Bone loss of the radius in rheumatoid arthritis. Comparison between 34 patients and 40 controls. *Acta Orthop Scand*. 1996 Jun;67:269–273.
- Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:102–108.
- Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Schneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus*. 2001;10:809–814.
- Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:805–811.
- Coimbra IB, Costallat LT. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus and its relation to age at disease onset, plasmatic estradiol and immunosuppressive therapy. *Joint Bone Spine*. 2003;70:40–45.
- Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis*. 2000 Feb;59:110–115.

# Vplyv Transfer faktoru na biochemické ukazovatele kostného obratu a kostnú minerálnu densitu u ovariektomovaných potkaníc

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

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, Slovenská republika

## SÚHRN

Rovenský J., Švík K., Ištok R., Stančíková M.: **Vplyv Transfer faktoru na biochemické ukazovatele kostného obratu a kostnú minerálnu densitu u ovariektomovaných potkaníc**

Transfer faktor (TF) je dialyzát homogenátu ľudských leukocytov získavaných od zdravých darcov. Obsahuje zmes nízkomolekulových, biologicky aktívnych látok s mol. hmotnosťou pod 10 kDa. Používa sa v liečbe chorobných stavov, kde bola dokázaná porucha bunečnej imunity. Na základe niektorých teoretických predpokladov, ako je zvýšenie interferónu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) u príjemcu a určitých klinických pozorovaní, sme v tejto práci sledovali vplyv TF na biochemické ukazovatele osteoresorpcie, dusitanu/dusičnanu v sére a kostnú minerálnu densitu (BMD) na modeli postmenopauzálny osteoporózy u ovariektomovaných potkaníc.

Výsledky ukázali, že TF signifikantne znižuje Pyr a Dpyr v moči, výrazne zvyšuje dusitanu/dusičnanu v sére potkaníc. Pôsobí protektívne na celotelovú kostnú minerálnu densitu a mierne zvyšuje BMD femuru.

Záverom je možné konštatovať, že TF inhibuje kostnú resorpciu a znižuje pokles BMD u ovariektomovaných potkaníc.

**Kľúčové slová:** transfer faktor – osteoresorpcia – ovariektomované potkanice.

## SUMMARY

Rovenský J., Švík K., Ištok R., Stančíková M.: **Effect of transfer factor on biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in ovariectomized rats**

Transfer factor (TF) is dialyzate of the homogenate of human leucocytes from healthy donors. It contains a mixture of low-molecule biologically active substances with molecular weight under 10 kDa. It is used in the treatment of conditions that include disorders of cell-mediated immunity. Based on some theoretical assumptions, as the increase of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in recipients, and some clinical observations, we monitored the effect of TF on biochemical markers of osteoresorption, serum NO and bone mineral density (BMD) in the model of postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats.

Our results showed that TF significantly decreases Pyr and Dpyr in urine, and markedly increases NO in the serum of rats. It protects whole-body bone mineral density and slightly increases BMD of femur.

In conclusion, TF inhibited bone resorption and decreased the bone loss in ovariectomized rats.

**Keywords:** transfer factor – osteoresorption – ovariectomized rats.

*Osteologický bulletin 2003;8(4):131–134*

**Adresa:** Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Národný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku, 921 01 Piešťany, Slovenská republika, tel.: 00421 33 7623511, fax: 00421 33 7721192

Došlo do redakcie: 18. 11. 2003

*Predneseno na 6. kongresu českých a slovenských osteológů v Českých Budějovicích (19.–21. 10. 2003).*

## Úvod

Transfer faktor (TF) je dialyzát homogenátu ľudských leukocytov získavaných od zdravých darcov (Immodin®, Sevapharma, a. s., ČR). Obsahuje zmes nízkomolekulových, biologicky aktívnych látok s mol. hmotnosťou pod 10 kDa. TF sa používa pri chorobných stavoch s poruchou bunkovej imunity. Liečba TF predstavuje príklad tzv. „informačnej terapie“, pri ktorej sa do organizmu dodáva určitý signál, ktorý je potom *in vivo* amplifikovaný a mení reaktivitu organizmu. Imunologické vyšetrenia ukazujú po aplikácii TF u príjemcov s poruchou bunkovej imunity vzostup absolútneho počtu T-lymfocytov typu CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> a CD8<sup>+</sup>, B-lymfocytov, NK-buniek, taktiež fagocytov a cídnej aktivity fagocytujúcich buniek, ktoré môžu navodiť imunologickú homeostázu [1]. Za najdôležitejšiu funkčnú zmenu v imunitnom systéme sa považuje stimulácia T<sub>H</sub>1 lymfocytov, ktoré sú zodpovedné za aktiváciu „bunkami sprostredkovanej imunity“. Ich hlavnými produktmi sú cytokíny interleukín 2 (IL-2) a interferón gama (IFN- $\gamma$ ) [2].

Transfer faktor bol úspešne použitý ako imunomodulátor „normalizátor“ pri rôznych infekčných ochoreniach, pri chronickej my-

elitíde [3], superinfikovanej fistulujúcej kostnej tuberkulóze [4], chronickej uveitíde, chronickej uroinfekcii, chronickej kožnej bakteriálnej a mykotickej infekcii, ťažkých stavoch alergického pôvodu [1] a pri autoimunitných ochoreniach v rámci imunomodulačnej terapie [5]. Pomáha pri rôznych vírusových ochoreniach ako sú rôzne herpetické infekcie [6]. Dobré skúsenosti s TF ako imunomodulátorom boli popísané v rámci komplexnej terapie pri obličkových nádoroch a metastáz skeletu [7], ale tiež pri kostných nádoroch [8].

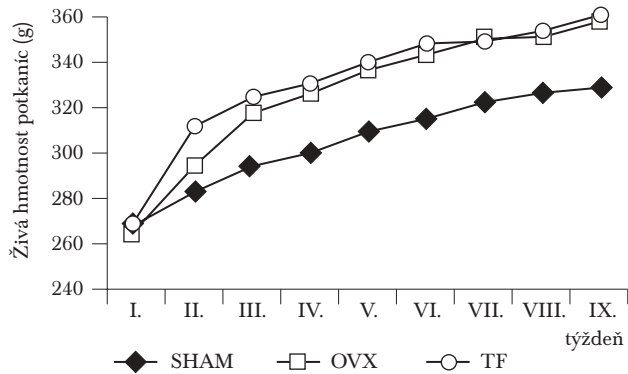
V súvislosti s tvorbou kostnej hmoty stojí za pozornosť skutočnosť, že TF vyvoláva zvýšenú tvorbu IFN- $\gamma$ . Exaktná úloha interferónov v kosti doteraz nie je celkom objasnená, ukazuje sa však, že IFN- $\gamma$  inhibuje kostnú resorpciu a má antiproliferačné účinky na kostné bunky [9,10]. Cieľom tejto pilotnej štúdie bolo zistiť účinnosť TF na kosť na modeli postmenopauzálny osteoporózy u ovariektomovaných potkaníc.

## Materiál a metódy

Samice potkanov outbredného kmeňa CD (Sprague Dawley) v počte 30 ks (živá hmotnosť 270–280 g) od firmy Charles River

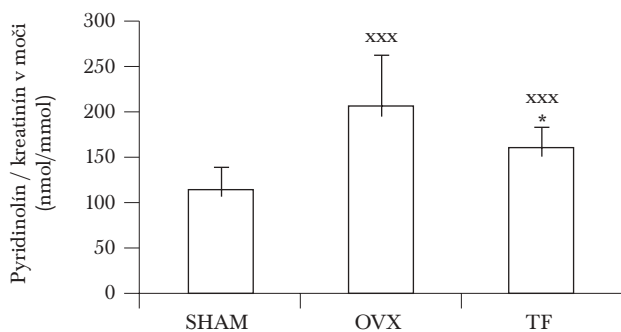
Obr. 1

Nárast živej hmotnosti potkaníc simulovane operovaných (SHAM), neliečených ovariektomovaných (OVX) a liečených s Transfer faktorom (TF) počas štúdie. Od 3. týždňa nárast hmotnosti liečených aj neliečených ovariektomovaných potkaníc v porovnaní so SHAM kontrolami bol signifikantný ( $p < 0,001$ )



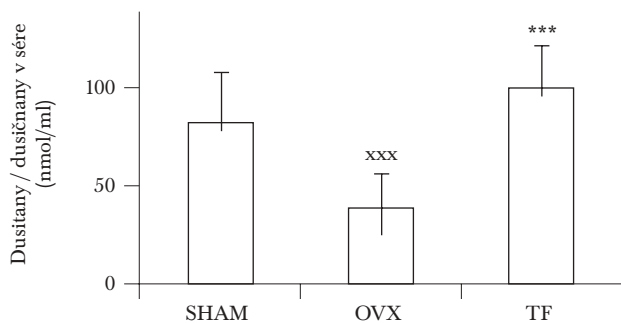
Obr. 2

Vplyv Transfer faktoru (TF) na koncentráciu Pyr v moči u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer  $\pm$  SD u 10 potkaníc. Pyr v moči bol na 28. deň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne zvýšený v porovnaní so SHAM kontrolou ( $^{xxx}p < 0,001$ ). TF Pyr v moči u OVX potkaníc signifikantne znižoval ( $*p < 0,05$ )



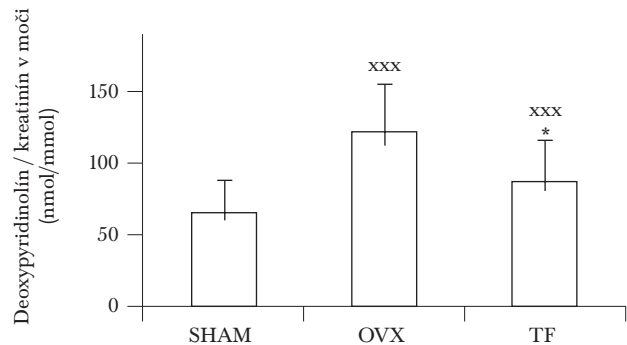
Obr. 4

Vplyv Transfer faktoru (TF) na koncentráciu dusitanov/dusičnanov v sére u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer  $\pm$  SD u 10 potkaníc. Dusitany/dusičnany v sére boli na 28. deň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne znížené v porovnaní so SHAM kontrolou ( $^{xxx}p < 0,001$ ). TF dusitany/dusičnany v sére u OVX potkaníc signifikantne zvyšoval ( $^{***}p < 0,001$ ).



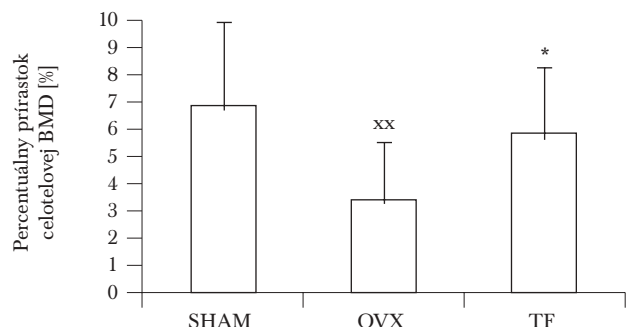
Obr. 3

Vplyv Transfer faktoru (TF) na koncentráciu Dpyr v moči u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer  $\pm$  SD u 10 potkaníc. Dpyr v moči bol na 28. deň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne zvýšený v porovnaní so SHAM kontrolou ( $^{xxx}p < 0,001$ ). TF Dpyr v moči u OVX potkaníc signifikantne znižoval ( $*p < 0,05$ )



Obr. 5

Vplyv Transfer faktoru (TF) na percentuálny nárast celotelovej kostnej minerálnej denzity (BMD) u ovariektomovaných potkaníc. Hodnoty predstavujú priemer  $\pm$  SD u 10 potkaníc. Celotelová BMD bola na 8. týždeň u ovariektomovaných potkaníc (OVX) signifikantne nižšia v porovnaní so SHAM kontrolou ( $^{*}p < 0,01$ ). TF nárast celotelovej BMD u OVX potkaníc signifikantne zvyšoval ( $*p < 0,05$ ).



Wiga GmbH, Sulzfeld, Nemecko, boli chované v konvenčnom chove laboratória s experimentálnymi zvieratami Národného ústavu reumatických chorôb Piešťany. Zvieratá boli ustajnené v plastových vaničkách v počte 2 na plochu 780 cm<sup>2</sup> pri dennom svetelnom režime 12 h svetlo/12 h tma. Potkanice boli kŕmené kŕmnu zmesou MP (TOP DOVO Dobrá Voda) obsahujúcou 7,5 g Ca/kg, 6,5 g P/kg a 600 m.j. vitamínu D<sub>3</sub>/kg zmesi. Skupiny zvierat dostali vypočítanú a naváženú kŕmnu dávku podľa priemernej dennej potreby (10g kŕmnej zmesi na 1 potkanicu o hmotnosti 100 g) a destilovaná voda bola k dispozícii ad libitum. Experimentálna štúdia a všetky postupy prác so zvieratami boli schválené Štátnou veterinárnou a potravinovou správou a etickou komisiou pre štúdie na zvieracích modeloch Národného ústavu reumatických chorôb.

### Indukcia osteoporózy

Osteoporotické zmeny podobné osteoporóze postmenopauzálnych žien boli vyvolané vyblokováním pohlavných hormónov vaječníkov obojstrannou ovariektómiou samíc potkanov. Ako kontrola bola simulovane operovaná skupina potkaníc. Operácie boli robené cestou linea alba pod celkovou (ketamín 100 mg/kg a xylozín 16 mg/kg) a lokálnou (mezokaín 1 %) anestéziou.

Zvieratá boli rozdelené do 3 skupín po 10 potkaníc nasledovne: zdravá kontrola (simulovane operované, SHAM), neliečené ovariektomované zvieratá (OVX) a ovariektomované potkanice liečené TF v dávke 250  $\mu$ l/zviera (dialyzát z 25 miliónov leukocytov), subkutánne 3x za týždeň (TF). Štúdia trvala 2 mesiace.

#### Hodnotené parametre

Živá hmotnosť potkaníc sa zisťovala od 1. dňa štúdie každý týždeň rovnaký deň. Na stanovenie markerov osteoresorpcie, pyridinolu (Pyr) a deoxypyridinolu (Dpyr), sa moč potkaníc zbieral v metabolických klietkach 24 h. Pyr a Dpyr boli merané vo vzorkách moču hydrolyzovaných 16 h pri 110 °C v 6 mol/l HCl. Pyr a Dpyr izolované z hydrolyzátov na celulózových kolónkach boli analyzované metódou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s fluorescenčnou detekciou podľa metódy Lichý a spol. [11]. Pyr a Dpyr sa prepočítavali na množstvo kreatinínu stanoveného firmným kitom BIO-LA-TEST®.

**Dusitany/dusičnany** sa stanovovali v sére potkaníc. Krv bola odobratá na 4. týždeň z očného retroorbitálneho sínusu, scentrifugovaná a sérum sa skladovalo až po dobu analýzy pri -75 °C. Dusitany/dusičnany sa analyzovali v deproteinizovanom sére [12]. Dusičnany sa zredukovali na dusitany pomocou kadmiových granúl obalených meďou. Dusitany spolu so zredukovanými dusičnanmi sa potom stanovovali Griessovým činidlom pri vlnovej dĺžke 545 nm pri izbovej teplote.

Denzita kostného minerálu (BMD) celého tela sa merala po 1. a 8. týždni štúdie na denzitometrickom prístroji HOLOGIC QDR®-4 500 (Waldham, HA, USA) s príslušenstvom pre laboratórne zvieratá. Po ukončení štúdie sa merala aj BMD vypreparovanej stehnej kosti.

Výsledky sa štatisticky analyzovali jednofaktorovou analýzou rozptylu ANOVA.

#### Výsledky

Ovariektomované zvieratá liečené i neliečené mali výrazne zvýšenú hmotnosť oproti SHAM potkaniciam už od 3. týždňa štúdie ( $p < 0,001$ ). Medzi liečenými s TF a neliečenými OVX potkanicami nebol pozorovaný signifikantný rozdiel (obr. 1).

Ukazovatele osteoresorpcie v moči Pyr a Dpyr po 4. týždni štúdie boli u ovariektomovaných potkaníc signifikantne vyššie v porovnaní so SHAM kontrolou ( $p < 0,001$ ). TF hodnoty Pyr aj Dpyr signifikantne znižoval ( $p < 0,05$ ) (obr. 2,3).

Dusitany/dusičnany v sére boli na 4. týždeň u neliečených OVX potkaníc v porovnaní so SHAM kontrolami výrazne nižšie ( $p < 0,001$ ), hodnoty dosahovali približne polovicu SHAM kontrol (obr. 4). TF koncentráciu dusitanov/dusičnanov v sére výrazne zvyšoval, hodnoty boli ešte vyššie ako u SHAM kontrol.

V 1. týždni sa hodnoty BMD celého tela medzi skupinami štatisticky významne nelíšili. Na 8. týždeň bol prírastok BMD celého tela u OVX potkaníc signifikantne nižší v porovnaní so SHAM kontrolami ( $p < 0,01$ ) (obr. 5). Percentuálny prírastok celotelovej BMD bol u liečených zvierat oproti neliečeným potkaniciam signifikantne vyšší ( $p < 0,05$ ) (obr. 5). Medzi skupinou SHAM kontrol a TF sa prírastky BMD celého tela na 8. týždeň štatisticky významne nelíšili. Hodnoty BMD femuru na 8. týždeň boli signifikantne vyššie u SHAM kontrol oproti OVX ( $p < 0,01$ ). Stredná hodnota BMD femuru bola u skupiny TF vyššia ako u OVX, rozdiel však nebol štatisticky významný.

#### Diskusia

Štúdia na zvieratách potvrdila teoretický predpoklad, že aplikácia TF môže inhibovať vývoj osteoporózy u OVX potkaníc. Interpretácia výsledkov je však veľmi ťažká, pretože čo sa týka vplyvu TF na metabolizmus kostí, sú klinické pozorovania skôr sporadické a na zvieratách práce s týmto zameraním neboli robené.

Ovariektómia u zvierat sa vždy prejaví zvýšeným nárastom živej hmotnosti následkom väčšieho ukladania tukov v organizme po vyblokování estrogénov produkovaných vaječníkmi.

Veľmi zaujímavé je zistenie výrazného nárastu dusitanov/dusičnanov v sére po aplikácii TF.  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  v sére sú stabilným produktom nestáleho voľného radikálu dusíka, oxidu dusnatého NO. Ako sa ukázalo, NO je dôležitým regulátorom kostného metabolizmu, moduluje účinok prozápalových cytokínov [13], estrogénov [14], aj vplyv mechanickej námahy na kosť [15]. Metabolity NO klesajú u ovariektomovaných potkaníc, takisto ako u žien v menopauze a zvyšujú sa pri hormonálnej substitúcii [16]. NO donory (ako napr. nitroglycerín) pôsobia preventívne pri kostných stratách vyvolaných ovariektómiou a prednizónom u potkaníc [17,18]. U ovariektomovaných žien je nitroglycerín tak účinný ako estrogény [19]. Znižuje osteoklastmi riadenú resorpciu (močové N-telopeptidy), zvyšuje aktivitu osteoblastov (alkalickú fosfatázu i osteokalcín) a protektívne pôsobí na kostnú denzitu.

Z našich výsledkov sa dá len nepriamo usúdiť, že jeden z možných mechanizmov protektívneho účinku TF na kosť by mohla byť zvýšená produkcia NO. Z predchádzajúcich prác je známe, že TF zvyšuje produkciu IFN- $\gamma$ . Tento cytokín môže znižovať kostnú resorpciu a je silným induktorom NO syntázy (NOS), enzýmu, ktorý syntetizuje NO z L-arginínu. Komplexná úloha NO v regulácii kostného metabolizmu je stále predmetom intenzívneho výskumu [20]. TF u ovariektomovaných potkaníc signifikantne znižoval markery osteoresorpcie pyridinolu a deoxypyridinolu v moči. Nárast celotelovej BMD bol u ovariektomovaných potkaníc liečených TF signifikantne vyšší v porovnaní s neliečenými OVX potkanicami.

Výsledky tejto práce môžu byť impulzom pre ďalšiu štúdiu účinku TF na kosť. Bolo by zaujímavé odskúšať aj iné dávkovanie a okrem markerov kostného obratu a BMD sledovať aj niektoré imunologické parametre ako napr. hladiny IFN- $\gamma$ . Určite by stálo za pozornosť aj sledovanie markerov kostného obratu a BMD u postmenopauzálnych žien, ktoré TF dlhodobejšie užívajú napr. pri recidivujúcich infektoch spojených so sekundárnou imunodeficienciou alebo chorobných stavoch spojených s poruchami bunkami sprostredkovanou imunitou.

#### Literatúra

1. Pekárek J, Čech K, Barnet K. Deset let používání imunomodulačního přípravku Immodin, dřívě transfer factor Sevac v terapii. Sevapharma, a.s., Praha 1997:5–14.
2. Alvarez-Thull L, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors. *Biotherapy* 1996;9:55–9.
3. Hanshaw JB, Dudgeon JA. Prevention, treatment, and antiviral therapy. *Majour Probl Clin Pediatr* 1978;17:27–47.
4. Zielinski CC, Savoini E, Ciotti M, et al. Dialyzable leukocyte extract (transfer factor) in the treatment of superinfected fistulating tuberculosis of the bone. *Cell Immunol* 1984;84:200–5.
5. Rovenský J, Pekárek J, Rauová L, et al. Imunomodulačné liečebné postupy pri zápalových reumatických chorobách pomocou dialyzovaného homogenátu leukocytov. Sevapharma, a. s., Praha 1997;30:18–24.
6. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:521–35.
7. Mrázová A, Baša J, Navrátil P, et al. Immodin v dlouhodobé imunomodulaci nemocných s nádorovým onemocněním ledvín. Immodin v léčbě diseminovaných forem renálního adenokarcinómu. Sevapharma, a. s., Praha 1997;30:5–14.
8. Franchi F, Russo V, Luzi G, et al. Clinic-immunological studies of 32 cases of bone tumors. *Minerva Med* 1980;71:1815–22.
9. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma: *Nature* 2000;408:600–5.
10. Koide M, Maeda H, Roccisana JL, et al. Cytokine Regulation and the signaling mechanism of osteoclast inhibitory peptide-1 (OIP-1/hSca) to inhibit osteoclast formation. *J Bone Miner Res* 2003;18:458–65.
11. Lichý A, Macek J, Adam M. Determination of hydroxypyridinoline in tissues and urine by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991;563:153–7.
12. Cortas NK, Waking NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36:1440–3.
13. Lowik CW, Nibbering PH, van de Ruit M, et al. Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with

- suppression of osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest* 1994;93:1465–72.
14. Ralston SH, Todd D, Helfrich M, et al. Human osteoblast-like cells produce nitric oxide and express inducible nitric oxide synthase. *Endocrinology* 1994;135:330–6.
15. O'Shaughnessy MC, Polak JM, Afzal F, et al. Nitric oxide mediates 17-(estradiol-stimulated human and rodent osteoblast proliferation and differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:604–10.
16. Zamani G, Pitsillides AA, Rawlinson SC, et al. Mechanical strain stimulates nitric oxide production by rapid activation of endothelial nitric oxide synthase in osteocytes. *J Bone Miner Res* 1999;14:1123–31.
17. Hukkanen M, Platts LAM, Lawes T, et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin

- on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *Bone* 2003;32:142–49.
18. Wimalawansa SJ, Chapa MT, Yallampalli C, et al. Prevention of corticosteroid-induced bone loss with nitric oxide donor nitroglycerin in male rats. *Bone*, 1997; 21:275–80.
19. Wimalawansa SJ. Nitroglycerin therapy is as efficacious as standard estrogen replacement therapy (Premarin) in prevention of oophorectomy-induced bone loss: a human pilot clinical study. *J Bone Miner Res* 2000;15:2240–4.
20. Fan X, Roy E, Zhu L, et al. Nitric oxide regulates RANKL and OPG expression in bone marrow stromal cells. *Endocrinology* 2003;10.1210/en.2003–0726

## Ze světové literatury

**Daragon A, Pouplin S.**

**Potential benefits of intermittent bisphosphonate therapy in osteoporosis.** Editorial. *Joint Bone Spine* 2004;71:Epub ahead of print, e-mail: alain.daragon@chu-rouen.fr

Bisfosfonáty představují hlavní léčebnou skupinu při terapii osteoporózy, neboť snižují riziko fraktur. V léčbě osteoporózy jsou používány perorálně podávané bisfosfonáty (alendronát, rizedronát), zatímco intravenózně aplikované bisfosfonáty jsou vyhrazeny pro léčbu metastáz a komplikací u onkologických pacientů (hyperkalcémie u malignit, kostní metastázy, myelom). Editorial se zabývá možností intravenózní aplikace bisfosfonátů (pamidronát, ibandronát, zoledronát) pacientům s osteoporózou, zejména těm, kteří špatně tolerují perorální bisfosfonáty. Výhodou se jeví intermitentní podávání. Za nejčastější nežádoucí účinek lze považovat zvýšení teploty (flu-like syndrome) po i.v. aplikaci. V současnosti jsou nutné klinické studie, které by objektivně zhodnotily vliv i.v. bisfosfonátů na denzitu kostního minerálu a riziko fraktury.

**McClung M, Wasnich RD, Recker R, Cauley JA, Chesnut CH, Ensrud KE, Burdeska A, Mills T.**

**Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 2004;19:11–18, e-mail: mmccclung@orost.com

Cílem multicentrické, dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie bylo zjistit účinnost, snášenlivost a optimální denní dávku perorálního ibandronátu při prevenci ztráty kostní hmoty u postmenopauzálních žen.

**Materiál a metody:** 653 postmenopauzálních žen s denzitou kostního minerálu (BMD)  $> 2.5SD$  (T-skóre) v oblasti bederní páteře dostávalo denně kalcium (500 mg) spolu s placebem ( $n = 162$ ), nebo ibandronátem 0,5 mg ( $n = 162$ ), 1 mg ( $n = 166$ ), nebo 2,5 mg ( $n = 163$ ) po dobu 2 let. Primárním cílem bylo zhodnotit změny BMD.

**Výsledky a závěry:** dvouleté podávání ibandronátu vedlo k udržení či zvýšení BMD v oblasti bederní páteře a kyčle, v závislosti na dávce. Největší přírůstek BMD byl zaznamenán po dávce 2,5 mg ibandronátu denně v porovnání s placebem. Ibandronát byl dobře tolerován, nebyly statisticky významné rozdíly ve výskytu nežádoucích příhod ve srovnání s placebem.

**Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC.**

**$\beta$ -Adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong osteoporosis study.** *J Bone*

*Miner Res* 2004;19:19–24, e-mail: juliep@barwonhealth.org.au

Dle experimentálních údajů je kostní formace pod  $\beta$ -adrenergní kontrolou a  $\beta$ -blokátory stimulují kostní formaci a inhibují kostní resorpci.

**Materiál a metody:** Vztah mezi užíváním  $\beta$ -blokátorů, BMD a rizikem fraktury byl hodnocen u obyvatelstva australského města Geelongu, kde se nachází jedna fakultní nemocnice a 2 radiologická centra, evidující výskyt fraktur v dané oblasti. Užívání  $\beta$ -blokátorů bylo dokumentováno u 569 žen s rentgenologicky potvrzenými frakturami a u 775 kontrol bez fraktur. Údaje o medikaci a životním stylu byly získány pomocí dotazníku.

**Výsledky:** Užívání  $\beta$ -blokátorů bylo spojeno s poklesem rizika fraktury, vyšší BMD v kyčli ( $p = 0,03$ ) a ultradistálním předloktí ( $p = 0,04$ ). Věk, hmotnost, ostatní medikace a životní styl neměly vliv na riziko fraktur.

**Závěr:** Užívání  $\beta$ -blokátorů je spojeno s poklesem rizika fraktury a s vyšší BMD.

**Legroux-Gerot I, Catanzariti L, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B.**

**Bone mineral density changes in hypercalciuric osteoporotic men treated with thiazide diuretics.** *Joint Bone Spine* 2004;71: Epub ahead of print, e-mail: i-legroux@chru-lille.fr

Cílem bylo zhodnotit účinek thiazidových diuretik na kostní hmotu a močovou exkreci kalcia u mužských pacientů s hyperkalcurií a osteoporózou.

**Pacienti a metody:** Otevřená prospektivní studie zahrnující 14 pacientů s hyperkalcurií a osteoporózou (prům. věk  $53,5 \pm 9,6$  let), léčených thiazidy a 13 pacientů s primární osteoporózou (prům. věk  $48,7 \pm 8,4$  let), suplementovaných kalcielem a vitamínem D. Doba léčby byla 18 měsíců. Denzita kostního minerálu (BMD) byla měřena metodou DXA v bederní páteři a v kyčli. Osteoporóza byla definována jako T-skóre pod  $-2.5SD$ . Hodnocené parametry před zahájením a po 18 měsících léčby: BMD, S-25OH-D3, 1,25OH-D3, PTH, osteokalcin, kostní ALP, ICTP, kalcieurie.

**Výsledky:** V obou skupinách nedošlo k signifikantním změnám BMD. Pokles kalcieurie byl signifikantní v thiazidové skupině ( $p = 0,0015$ ), zatímco ve skupině suplementovaných pacientů byl patrný vzestup kalcieurie ( $p = 0,005$ ).

**Závěr:** 18ti měsíční podávání thiazidů vedlo k poklesu kalcieurie, ale nezvýšilo BMD u pacientů s hyperkalcurií a osteoporózou ve srovnání s podáváním kalcia a vitamínu D pacientům s osteoporózou a normokalcurií.

# Postavení leptinu v metabolismu kostní tkáně – co vlastně víme

M. BAYER<sup>1</sup>, Š. KUTÍLEK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. Lékařské fakulty UK Praha, <sup>2</sup>Osteocentrum Fakultní nemocnice, Plzeň

## SOUHRN

Bayer M., Kutílek Š.: **Postavení leptinu v metabolismu kostní tkáně – co vlastně víme**

Leptin je polypeptid o molekulové hmotnosti 14kDa, secernovaný tukovými buňkami. Uplatňuje se v signalizaci pocitu sytosti a negativní zpětnou vazbou tlumí adipogenezu. V poslední době je často diskutována možná role leptinu v metabolismu skeletu. Angiogenním a osteogenním účinkem na prekurzory kostních buněk leptin stimuluje nárůst kostní hmoty ve fetálním období. Ve zralé kostní tkáni snižuje úroveň kostního obratu podporou exprese osteoprotegerinu buňkami stromatu a mononukleáry, u nichž indukuje i tvorbu antagonistů receptoru pro interleukin 1. Periferní aplikace leptinu pokusným zvířatům zvyšuje formaci kortikální kosti. Kromě přímého pozitivního vlivu na proliferaci chondrocytů a osteoblastů v periférii byl též prokázán nepřímý centrální účinek leptinu na receptory v hypothalamu, jejichž aktivace naopak vede k poklesu formace kostní hmoty. Výsledný účinek pak závisí na řadě faktorů včetně aktuálního stavu hematoencefalické bariéry. Studie s takřka šesti tisíci sledovanými jedinci neprokázala přímý vztah koncentrace leptinu v séru a denzity kostního minerálu, leptinemie spíše koreluje s obsahem kostního minerálu v jednotce objemu kostní hmoty a „body mass“ indexem.

**Klíčová slova:** leptin – kostní metabolismus.

## SUMMARY

Bayer M., Kutílek Š.: **The role of leptin in bone metabolism – what do we know**

Leptin is a 14kDa polypeptide, produced by fat cells. Leptin plays a role in signalisation of satiety and inhibition of adipocytes differentiation by negative feedback. There exists a rich discussion on possible role of leptin in bone metabolism in literature. Leptin is able to induce bone tissue accumulation due to its angiogenic and osteogenic influence on bone cells precursors during fetal period. Leptin reduces bone turnover rate by increasing osteoprotegerin levels in human marrow stromal cells as well as mononuclear cells in mature bone tissue. Leptin directly induces the secretion of interleukin-1 receptor antagonist in human monocytes. Peripheral administration of leptin results in enhanced cortical bone formation while intracerebral administration to laboratory animals results in decreasing bone formation through hypothalamic receptors activation. Final effect depends on numerous factors including actual blood-brain barrier status. In study with nearly six thousand participants, serum leptin concentration did not appear to affect directly bone mineral density. Association was found between serum leptin concentration and bone mineral content and body mass index.

**Key words:** leptin – bone metabolism.

*Osteologický bulletin 2003;8(4):135–137*

**Adresa:** Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. Lékařské fakulty UK, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2, tel.: 224 967 804, e-mail mbayer@LF1.cuni.cz

Došlo do redakce: 5. 11. 2003

*Předneseno na 6. Kongresu českých a slovenských osteologů (České Budějovice 19.–21. 10. 2003)*

## Úvod

Není sporu o tom, že udržování přiměřené tělesné hmotnosti je pro prevenci osteoporózy velmi důležité. Nízká hmotnost je dnes řazena k rizikovým faktorům, které přispívají ke vzniku osteoporotických zlomenin [1]. Zavedení dvouenergií rentgenové absorpciometrie do široké praxe vedlo již v uplynulém desetiletí k poznatku, že množství tukové tkáně dobře koreluje s BMD [2] i s incidencí fraktur [3]. Vztah mezi tukovou tkání a BMD však stále není zcela objasněn. Diskutovalo se o vlivu biomechanické zátěže skeletu při vyšší tělesné hmotnosti a s tím spojené svalové práce. To ale nevysvětlí obdobnou závislost na místech skeletu, která hmotnost těla nenesou [4]. Úvahy o adipocytech jako hlavních postmenopauzálních producentech estrogenů (periferní aromatizací adrenálních androgenů) neobjasňují vztahy BMD a tukové tkáně u premenopauzálních žen, u nichž tvorba estrogenů tukovými buňkami významná není. Nelze ani vyloučit, že hodnoty BMD jsou při obezitě ovlivněny nepřímo, nejspíše hormonální cestou. Množství tukové tkáně ovlivňuje koncentraci inzulínu, jehož účinky na skelet jsou známy. Beta buňky pankreatických ostrůvků secernují i amylin, který přímo stimuluje aktivitu osteoblastů a tlumí osteoklastickou resorpci kostí [5]. Dalším objektem zájmu osteologů se logicky stal hlavní hormonální produkt adipocytů – leptin.

## Charakteristika leptinu

Leptin je protein o molekulové hmotnosti 14kDa. Jeho plazmatické koncentrace významně korelují s množstvím tukové tkáně v organizmu [6], neboť z převážné části pochází z periferních adipocytů. Může však být tvořen i jinými buňkami, například v placentě [7] nebo také zralými osteoblasty [8]. Leptin cirkuluje v oběhu a po přechodu hematoencefalickou bariérou působí v hypothalamu, kde ovlivňuje regulaci příjmu potravy a výdej energie. Kromě toho v periférii tlumí diferenciaci adipocytů a střádání tuku [9]. Též bylo prokázáno, že leptin modifikuje imunologickou reakci T-lymfocytů a ruší imunosupresivní účinek hladovění [10], přímo podporuje vývoj kmenových buněk kostní dřene [11] i buněk plicní tkáně [12] a má angiogenní vliv na buňky endotelu cév [13]. Může také ovlivnit mnohé endokrinní funkce: sekreci předního laloku hypofýzy [14], ovárií [15], testes [16], štítné žlázy a nadledvin [17].

## Leptin a kostní tkáň

Receptor pro leptin byl nalezen na lidských mezenchymálních kmenových buňkách, které prodělávají osteogenní transformaci [18], na osteoblastech zvířecích [19] i lidských [20] a také na zvířecích chondrocytech [21]. Na leptin reagují i chondrocyty růstové ploténky v místech průniku cév do primární chrupavčité tkáně

[22]. Recentní laboratorní výzkumy dokládají, že leptin ovlivňuje rovnováhu OPG/RANKL stimulací tvorby OPGmRNA (až 2,5x) a snížením hladin RANKLmRNA (až trojnásobně) a v závislosti na dávce podporuje sekreci OPG izolovanými buňkami stromatu lidské kostní dřevě [23] i mononukleáry [24].

Leptin v pokusu zvyšuje proliferaci izolovaných chondrocytů a fetálních osteoblastů srovnatelně s IGF-I, podporuje diferenciaci kmenových buněk kostní dřevě na osteoblasty a stimuluje tvorbu proteinů kostní matrix [25,26]. V buněčných kulturách snižuje diferenciaci nových osteoklastů u zvířat [25] i lidí [24], na již zralé osteoklasty však vliv zřejmě nemá. U lidských monocytů indukuje tvorbu antagonistů receptoru IL-1 [27], což vede k potlačení IL-1 zprostředkovaného vzestupu kostního obratu, který je považován za jeden z klíčových dějů při ztrátě kostní hmoty u deficitu estrogenů.

Je-li leptin podáván laboratorním zvířatům do periferie, dochází u leptin-deficitních myší k nárůstu kostní hmoty a ke zvětšení kostí [21], navzdory významnému poklesu příjmu potravy a snížení tělesné hmotnosti. Podobné změny byly pozorovány u leptin-resistentních zvířat [28]. Celkové podávání leptinu dokázalo zabránit ztrátě kostní hmoty při imobilizaci [29] a u ovariektomovaných krys mělo protektivní účinek na kostní mikroarchitekturu se zachováním počtu trámčů v trabekulární kosti [23]. „Leptinová“ zvířata mají větší růstové ploténky a při mechanickém testování pevnosti jejich kosti dopadají významně lépe než u zvířat kontrolních. Histomorfometricky žádné signifikantní odchylky nalezeny nebyly, předpokládá se tedy, že kostní fragilita je v tomto případě ovlivněna změnou kostní architektury [25]. U novorozenců selat se mechanické vlastnosti kosti podařilo zlepšit již týdenním podáváním leptinu v dávce 2 ug/kg/den [30].

Intracerebrální aplikace leptinu pokusným zvířatům však přinesla překvapivé výsledky. U leptin-deficitních i normálních myší dochází k významné ztrátě kostní hmoty [31]. Aktivita osteoblastů klesá a snižuje se tvorba kostní matrix [32]. Proliferace osteoblastů však tangována není [33]. Modulatorem účinku leptinu v hypothalamu se zdá být neuropeptid Y – vyrazení specifických Y receptorů v hypothalamu má za následek stimulaci osteoblastů a zvýšení formace kosti [34]. Kromě toho vedou změny koncentrace leptinu cestou CNS ke změnám tonu sympatiku. Beta adrenergní receptory na osteoblastech regulují jejich aktivitu a beta adrenergní agonisté snižují množství kostní hmoty, zatímco beta adrenergní antagonisté zvyšují tvorbu kostní hmoty u neoperovaných i ovariektomovaných zvířat [35]. Existuje tedy neuronální regulace kostní formace.

### Pozorování u lidí

Zvýšené koncentrace cirkulujícího leptinu byly u lidí nalezeny ve fyziologických situacích, spjatých s nárůstem hmotnosti, například v pubertě, nebo graviditě [36,37]. Dosud publikované práce ukázaly, že koncentrace leptinu v pupečnickové krvi novorozence pozitivně koreluje s porodní délkou [38], porodní hmotností [39] a má vztah k intrauterinnímu růstu plodu i po korekci na množství tukové tkáně, hmotnost placenty, hladinu inzulínu či koncentraci plazmatického leptinu v krvi matky [40]. Negativní závislost byla naopak popsána mezi plazmatickou koncentrací leptinu a biochemickými markery osteoresorpce u lidských plodů [41]. Lze tedy důvodně předpokládat, že leptin se u člověka podílí na regulaci vývoje skeletu již intrauterinně [42].

V posledních letech se v literatuře objevila řada studií, zabývajících se vztahy mezi plazmatickou koncentrací leptinu a stavem kostní tkáně u dospělých: u 139 japonských postmenopauzálních žen ve věku 48–78 let byly hladiny leptinu v krvi významně nižší u žen se zlomeninou obratle než u žen bez fraktury [43]. V této studii ukázala mnohočetná regresní analýza, že nikoli množství tukové tkáně, ale právě nízká koncentrace leptinu je významným faktorem existence zlomeniny. Přímá závislost leptinémie a obsahu minerálu v kostní tkáni femoru či páteře vůči hodnotě BMD axiál-

ního skeletu byla popsána u 214 australských žen ve věku 20–91 let, a to i po korekci na množství tukové tkáně [44]. Ve francouzské studii, již se účastnilo 107 postmenopauzálních žen ve věku 50–90 let, byla nalezena korelace nejen mezi koncentrací plazmatického leptinu vůči tělesné hmotnosti či BMI, ale také vůči celotělové BMD ( $p < 0,001$ ), BMD proximálního femoru ( $p < 0,05$ ), kostnímu izoenzymu alkalické fosfatázy v krvi ( $p < 0,05$ ) a C-terminálním fragmentům kolagenu I. typu v moči ( $p < 0,005$ ) [45]. V italské práci (100 postmenopauzálních žen, věk 62–97let; 31 mužů, věk 72–92let) pozorovali autoři významný vztah plazmatické koncentrace leptinu nejen s BMI ( $p < 0,001$ ), ale i s aktivitou kostního izoenzymu alkalické fosfatázy ( $p < 0,01$ ). Jde zřejmě o ovlivnění aktivity osteoblastů u seniorů obou pohlaví [46]. Závislost mezi množstvím tukové tkáně a celkovou BMD byla zjištěna v jiné italské studii u 171 žen a 92 mužů ve věku 68–75 let. Plazmatická koncentrace leptinu u nich významně korelovala s obsahem kostního minerálu a s BMD celotělovou i v proximálním femoru. Výsledky nezměnila ani korekce na procento tukové tkáně v těle. Lineární regresní analýza zde doložila významnou závislost mezi leptinemií a obsahem kostního minerálu či BMD nezávisle na věku [47]. Naproti tomu recentní porovnání koncentrace plazmatického leptinu u 90 postmenopauzálních žen s osteoporózou a u 30 premenopauzálních žen neprokázalo vztah leptinémie s BMD ani s markery kostního obratu [48]. Ve skupině 100 tureckých postmenopauzálních žen korelovaly koncentrace plazmatického leptinu s množstvím tukové tkáně a BMI, nikoli však s BMD [49]. U 215 postmenopauzálních žen v Japonsku našli autoři kromě očekávaného vztahu leptinémie a procenta tukové tkáně ( $p < 0,0001$ ) závislost mezi koncentrací plazmatického leptinu a BMD Z-skóre dokonce významně negativní ( $p < 0,0001$ ). Podle této práce vyšší hladiny cirkulujícího leptinu znamenají vyšší ztrátu kostní hmoty [50]. Zatím nejrozsáhlejší studie se v rámci NHANES III (Third U.S. National Health and Nutrition Examination Survey) zúčastnilo 5 815 osob (2 761 mužů, 1 906 premenopauzálních a 1 148 postmenopauzálních žen). BMD stoupala spolu se zvyšujícími se koncentracemi plazmatického leptinu u mužů ( $p = 0,003$ ), premenopauzálních ( $p < 0,001$ ) i postmenopauzálních žen ( $p < 0,001$ ). Po korekci na BMI však výsledky pozbývají významnosti, u mužů vzniká vztah negativní. Zdá se, že plazmatická koncentrace leptinu ovlivňuje hodnotu BMD jen nepřímo. Práce však nebyla zaměřena na výskyt fraktur [51].

### Závěr

Uvedené studie se uskutečnily za různých podmínek na odlišných vzorcích populace a neměly vždy shodný cíl. Dosažené výsledky tedy nejsou mezi sebou přímo porovnatelné a není možné na jejich základě stanovit obecně platné závěry. Nicméně si po shrnutí dostupných literárních údajů o vztahu leptinu a kostní tkáně dovolujeme vyslovit následující teze.

1. Leptin představuje funkční propojení mezi tukovou a kostní tkání.
2. Bezprostřední účinky leptinu na kostní tkáň v periférii zřejmě převažují nad nepřímými vlivy cestou CNS.
3. Přímý vliv leptinu na denzitu kostního minerálu není jednoznačně doložen, avšak jeho uplatnění ve vývoji a udržování kostní hmoty se zdá být nepochybné.
4. Dosud není k dispozici studie o vztahu plazmatické koncentrace leptinu a výskytu zlomenin, která by vyhověla kritériím „evidence based medicine“.

### Užité zkratky:

BMD	bone mineral density, denzita kostního minerálu
BMI	body mass index
IGF-I	inzulinu podobný růstový faktor I
IL-1	interleukin 1
mRNA	messenger RNA



OPG osteoprotegerin  
RANKL ligand receptoru-aktivátoru nukleárního faktoru kappa B

## Literatura

- Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, et al. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271:128–133.
- Reid IR, Plank LD, Evans MC. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:782–790.
- Schott AM, Cormier C, Hans D, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Osteoporos Int* 1998;8:247–254.
- Reid IR, Ames R, Evans MC, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women- a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:45–51.
- Cornish J, Reid IR. Skeletal effects of amylin and related peptides. *Endocrinologist* 1999;9:183–189.
- Ruhl CE, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: Relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr* 2001;74:295–301.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 2:1029–1033.
- Reseland JE, Syversen U, Bakke I, et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralisation. *J Bone Miner Res* 2001;16:1426–1433.
- Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 4637–4641.
- Lord GM, Matarese G, Howard LK, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394: 897–901.
- Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14564–14568.
- Tsuchiya T, Shimizu H, Horie T, Mori M. Expression of leptin receptor in lung: Leptin as a growth factor. *Eur J Pharmacol* 1999;365:273–279.
- Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998;281:1683–1686.
- Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1023–1028.
- Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: Evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997;138:3374–3379.
- Caprio M, Isidori AM, Carta AR, et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999;140:4939–4947.
- Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, et al. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: Leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997;46:1235–1238.
- Basiliana F, Susa M, Keller HJ, Halleux C. Human mesenchymal stem cells undergoing osteogenic differentiation express leptin and functional leptin receptor. *J Bone Miner Res* 2000;15 (Suppl 1):378.
- Lee YJ, Park JH, Ko JS, Kim HM. Expression of signal-transducing leptin receptors on rat osteoblasts indicates a direct involvement of leptin in the regulation of bone formation. *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1):495.
- Enjuanes A, Supervia A, Nogues X, Diez-Perez A. Leptin receptor (OB-R) gene expression in human primary osteoblasts: confirmation. *J Bone Miner Res* 2002;17:1135.
- Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000;92:73–78.
- Kume K, Satomura K, Nishisho S, et al. Potential role of leptin in endochondral ossification. *J Histochem Cytochem* 2002;50:159–169.
- Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001;142:3546–3553.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200–209.
- Cornish J, Callon KE, Bava U et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002;175:405–415.
- Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralisation: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825–836.
- Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:783–789.
- Mathey J, Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, et al. Bone mass in obese diabetic Zucker rats: influence of treadmill running. *Calcified Tissue International* 2002;70:305–311.
- Thomas T, de Vittoris R, David VN, et al. Leptin prevents disuse-induced bone loss in tail-suspended female rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:S143.
- Sawa-Wojtanowicz B, Sliwa E, Kowalik S, et al. The influence of leptin on the development of skeletal system investigated on the model of ribs during the first week of neonatal life in the pig. *Calcif Tissue Int* 2003;72:436.
- Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
- Whitfield JF. Leptin: brains and bones. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 Sep; 10:1617–1622.
- Egrise D, Lubansu A, Schoutens A. Central perfusion of leptin decreases bone formation in the rat but does not increase the power of bone marrow extracellular fluid to inhibit osteoblast proliferation. *Calcif Tissue Int* 2003;72:350.
- Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M, et al. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J Clin Invest* 2002;109:915–9.
- Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305–17.
- Garcia Mayor RV, Andrade MA, Rios M, et al. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary gonadal hormones, and pubertal stages. *J Endocrinol Metab* 1997;82:2849–2855.
- Stock SM, Sande EM, Bremme KA. Leptin levels vary significantly during the menstrual cycle, pregnancy, and in vitro fertilization treatment: possible relation to estradiol. *Fertil Steril* 1999;72:657–662.
- Boguszewski M, Dahleren I, Biarnason R, et al. Serum leptin in short children born small for gestational age: relationship with the growth response to growth hormone treatment. The Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment. *Eur J Endocrinol* 1997;137:387–395.
- Christou H, Connors JM, Ziotopoulou M, et al. Cord blood leptin and insulin-like growth factor levels are independent predictors of fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 935–938.
- Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 177–183.
- Oguez O, Sooranna S, Nicolaidis KH, Johnson MR. The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1997–1999.
- Melcer Z, Banhid F, Csomor S, et al. Influence of leptin and the TNF system on insulin resistance in pregnancy and their effect on anthropometric parameters of newborns. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:432–438.
- Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2001;55:341–347.
- Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz JA, et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1884–1887.
- Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1030–1035.
- Scariano JK, Garry PJ, Montoya GD et al. Serum leptin levels, bone mineral density and osteoblast alkaline phosphatase activity in elderly men and women. *Mech Ageing Dev* 2003;124:281–286.
- Zoico E, Zamboni M, Adami S, et al. Relationship between leptin levels and bone mineral density in the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:97–103.
- Shaarawy M, Abassi AF, Hassan H, Salem ME. Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Fertil Steril* 2003;79:919–924.
- Sahin G, Polat G, Baethis S, Milcan A, et al. Body composition, bone mineral density, and circulating leptin levels in postmenopausal Turkish women. *Rheumatol Int* 2003;23:87–91.
- Ushiroyama T, Ikeda A, Hosotani T, et al. Inverse correlation between serum leptin concentration and vertebral bone density in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17:31–6.
- Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1896–903.

# Melatonin – nový regulátor kosti?

I. ŽOFKOVÁ, K. ZAJÍČKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

## SOUHRN

Žofková I., Zajíčková K.: **Melatonin – nový regulátor kosti?**

Hormon tmy – melatonin reguluje řadu fyziologických procesů včetně biorytmů, spánku, reprodukce, neuroendokrinních a kardiovaskulárních funkcí, respirace, imunity a onkogeneze. Kromě epifyzy je produkován buňkami kostní dřevě a může tak modulovat metabolismus kosti parakrinní cestou. Nedávné výzkumy ukázaly, že melatonin pozitivně ovlivňuje kostní remodelaci především přímým působením na specifické receptory lokalizované v kostních buňkách. Stimuluje syntézu prokolagenu typu I a tedy novotvorbu kosti. Prostřednictvím osy TRANCE (RANK a osteoprotegerin) tlumí kostní resorpci. Významným protektivním mechanismem pro kost může být i vymetání toxických superoxidů produkovaných osteoklasty. Melatonin ovlivňuje kost také nepřímo prostřednictvím somatotropinu, jehož uvolňování stimuluje. Zmíněnými mechanismy zesiluje osteoprotektivní efekt sexuelních steroidů. Syntéza melatoninu progresivně klesá v průběhu stárnutí a zvláště významně pak po menopauze, což zrychluje fyziologickou ztrátu kostní hmoty v těchto obdobích života. Využití melatoninu v léčbě a prevenci osteoporózy je perspektivou výzkumu nejbližších let.

**Klíčová slova:** melatonin – kostní remodelace – kostní denzita – osteoporóza.

## SUMMARY

Žofková I., Zajíčková K.: **Melatonin – novel regulator of bone?**

Hormone of the darkness – melatonin regulates a number of physiological processes including biorhythms, sleep, reproduction, neuroendocrine and cardiovascular functions, respiration, immunity and oncogenesis. Melatonin is produced in pineal gland and in bone marrow cells as well. Thus melatonin can modulate bone metabolism in a paracrine way. The recent investigations have suggested that melatonin positively influenced bone remodeling most probably directly at the level of specific receptors localized at the bone cells. Melatonin stimulates bone formation and synthesis of procollagen type I and inhibits bone resorption via the TRANCE axis (RANK and osteoprotegerin). Moreover, activation of the superoxide-scavenging enzyme may be of bone protective importance. Melatonin affects the skeleton also indirectly, by increasing the release of somatotropin. Through the above mentioned mechanisms, melatonin potentiates the osteoprotective effect of sexual steroids. The synthesis of melatonin declines progressively in the course of aging and most markedly after the menopause, which accelerates bone loss in these periods of life. The possible utility of melatonin in the treatment of osteoporosis needs to be extensively investigated.

**Key words:** melatonin – bone remodeling – bone density – osteoporosis.

*Osteologický bulletin 2003;8(4):138–139*

**Adresa:** Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, fax: 224 905 325, e-mail: izofko@endo.cz

Došlo do redakce: 18. 9. 2003

Mineralizace a strukturální integrita skeletu jsou determinovány celou řadou exogenních (výživa, životní styl) i endogenních (geny a hormony) mechanismů. Z hormonálních ukazatelů zaujímají prvořadé místo v řízení homeostázy kalcia sexuální steroidy (ženské i mužské u obou pohlaví), osa adenohipofýza – IGF-I a systém PTH- 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D3 (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Významný osteotropní efekt mají také glukokortikoidy, hormony štítné žlázy a inzulin. Novější experimentální studie ukazují, že kostní metabolismus modulují i další „netradiční“ hormony. Jedním z nich je, kromě leptinu [1] a αMSH [2], epifyzou produkovaný hormon tmy – melatonin.

Melatonin je syntetizován v epifyze ze serotoninu působením N-acetyltransferázy, jejíž aktivita kolísá v závislosti na diurnálním rytmu. Světlem indukovaný útlum neuronů retiny ve dne tlumí nervový přenos v nucleus chiasmaticus a tím i aktivitu N-acetyltransferázy a produkci melatoninu. Ve tmě, kdy je tento inhibiční podnět odbrzděn, syntéza melatoninu stoupá [3]. Melatonin reguluje biorytmy, spánek, reprodukční, kardiovaskulární a gastrointestinální systémy, respiraci a vodní a minerální hospodářství. Pozitivně ovlivňuje imunitní procesy a neuroendokrinní funkce. Pravděpodobně má význam i pro nástup puberty. Vysoká biologická účinnost hormonu je dána jeho rozpustností v tucích, jenž umožňuje působení na buněčných membránách většiny tkání [3]

Hladiny melatoninu v séru výrazně kolísají v průběhu života. Nejvyšší hodnoty byly zaznamenány mezi 1. a 3. rokem po naro-

zení, později pak v důsledku nárůstu tělesných rozměrů klesají a v období kolem puberty jsou již stabilizovány. Později, a zvláště pak po 50. roce věku dochází k progresivnímu poklesu sekrece melatoninu, a to již zcela nezávisle na tělesných rozměrech [4]. Vzhledem k široké působnosti hormonu lze předpokládat, že se pokles jeho produkce významně uplatní při vzniku celé řady tzv. nemocí stáří, včetně osteoporózy a neoplazií.

### Melatonin a homeostáza kalcia

Vztahy mezi melatoninem a metabolismem kalcia jsou oboustranné. Význam kalciového signálu v řízení produkce hormonu tmy vyplývá ze studií in vitro, které potvrdily stimulační vliv agonisty kalcia Bay K8644 a inhibiční účinek blokátoru kalciových proudů nifedipinu [5]. Sami jsme studovali odpověď nočních hladin melatoninu v séru na jednorázové podání nifedipinu a dilatizemu u mladých jedinců [6].

Melatonin ovlivňuje naopak metabolismus kalcia přímým působením na kost, v níž je i syntetizován a v níž má pravděpodobně parakrinní význam [7]. Zvyšuje proliferaci osteoblastů a syntézu prokolagenu I [8] a přímo stimuluje produkci osteoformačních markerů (alkalická fosfatáza, osteopontin, osteokalcin). Efekt je blokovatelný antagonistou melatoninových receptorů, luzindolem [9], což nepřímo potvrzuje přítomnost melatoninových receptorů v osteoblastech. Melatonin mimo to tlumí kostní resorpci snížením exprese RANKL (signál z rodiny tumor necrosis factor aktivující

osteoklasty) a aktivací inhibičního solubilního receptoru osteoprotegerinu [10]. Útlum kostní resorpce in vivo byl dokumentován poklesem vylučování deoxyypyridinolinu močí. Podání hormonu ovariectomovaným a pinealektomovaným krysám však blokuje nejen resorpci, ale i novotvorbu kostí [11]. Výsledky in vitro studie nasvědčují tomu, že odpověď osteoblastů do určité míry závisí na lokálních faktorech, modulujících funkční vazbu mezi osteoblasty a osteoklasty [12].

Melatonin stimuluje řadu antioxidantních enzymů a tlumí tak produkci volných radikálů, produkovaných osteoklasty [13,14,15,16,17]. Chrání tak kost proti oxidativnímu stresu. Pozitivně ovlivňuje kostní metabolismus i prostřednictvím systémových regulací. Vlivem na non-REM fázi spánku stimuluje produkci somatotropinu [18, 19, 20] a má význam i pro funkci dalšího klíčového osteotropního systému paratyreoidea – 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D. Zvýšením produkce aktivního metabolitu vitaminu D stimuluje absorpci kalcia ve střevě a brání vzniku hyperparatyreózy. Melatonin tak působením na mnoha úrovních kostního metabolismu zesiluje osteoprotektivní efekt sexuálních steroidů [21].

Údaje o vztahu melatoninu k denzitě a kvalitě kosti u člověka zatím chybí. Je však známo, že podání farmakologické dávky hormonu myším samcům významně zvýší hodnotu DXA i volumetrické parametry kosti spolu s útlumem aktivity RANKL [22].

Klinický význam melatoninu z hlediska kosti zůstává zatím zcela neobjasněn. Fyziologický pokles hladin melatoninu po menopauze může urychlit ztrátu kosti indukovanou přirozeným poklesem hladin estrogenů a androgenů a může přispět i ke vzniku druhotné osteoporózy při zánětlivých onemocněních. Tato hypotéza se opírá o výsledky experimentální studie, v níž aktivita uměle navozené artritidy kolísala v závislosti na produkci melatoninu [23]. Naopak protektivním působením melatoninu lze vysvětlit nízký výskyt osteoporózy u žen s viscerální obezitou, u nichž vyšší hladiny melatoninu negativně korelovaly s hodnotami ukazatelů kostní remodelace [24]. Podrobnější klinické analýzy v tomto směru zatím nebyly provedeny.

## Závěr

Melatonin představuje integrativní mechanismus, spojující řadu pro život významných genů s živým organismem v jeden celek [25]. Rytmicita genové transkripce melatoninu moduluje hormonální systémy zapojené do regulace kostního metabolismu. Melatonin však ovlivňuje kost i přímo. Sekreční deficit melatoninu se může podílet na vzniku postmenopauzální a involuční osteoporózy i některých forem osteoporózy druhotné. Vzhledem k dobré snášenlivosti je melatonin velkým příslibem do budoucnosti pokud jde o jeho léčebné využití, mj. také v osteologii.

## Literatura

1. Whipple T, Sharkey N, Demers L, et al. Leptin and the skeleton. *Clin Endocrinology* 2002;57:701–711.

2. Cornish J, Callon KE, Mountjoy KG, et al. A-Melanocyte-stimulating hormone is a novel regulator of bone. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:1181–1190.
3. Kancheva RL, Žofková I. Melatonin – hormon tmy. *Čas lék čes* 1996; 135:231–235.
4. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzler E, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:648–652.
5. Zatz M, Mullen DA. Does calcium influx regulate melatonin production through the circadian pacemaker in chick pineal cells? Effects of nitrendipine, Bay K 8644, Co<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup>, and low external Ca<sup>2+</sup>. *Brain Res* 1988;463:305–316.
6. Kancheva R, Žofková I, Hill M, et al. Lack of melatonin response to acute administration of nifedipine and diltiazem in healthy men. *Physiol Res* 2000; 49:119–124.
7. Conti A, Conconi S, Hertens E, et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res* 2000;28:193–202.
8. Nakade O, Koyama H, Aiji H, et al. Melatonin stimulates proliferation and type I collagen synthesis in human bone cells in vitro. *J Pineal Res* 1999;27:106–110.
9. Roth JA, Kim BG, Lin WL, et al. Melatonin promotes osteoblast differentiation and bone formation. *J Biol Chem* 1999;274:22041–22047.
10. Zaidi M, Blair HB, Moonga B, et al. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003;18:599–609.
11. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Marek B, et al. The influence of pinealectomy and melatonin administration on the dynamic pattern of biochemical markers of bone metabolism in experimental osteoporosis in the rat. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23(Suppl) 1:104–109.
12. Ladizesky MG, Boggio V, Albornoz LE, et al. Melatonin increases estradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. *J Pineal Res* 2002;34:143–151.
13. Fraser JH, Helfrich MH, Wallace HM, et al. Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae. *Bone* 1996;19:223–226.
14. Berger CE, Horrocks BR, Datta HK. Direct non-genomic effect of steroid hormones on superoxide anion generation in the bone resorbing osteoclasts. *Mol Cell Endocrinol* 1999;149:53–59.
15. Melhus H, Michaelsson K, Holmberg L, et al. Smoking, antioxidant vitamins, and the risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1999;14:129–135.
16. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, et al. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *Cell Biochem Biophys* 2001;34:237–256.
17. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Review. Melatonin: Reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuroendocrinol Lett* 2002;23(Suppl) 1:3–8.
18. Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotropic axis. *Sleep* 1998;21:553–566.
19. Froslink ML, Wheeler MJ, Williams AJ. The effects of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:637–642.
20. Valkavi R, Dieguez C, Azzarito C, et al. Effect of oral administration of melatonin on GH responses to GRF 1–44 in normal subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:453–458.
21. Ladizesky MG, Cutrera RA, Boggio V, et al. Effect of melatonin on bone metabolism in ovariectomized rats. *Life Sci* 2001;70:557–565.
22. Koyama H, Nakade O, Takada Y, et al. Melatonin at pharmacological doses increases bone mass by suppressing resorption through down-regulation of the RANKL-mediated osteoclast formation and activation. *J Bone Miner Res* 2002;17:1219–1229.
23. Cardinali DP, Brusco LI, Garcia-Bonacho M, Esquifino AI. Effect of melatonin on 24-hour rhythms of ornithine decarboxylase activity and norepinephrine and acetylcholine synthesis in submaxillary lymph nodes and spleen of young and aged rats. *Neuroendocrinology* 1998;67:349–362.
24. Ostrowska Z, Kos-Kudla B, Swietochowska E, et al. Assessment of the relationship between circadian variations of salivary melatonin levels and type I collagen metabolism in postmenopausal obese women. *Neuroendocrinol.Lett.* 2001; 22:121–127.
25. Okamura H. Integration of mammalian circadian clock signals: from molecule to behavior. *J Endocrinology* 2003;177:3–6.

## Zápis z jednání výboru SMOS konaného dne 18. října 2003 v Českých Budějovicích

Přítomni: (dr., doc., prof.) Bayer, Blahoš, Broulík, Kasalický, Kutlík, Palička, Štěpán, Vyskočil.

Omluveni: Donát, Doleček, Havelka, Trnavský, Wilczek.

Program:

1. Kontrola zápisu:
    - *Kurz v denzitometrii* – přihlášeno 44 účastníků z řad lékařů a laborantek, certifikát zajistí AC – předání proti potvrzení o platbě,
    - *upřesnění data konání akcí SMOS v roce 2004*:
    - 1) **Konference sekundární osteoporózy** – 16.–17. 4. 2004, zahraniční účast příslibena.
    - 2) **7. kongres SOMOK a SMOS** – Ružomberok, 16.–18. 9. 2004.
    - 3) **Pracovní den** – 12. 11. 2004, Lékařský dům, Praha (společně s ortopedickou společností).
  - Odborně zajistí: dr. Vyskočil, doc. Trč.
  - Dr. Vyskočilovi zaslat návrhy na témata do 1. 12. 2003, objednávku sálu v Lékařském domě zajistí sekretářka SMOS.
  2. Informace doc. Bayera: žádost o grant IOF na podporu kursu v denzitometrii byla zamítnuta.
  3. Dr. Kasalický podal návrh na další **pracovní den**, který by byl určitou náhradou výše zmíněného denzitometrického kurzu. Možné datum konání červen Praha, Lékařský dům, věnovaný kazuistikám a diskuzi (**zajištěn termín 2. 6. 2004**).
  4. Prof. Blahoš krátce seznámil s průběhem tiskové konference Ligy proti osteoporóze – zpráva v tisku.
  5. Prof. Palička a doc. Bayer se zúčastnili otevření nových prostor Ligy – noticka v MF. Dr. Šebešová byla pozvána na kongres v ČB. Byla jí dána možnost promluvit při zahájení a bezplatná možnost výstavního stolku a vyvěšení plakátů. Plakáty ke Dni osteoporózy zajistil z IOF doc. Bayer (včetně překladu do češtiny). Ing. Hrušková byla pozvána na setkání patientských organizací středoevropských zemí do Košic, výsledek jednání dosud není znám.
- Výbor schválil znění zápisu v plném rozsahu.

Nové úkoly:

1. Kongres – dořešení některých technických a organizačních věcí:
  - a) v zahajovacím protokolu připomenutí IOF – viz plakát,
  - b) v průběhu sjezdu distribuce dotazníku k OB – upozornit posluchače,
  - c) žádost na předsedající sekci – dodržovat čas – upozornit přednášející,
  - d) podpis smlouvy s AC,
  - e) informace – doc. Žofková stáhla svoji přednášku – nevyhovující časový limit,
  - f) AC se omluvila dr. Michalské za pochybení s její přednáškou,
  - g) volný přístup firmě Trios a zástupkyním Ligy na kongres,
  - h) bezpečnostní agentura zajišťuje noční ostrahu výstavy.

2. Výbor schválil ponechání výše členských příspěvků pro rok 2004 jako v roce 2003. Vyřešit problém „neplatičů“ – zajistí dr. Kasalický se sekretářkou.
3. Výbor schválil přijetí nového člena: MUDr. Sedláčková, Praha.
4. Výbor pověřil předsedu SMOS, aby podpořil žádost dr. Zajíčkové o grant IOF k účasti na denzitometrickém kursu v Lyonu v únoru 2004.
5. Projednání žádostí o vyjádření k osteologickým pracovištím:
  - žádost dr. Liperta o doporučení ke koupi DXA s možností měření osového skeletu výbor nedoporučil (1 pro, 7 proti) – péče v regionu je zabezpečena,
  - žádost Dr. Dokulilové o zřízení osteologického pracoviště včetně nákupu DXA s možností měření osového skeletu: výbor hlasováním jednohlasně nedoporučil, péče v oblasti je zabezpečena,
  - výbor pověřil předsedu, aby vyvolal jednání se zdravotním radou HMP a projednal s ním systém osteologické péče na území Prahy,
  - žádost dr. Doubravského, Vsetín o doporučení k nákupu DXA s možností měření osového skeletu a provozování osteologického pracoviště s plným rozsahem diagnostické i terapeutické péče: výbor žádost doporučil (hlasování: 7x pro, 1x zdržel se hlasování),
  - žádost dr. Dokoupilové, Uherské Hradiště o doporučení k nákupu DXA s možností měření osového skeletu a provozování osteologického pracoviště s plným rozsahem diagnostické i terapeutické péče: výbor žádost doporučil (hlasování: 7x pro, 1x zdržel se hlasování),
  - žádost dr. Vyskočila o vyjádření k obnově přístroje DXA: výbor doporučil.

Různé:

1. Kategorizace léčiv – návrhy SMOS ke znění příští vyhlášky s plánovanou platností od 1. 7. 2004 odeslat do konce prosince 2003.
2. Členové výboru prostudují Návrh doporučených postupů k léčbě steroidy indukované osteoporózy (vypracované Revmatologickou společností) a zpracují společně stanovisko podle časového harmonogramu (sestaví předseda SMOS). Návrh postupů rozešle sekretářka mailem (případně poštou).
3. Návrh doporučených postupů pro dg. a léčbu mužské osteoporózy bude zpracován v průběhu roku 2004.

Příští schůze výboru se bude konat 8. prosince 2003 od 14.00 hod. v budově dětské kliniky 1. LF v Praze (u doc. Bayera).

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

## Zápis z jednání výboru SMOS konaného dne 8. prosince 2003 v Praze

Přítomni: (dr., doc., prof.) Bayer, Blahoš, Broulík, Doleček, Donát, Kasalický, Kutílek, Palička, Štěpán, Vyskočil.

Omluveni: Havelka, Trnavský, Wilczek.

1. Kontrola zápisu: schválen bez připomínek.

2. Hodnocení sjezdu v Č. Budějovicích: výbor hodnotí velmi kladně odbornou, organizační i společenskou část 6. Sjezdu českých a slovenských osteologů. Zvláště vysoce byla hodnocena dobrá vědecká úroveň včetně publikovaných abstrakt. Ekonomická stránka bude uzavřena agenturou Carolina do 15. 12. 2003 a zisk převeden na účet SMOS.

Závěr:

- a) předseda výboru poděkuje organizátorům a koordinátorům bloků,
- b) předseda požádá AC o předání kontaktních adres všech účastníků sjezdu a postoupí je dr. Vyskočilovi,
- c) pokladník a věd. sekretář projednají s AC převod zisku na účet SMOS v termínu,
- d) předseda výboru projedná s předsedou SOMOK přípravu příštího sjezdu, s důrazem na vysokou vědeckou úroveň, včetně publikací abstrakt,
- e) výbor jako vhodná témata doporučuje:
  - osteoporóza u mužů,
  - HRT v prevenci a léčbě osteoporózy,
  - steroidy indukovaná osteoporóza,
  - doporučené postupy v diagnóze a terapii osteoporózy.

3. Návrh doporučených postupů pro léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy:

Návrh revmatologické společnosti byl rozeslán všem členům výboru SMOS ke komentáři.

Závěry:

- a) všichni členové pošlou své připomínky sekretariátu SMOS nejpozději do 31. 12. 2003,
- b) doporučení bude zpracováno nejen pro pacienty s revmatickými chorobami, ale pro všechny pacienty léčené glukokortikoidy,
- c) předseda výboru po projednání s prof. Pavelkou požádá o stanovisko i endokrinologickou společnosti (ostatním odborným společenstvem bude zaslán až společný návrh).

4. Problematika kostních denzitometrů

Předseda výboru informoval o výsledcích jednání přístrojové komise MZ ČR (pro nepřítomnost zástupců VZP a negativní stanovisko ČLK nebyly uzavřeny žádosti ze Vsetína a Uh. Hradiště, přístrojová komise nedoporučila žádost dr. Dokulilové, Praha.

- Dr. Lippert požádal výbor SMOS o revokaci negativního stanoviska.

Závěr: výbor hlasováním pro 6, proti 2, zdrželi se 2, rozhodl se trvat na svém stanovisku a nedoporučit nákup přístroje DXA.

- Prof. Štěpán předložil žádost o obměnu přístroje v Osteocentru III. interní kliniky LF UK v Praze – výbor doporučil.
- Dále výbor doporučil obměnu přístroje osteologickému centru FN Ostrava – informaci přednesl prof. Doleček.
- Výbor jednohlasně schválil žádost dr. Kuby (Chomutov).

5. Kalkulační listy pro diagnostiku kostních onemocnění

Výbor obsáhle diskutoval o potřebách inovace kalkulačních listů pro Seznam výkonů.

Závěr: výbor pověřil předsedu jednáním s VZP s návrhem:

- a) informovat VZP o doporučených postupech, které akceptují pouze DXA osového skeletu,
- b) vypracovat kalkulační listy pro DXA periferního skeletu, bude-li je VZP požadovat,
- c) rekalkulaci kalkulačních listů pro DXA osového skeletu a UZ vyšetření kostní density v případě jasné dohody s VZP.

6. Předseda výbor informoval o:

- souhlasném stanovisku předsednictva ČLK k „Doporučeným postupům“,
- dopisu firmy Medicom, upozorňujícím na dočasné výrazné snížení ceny přípravku Tonocalcin Nasal 100.

7. Prof. Švihovec požádal SMOS o návrh odborného zástupce do *Subkomise pro zdravotnické prostředky*. Výbor do této komise navrhl dr. Vyskočila jako reprezentanta SMOS.

8. Vědecký sekretář informoval:

- a) o jednání s předsedou SOMOK v přípravě příštího sjezdu,
- b) v lednu proběhne jednání výboru SOMOK, vhodná účast zástupce SMOS,
- c) informace IOF o prodloužení možnosti ucházet se o grant podporovaný fa Servier.

Závěr: dr. Kasalický zveřejní na webové stránce a sekretářka rozešle informaci e-mailem.

9. Doc. Kutílek informoval o zasedání užší redakční rady OB, které se konalo 5. 12. 2003. Došlo k výraznému zlepšení recenzní činnosti, v současné době je plně obsazeno č. 4/2003 a asi 65 % článků pro číslo 1/2004. Přednesl návrh prof. Havelky o změně titulní strany OB.

Závěr:

- a) Sekretářka rozešle pdf verzi navrhovaných úprav. Členové redakční rady vyjádří svůj názor nejpozději do 31. 12. 2003.
- b) Užší redakční rada bude více využívat členy výboru k recenzním činnostem.

10. Dr. Kasalický informoval o přípravě Pracovního dne SMOS 2. 6. 2004. Navrhovaná témata:

- organizace osteologické péče v ČR,
- vybrané klin. kazuistiky,
- vybrané nálezy z kostní denzitometrie.

Závěr: výbor vyslovil předběžný souhlas s tím, že definitivní program bude předmětem příštího jednání výboru. Dr. Kasalický osloví členy SMOS s předběžnými návrhy do programu.

11. Dr. Vyskočil informoval o přípravě *Pracovního dne v listopadu 2004*

Témata společného pracovního dne SMOS a ORT:

- bolesti zad – diferenciální diagnostika,
- inaktivita jako rizikový faktor u dětí a u starší populace,
- Sudeckova algoneurodystrofie,
- rizikové faktory a jejich prevence u pacientů po zlomeninách Collesové zlomenině prox. femuru a netraumatických zlomenin obratlů a žeber,
- epidemiologie zlomenin prox. femuru – dlouhodobé trendy,
- technika operačního léčení zlomenin prox. femuru – zvlášt-

nosti při ošetřování a léčbě zlomenin u osteoporotických pacientů,

- „evidence based medicine“ léčba osteoporózy,
- indikace DXA a vyšetření markerů u ortopedických pacientů,
- ortopedické operace u osteoporózy,
- interdisciplinární spolupráce – návrhy.

Závěr: výbor považuje počet témat za nadměrný pro jeden Pracovní den, dr. Vyskočil bude dále jednat s doc. Trčem.

12. *Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii.* Výbor se ob-  
sáhle zabýval výsledky diskuze na 6. sjezdu, nově publikova-  
nými poznatky a především stanovisko SÚKL z listopadu  
2003.

Závěr:

- v souladu s předchozími stanovisky je třeba „doporučené postupy 2003“ v počátku roku 2004 inovovat,
- doc. Donát připraví do 27. 12. 2003 návrh změny textu k hormonální terapii,
- předseda výboru osloví písemně ředitele SÚKL (kopie dr. Koblihová) s dotazem na:
  - a) zdrojové materiály stanoviska SÚKL,
  - b) výsledky relevantních studií v ČR,
  - c) vysvětlení protichůdných vět v kapitole „prevence osteoporózy“

d) stanovisko SÚKL k roli hormonální terapie k léčbě osteoporózy postmenopauzální a osteoporózy vyvolané předčasnou menopauzou,

e) předseda výboru požádá o stanovisko předsednictvo ČLS a jeho lékovou komisi (prof. Švihovec),

f) všichni členové výboru připraví svá stanoviska k stratifikaci anti-resorpční léčby OP s ohledem na věk pacienta, klinický stav, délku trvání terapie, změnu přípravku, atp.,

g) prof. Štěpán byl požádán výborem, aby připravil návrh doporučeného postupu (laboratorní monitorování) při zahájení a sledování terapie kalcitoninem, even. i jinými přípravky.

13. Výbor schválil přijetí těchto nových členů do Společnosti: MUDr. M. Sedláčková (Praha), MUDr. B. Novotná (Brno), MUDr. I. Kopecký (Praha), Ing. R. Štědrý (Č. Budějovice), MUDr. J. Matuška (Zábřeh), MUDr. Z. Málek (Zlín), MUDr. M. Páleníček (Kroměříž), MUDr. L. Franeková (Praha), MUDr. J. Váně (Třebíč), MUDr. I. Fričová (Č. Budějovice).

*Předseda výboru poděkoval všem členům výboru za aktivní práci v letošním roce, popřál radostné prožití vánočních svátků a mnoho zdraví a úspěchů v roce 2004.*

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

## KALENDÁŘ AKCÍ

### Joint International Symposium on Calcitonin Gene-Related Peptide, Amylin and Calcitonin – 4th Symposium on Adrenomedullin and Proadrenomedullin

N-20 Peptide on March 18-20, 2004 in Zurich, Switzerland.  
Kontaktní osoba: Professor JA Fischer  
tel.: +41 386 1651, fax: +41 386 1652  
e-mail: fischerj@balgrist.unizh.ch  
http://www.symposium2004.ch

### Tenth Workshop on Cell Biology of Bone and Cartilage in Health and Disease including one day on New and Emerging Treatments for Skeletal Diseases

March 20-24, 2004 in Davos, Switzerland  
Kontaktní osoba: Ms. Heidi Triet  
tel.: + 41 31 389 92 76, fax: +41 31 389 92 84  
e-mail: secretariat@hfleisch.ch  
http://www.ibmsonline.org/cellbiology.htm

### Seventh Workshop on Bisphosphonates-From the Laboratory to the Patient

March 24-26, 2004 in Davos, Switzerland  
Kontaktní osoba: Ms. Heidi Triet  
tel.: + 41 31 389 92 76, fax: +41 31 389 92 84  
e-mail: secretariat@hfleisch.ch  
http://www.ibmsonline.org/cellbiology.htm

### Fourteenth Interdisciplinary Research Conference on Biomaterials

March 25-26, 2004 in Limoges, France  
Kontaktní osoba: Prof. Eric Champion  
tel.: +33 5 55 45 74 61, fax: + 33 5 55 45 75 86  
e-mail: champion@unilim.fr

### 6. konference Sekundární osteoporóza

16.-17. 4. 2004, Plzeň  
Kontaktní osoba: Dr. Václav Vyskočil  
tel.: 377 402 912  
e-mail: vyskocil@fnplzen.cz

### IOF World Congress on Osteoporosis

May 14-18, 2004 in Rio de Janeiro, Brazil  
Abstract deadline is November 14, 2003  
Kontaktní osoba: Sandrine Ferrero  
tel.: +33 4 72 91 25 63, fax: +33 4 72 36 90 52  
e-mail: sferrero@osteofound.org

### Pracovní den SMOS

2. 6. 2004, Praha

### Advances in Skeletal Anabolic Agents for the Treatment of Osteoporosis, Sponsored by the American Society for Bone and Mineral Research

May 24-25, 2004, Hyatt Regency, Bethesda, Maryland, USA  
Kontakt: ASBMR Business Office, 2025 M Street NW, Suite 800, Washington, DC 20036-3309 USA  
tel.: +1 202 367 1161, fax: +1 202 367 2161  
e-mail: ASBMR@smithbucklin.com; http://www.asbmr.org

### Thirty-first European Symposium on Calcified Tissues

June 5-9, 2004 in Nice, France  
Kontakt: European Calcified Tissue Society  
tel.: +44 1453 549 929, fax +44 1453 548 919  
e-mail: admin@ectsoc.org; http://www.ectsoc.org

### ECM V: The Cell Biomaterial Reaction

June 28th-30th, 2004 at Davos Congress Center, Switzerland  
Kontaktní osoba: Geoff Richards  
tel.: + 41 (0) 81 4142 397  
e-mail: geoff.richards@aofoundation.org  
http://www.ecmjournals.org/ecm\_meetings/index.shtml

### Tenth Meeting of the Swiss Society for Biomaterials

July 1st, 2004 at Davos Congress Center, Switzerland  
Kontaktní osoba: Geoff Richards  
tel.: + 41 (0) 81 4142 397  
e-mail: geoff.richards@aofoundation.org  
http://ssb.biomaterials.ch/10thGM

### 7. kongres SOMOS a SMOS

16.-18. 9. 2004, Ružomberok

### Twenty-sixth Annual ASBMR Meeting

October 1-5, 2004 in Seattle, WA, USA  
Kontakt: ASBMR Business Office  
tel.: +1 202 367 1161, +1 202 367 2161  
e-mail ASBMR@smithbucklin.com

### Pracovní den SMOS

12. 11. 2004, Praha

### 2004 World Congress on Osteoarthritis. OARSI 9<sup>th</sup> World Congress

2.-5. prosince 2004, Chicago, USA  
Kontakt: Jennifer Steffen, Marathon Multimedia  
1201 West Division St., Faribault, MN 55021, USA  
fax: 507 334 0014  
e-mail: jsteffen@marathonmultimedia.com

### Užitečné adresy:

American Society for Bone and Mineral Research:

<http://www.asbmr.org/>

Endocrine Society:

<http://www.endo-society.org/>

Federation of American Societies for Experimental Biology:

<http://www.faseb.org>

International Bone and Mineral Society:

<http://www.IBMSonline.org>

International Myeloma Foundation:

<http://www.myeloma.org/imf.html>

International Osteoporosis Foundation:

<http://www.osteofound.org>

International Society for Clinical Densitometry:

<http://www.iscd.org>

Journal of Bone and Mineral Research:

<http://www.iscd.org>

Journal of Bone and Mineral Research online submissions system:

<http://www.edmgr.com/jbmr>

National Osteoporosis Foundation:

<http://www.nof.org/>

NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center:

<http://www.osteoo.org/>

Osteogenesis Imperfecta Foundation, Inc.:

<http://www.oif.org/>

Paget Foundation for Paget's Disease of Bone and Related Disorders (PDF):

<http://www.paget.org>

## Pokyny pro autory

### Profil časopisu:

**Osteologický bulletin** je periodikum, zabývající se klinickou a laboratorní problematikou kostního metabolismu v celé šíři, jak ve vlastních základních, ale i hraničních lékařských, případně, pokud je třeba, i v nelékařských oborech. Přednost se dává informacím s praktickým výstupem.

### Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

Redakce přijímá příspěvky v češtině, ve slovenštině, nebo angličtině, které odpovídají odbornému profilu časopisu. Kromě zpráv a společenské rubriky jsou všechny přijaté příspěvky podrobeny nezávislé recenzii minimálně dvěma (2) recenzenty, přičemž se zachovává oboustranná anonymita. O výsledcích recenzního řízení je autor zpraven dopisem redakce současně s názorem redakce na konečnou úpravu článku nejpozději do 2 měsíců od doručení příspěvku. Redakce si vyhrazuje právo provádět drobné stylistické úpravy textu a upravovat pravopis podle progresivní verze. Redakce ve vlastní režii doplní překlad názvu a souhrnu příspěvku do angličtiny, pokud autor tyto podklady nedodá v potřebné kvalitě sám.

Před definitivním odevzdáním do tisku bude autorovi (hlavnímu autorovi) zaslán provizorní výtisk práce k autorské korektuře. Při autorské korektuře nelze bez předchozí dohody s redakcí provádět změny textu v rozsahu větším než 5 řádků. Užívejte obvyklých korektorských značek. Korekturu odešlete neprodleně zpět, nedostane-li ji redakce do 5 pracovních dnů od odeslání, bude to považováno za souhlas autora s textem (je možné použít i faxu nebo e-mailu s naskenovanou přílohou).

Všechny práce se stávají majetkem časopisu a přetisknout její část, přesahující rozsah abstraktu nebo použít obrázek v jiné publikaci lze jen se souhlasem vydavatele. Rukopis se archivuje v redakci; autorům se vrací jen, byl-li odmítnut nebo na zvláštní vyžádání.

### Zaslání rukopisů:

Všechny rukopisy zasílejte výhradně na dále uvedenou adresu redakce, a to zásadně ve dvojí formě:

- jeden kompletní výtisk s veškerou obrazovou dokumentací, opatřený titulní stranou s podpisem hlavního autora,
- text rukopisu v elektronické podobě (na disketě, CD) včetně titulní strany (viz dále, samozřejmě bez autentického podpisu) spolu s tabulkami, grafy a schémata, pokud byly vyrobeny pomocí počítačového programu. Tabulky, grafy, obrázky a schémata připojte jako samostatné soubory mimo textový soubor. Velmi tím usnadníte konečné zpracování.

### Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na něž se u jmen odkazuje.
- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení.
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopise *Osteologický Bulletin* a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.

- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem a pod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu a p.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.
- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.
- Pod prohlášením (body g,h,i), opatřeným datem, je třeba vlastnoručně podpis hlavního autora.
- Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora/autorů.

### Typy sdělení:

Každý příspěvek musí být samotnými autory označen jako jedna z následujících variant; podle tohoto zařazení bude v redakci posuzován, v nejasných případech bude konečně zařazení provedeno po dohodě redakce s autorem. Má-li předkládaná práce atypické charakteristiky, je vhodné kontaktovat předem redakci *Osteologického bulletinu*, paní Marii Janovicovou (redakce@trios.cz).

#### 1. Úvodník (Editorial)

Stručná charakteristika konkrétního aktuálního problému z pera erudovaného odborníka, zkušeného a známého autora. Nejčastěji se týká článku či skupiny článků k určité problematice publikovaných ve stejném čísle *Osteologického bulletinu*. Editorial je zadáván redakční radou konkrétnímu autorovi

#### 2. Původní práce (Original article)

Práce obsahuje výsledky vlastního laboratorního, klinického nebo epidemiologického výzkumu. Obvyklý rozsah 8–16 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 10–30. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být strukturovaný, tj. dělený na oddíly: Cíl práce – Materiál a metody – Výsledky – Závěr. Vlastní text se dělí na Úvod – Materiál a metody – Výsledky – Diskuzi – Závěr.

Úvod slouží k základnímu seznámení s problematikou, popř. důvody, které vedly autora k vytvoření práce. Uvádí hypotézu, která má být potvrzena či vyvrácena.

*Soubor pacientů, materiál a metody* (v experimentálních pracích pouze Materiál a metody). Toto je část, která by měla přinést základní informace o hlavních charakteristikách souborů pacientů, v případě experimentální či teoretické studie také o materiálu, který autor hodnotil. Při popisu metody je třeba přesně popsat postup a nedílnou součástí této pasáže je i způsob statistického hodnocení.

*Výsledky*. Tato část původní práce musí obsahovat fakta zjištěná studií, tj. odpovědi na otázky položené v předchozí části (Materiál, metody). Do této části nepatří interpretace získaných výsledků ani diskuze k nim. Grafické znázornění výsledků je vítáno. Výsledky uvedené v grafické podobě či v tabulkách by neměly být opakovány v textu.

*Diskuze* slouží k rozboru dosažených výsledků a k jejich srovnání s pracemi jiných autorů zabývajících se stejnou problematikou. Údaje uvedené v části Úvod by se neměly v diskuzi opakovat. Je nutno odlišit logická vysvětlení výsledků od extrapolací či hypotéz založených na získaných výsledcích.

*Závěr*. Shrnuje význam studie a vyjadřuje, zda bylo dosaženo cílů uvedených v úvodu, resp. zda byla potvrzena původní hypotéza.



Závěrečné shrnutí může být též součástí Diskuze.

Původní práce prochází recenzním řízením.

### 3. Přehledná práce (Review article)

Tato sdělení podávají přehled současných znalostí o určité problematice. V přístupu k tématu musí být patrný osobní názor autora, který musí být jasně oddělen od objektivního výkladu. Obvyklý rozsah 10–20 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 2–10; literárních odkazů 20–50, přičemž alespoň 50 % z nich není starší než 3 roky. Souhrn v rozsahu 10–20 řádků musí být výstižný a obsahovat nejdůležitější myšlenky textu. Prochází recenzním řízením.

### 4. Krátké sdělení (Short communication)

Může se jednat o kazuistiku či jiné zajímavé pozorování z klinické či laboratorní praxe, výsledky pilotní studie, kritický souhrn poznatků o málo známém problému a podobné. Obvyklý rozsah 3–6 normostran; souhrnný počet tabulek, grafů a obrázků 1–4; literárních odkazů 10–15. Souhrn i v tomto případě musí být výstižný v rozsahu 5–10 řádků. Vlastní text obsahuje úvodní část, vlastní pozorování, diskuzi a závěr. Prochází recenzním řízením.

### 5. Dopis redakci (Letter-to-the-editor)

Subjektivní názor čtenáře na určitý odborný problém, komentář či polemika k dříve otištěnému sdělení a podobně. Rozsah 1–5 normostran, včetně eventuálních tabulek, grafů, obrázků a literárních odkazů. Maximálně 10 literárních odkazů. Žádný souhrn. Text prochází recenzním řízením, redakce nemusí sdílet stanovisko autora.

### 6. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod., z významných jednání apod. Redakce přijímá taková sdělení, zabývají-li se jasně definovanou a pro naše obory relevantní problematikou. U zprávy z kongresu se zpravidla jedná o jedno téma, jehož prezentaci autor podrobně zpracuje a případně i komentuje. Naopak není žádoucí uvádět výčet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran, výjimečně po dohodě s redakcí více. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

### 7. Recenze knihy (Book review)

Recenze knihy nebo skript vydaných v ČR nebo SR, které pojednávají o problematice kostního a minerálního metabolismu. Kritické pojetí je žádoucí. Rozsah 1–2 normostrany.

### 8. Oznámení (Announcement)

Informace o události, jednání či rozhodnutí, které jsou významné pro čtenářskou odbornou komunitu a/nebo mají nadčasový charakter.

V případech hodných zřetele může být použit i jiný typ sdělení.

Součástí časopisu je též „Informační příloha“, která je určena k informacím čtenářské obce o termínech mezinárodních a domácích odborných akcí (kongresový kalendář), o práci garantujících odborných společností, doškolovacích akcích a o významných jednáních s úřady a pojišťovnami. Příspěvatel do této přílohy nechť kontaktují redakci Osteologického bulletinu, paní Marii Janovicovou (redakce@trios.cz).

### Formální náležitosti příspěvků:

Rozsah rukopisu je určen typem sdělení (viz výše). Při úpravě na normostrany se text formátuje tak, aby na stranu formátu A4 vycházelo přibližně 60 úhozů na řádek a 30 řádek na stránku. Stránky je třeba číslovat.

Každý graf, schéma, tabulka, vzorec či obrázek musí být připo-

jen na zvláštním listě, na rubu s uvedením prvního autora a názvu práce. V textu je třeba označit místa, kam mají být příslušné tabulky, grafy či obrázky umístěny. Každá příloha (tabulka, graf, schéma) má být srozumitelná sama o sobě, bez čtení textu. Jsou-li v ní uvedeny zkratky, které se běžně nepoužívají, musí být připojeny vysvětlivky. Redakce si vyhrazuje právo odmítnout rozsáhlé nepřehledné tabulky, stejně jako tabulky v počtu, nepřiměřeném k rozsahu a obsahu textu.

Výsledky vyšetření v číselné podobě uvádějte v jednotkách SI normy, pouze hodnoty pulzu, teploty a krevního tlaku je možné uvádět v konvenčních jednotkách.

K počítačové tvorbě textu, tabulek a grafů lze použít kterýkoliv běžný textový a tabulkový editor; používejte přitom běžných typů písma a před odesláním zkontrolujte vytisknutím zkušební stránky, souhlasí-li písmo na obrazovce s interpretací písma tiskárnou. Pokud by byl autor nucen příspěvek vytvořit v méně běžném či neobvyklém počítačovém programu (např. na bázi MacOs či Unix), doporučuje se toto předem s redakcí konzultovat (redakce@trios.cz).

U grafů je vhodné dodat redakci i výchozí údaje ve formě tabulky; umožní to znovu vytvořit graf způsobem vyhovujícím technologii přípravy časopisu pro tisk. V technicky složitých či nejasných případech konzultujte grafické studio (p. Mgr. Fučík, pfck@bohem-net.cz).

Je-li k rukopisu připojena obrazová dokumentace, je nejvhodnější použít originální fotografie, pérovky nebo diapozitivy (uvedte vždy jméno autora snímku, obrázku apod.). Připomínáme, že s výjimkou obálky se veškeré ilustrace tisknou černobíle (ve stupních šedi), pro lepší výsledek jsou však s výhodou jako vstupní informace zpracovávány barevné podklady. Fotografie i další ilustrace lze dodat i v elektronické podobě. Před jejich zasláním však doporučujeme konzultovat s grafickým studiem, připravujícím časopis pro tisk (viz výše) zejména charakter zpracovávaných podkladů, způsob přípravy dat, rozměry ilustrace, barevný prostor, rozlišení, formát dat, velikost souboru, metodu ev. komprimace a způsob zaslání. Zásadně nevhodná forma pro obrazovou i jinou dokumentaci jsou prezentace ve formátu MS PowerPoint nebo z podobných programů.

Zařadí-li autor do rukopisu jakoukoliv dokumentaci nebo významnou partii textu, převzatou z jiné publikace, musí být pramen výslovně uveden a předložen písemný souhlas autora a vydavatele původního pramene. Je výhradně záležitostí autora opatřit si potřebný souhlas a autor za to nese právní odpovědnost. Nejasnosti v tomto ohledu mohou být důvodem k odmítnutí práce.

Použije-li autor v textu zkratky, musí být příslušné výrazy poprvé použity v plném znění a následovány zkratkou uvedenou v závorce. Obsahuje-li text zkratek více, je alternativní možnost připojit jako zvláštní přílohu seznam použitých zkratek.

Názvy léků se uvádějí v generické formě; pouze v případě, chtějí-li autoři z jakéhokoliv důvodu zdůraznit, že šlo o konkrétní přípravek (např. při popisu nežádoucích účinků), uvede se kromě generického názvu též firemní označení a jméno výrobce.

Názvy mikroorganismů se píší kurzívou, podle platného taxonomického zařazení. Poprvé uváděný název mikroorganismu musí být uveden v nezkrácené podobě (*Staphylococcus aureus*), při jeho opakování se použije zkrácená forma (*S. aureus*).

Sdělení (platí pro klinické i laboratorní práce, pro psaný text, tabulky i obrazovou část) nesmí porušit anonymitu pacienta. Neuvádějte proto v textu jména ani iniciály nemocných, nemocniční a protokolová čísla apod.

### Literární odkazy

mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce. Citace obsahuje:

- a) příjmení a zkratky jmen všech autorů (citační ohlas!),
- b) plný název a případně podnázev práce v jazyce originálu,

c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek, a stránkový rozsah. Iniciály prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píšou bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řiďte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu:

Epstein S, Inzerillo AM, Caminis J, Zaidi M. Disorders associated with acute rapid and severe bone loss. *J Bone Miner Res* 2003;18:2083–2094.

Článek v supplementu časopisu: Frumin AM. Functional asplenia. *Blood* 1979;54, Suppl 1:26–37.

Monografie (kniha): Wilson SJ. *Blood cultures*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1992:984.

Kapitola v knize: Leary ET. C-telopeptides. In: Eastell R, Bauermann M, Hoyle NR, Wiczorek L, eds: *Bone Markers. Biochemical and Clinical Perspectives*. London, Martin Dunitz, 2001:39–48

Článek ve sborníku: Winterpacht A. Gene defects in chondrodysplasias. In: Schonau E, ed: *Paediatric Osteology. New develop-*

*ments in diagnostics and therapy. Proceedings of the First international workshop on paediatric osteology, 5–7 October 1995, Cologne, Germany. Amsterdam, Elsevier Science, 1996:43–52.*

Články z počítačových sítí: Pro citace informací získaných online z Internetu nebo nejsou pravidla sjednocená. Pokud jsou údaje dostupné, uvedou se v pořadí – autor – název – pramen (vč. přístupové adresy (URL), resp emailové adresy autora) – datum vydání či zachycení, případně identifikační číslo, jde-li o příspěvek z diskuzní skupiny nebo je-li výslovně uvedeno. Některé prameny způsob citace doporučují, v takovém případě se řiďte tímto doporučením.

**Příspěvky zaslejte na adresu:**

Redakce časopisu *Osteologický bulletin*, TRIOS, s. r. o.

Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov

E-mail: redakce@trios.cz

Telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563



Společnost pro metabolické onemocnění skeletu  
Lékařská fakulta University Karlovy PLZEŇ  
Fakultní nemocnice PLZEŇ

pořádá

**dne 16. a 17. dubna 2004**

## **VI. celostátní konferenci Sekundární osteoporóza**

Tato celostátní akce se bude konat v přednáškovém sále Západočeské university v Plzni. Plánovaný začátek je v pátek 16. dubna v 10,00 hod, ukončení 17. dubna 2004 v 18,00 hod.

Na konferenci jsou pozváni lékaři, zabývající se diagnostikou a léčbou osteoporózy v celé České republice, z příbuzných oborů ortopedi, revmatologové, internisté, gynekologové, pediatři, onkologové a nefrologové.

Potvrzení jsou 3 zahraniční účastníci:

**Prof. Cliff Rosen, president ASBMR 2002–2003, USA,**  
**Prof. Bonny Specker, USA,**  
**Prof. Scharla, SRN.**

Předběžně přislíbil účast předseda rakouské osteologické společnosti

**Prof. Broel.**

Předpokládaný počet asi 250 až 500 účastníků.

**Tématické okruhy – Sekundární osteoporóza:**

- |  |   |
|--|---|
| 1. Postmenopauzální osteoporóza a dilemata kolem HRT                           | 7. Dětská                                 |
| 2. Glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (astmatici, revmatici, hemoblastózy) | 8. Mužská                                 |
| 3. Hematologická a onkologická osteoporóza                                     | 9. Terapie osteoporózy                    |
| 4. Renální   | 10. Diagnostické metody                   |
| 5. Endokrinní  | 11. Sudeckův algoneurodystrofický syndrom |
| 6. Nutriční a gastrointestinální   | 12. Genetika osteoporózy                  |

Za organizační výbor a výbor SMOS  
MUDr. Václav Vyskočil, PhD.

MUDr. Václav Vyskočil, PhD.  
Osteocentrum, fax 0042 0 377423191 kdykoliv

příloha (na líci tohoto listu): přihláška na konferenci  
V. konference: Sekundární osteoporóza  
Fakultní nemocnice Plzeň, Osteocentrum, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Ohledně organizačních věcí se obračejte na pořádající agenturu, zastoupenou p. Markovou:

Adresa: Iva Marková  
Lochotínská 47, 301 66 PLZEŇ, tel. 604 209 849  
**e-mail: iva.mk@tiscali.cz**