

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Séfredaktor:

### Užší rada:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha  
Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice  
MUDr. Jan Rosa, Praha  
MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### 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 Džurík, 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  
Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

### VYDAVATEL:



### Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.  
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov  
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563  
e-mail: redakce@trios.cz  
Redakce: Hana Gebauerová, Mgr. Hedvika Tvrďá  
Inzerce: Hana Gebauerová  
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 ČR  
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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způso-  
bem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně  
pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních data-  
bází).



## OBSAH

### ÚVODNÍK

#### Editorial

*O. Pozler*

87

### KAZUISTIKA

#### Neobvyklá porucha fosfokalciového metabolismu u dorostenky – kazuistika

*M. Adamcová, M. Bayer, S. Adámek*

88

#### Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky

*H. Ciferská, P. Horák, M. Tichý*

91

### PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

#### Nutrice a osteoporóza

*A. Kazda, P. Broulík*

95

#### Kostní postižení u cystické fibrózy

*E. Očenášková, H. Vaniček*

104

### OZNÁMENÍ

### INFORMACE

#### Ze světové literatury

112

113

Obrázek na titulní straně: Kompresivní zlomenina

**Wyeth®**

**MSD**

**MEDA**

**SERVIER**

**Roche**

# OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief:

### Advisory Board:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha  
 Doc. MUDr. Stěpán Kutílek, CSc., Pardubice  
 MUDr. Jan Rosa, Praha  
 MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### Editorial Board:

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  
 Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

### 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  
 Hana Gebauerová, Mgr. Hedvika Tvrdá  
 Advertising: Hana Gebauerová

### DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkankou 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

### EDITORIAL

<b>Editorial</b>	<b>87</b>
<i>O. Pozler</i>	

### CASE REPORT

<b>Unusual disorder of calcium and phosphorus metabolism in an adolescent girl – a case report</b>	<b>88</b>
<i>M. Adamcová, M. Bayer, S. Adámek</i>	
<b>Bone disease at late manifestation of gluten sensitive enteropathy – two case reports</b>	<b>91</b>
<i>H. Ciferská, P. Horák, M. Tichý</i>	

### REVIEW

<b>Nutrition and osteoporosis</b>	<b>95</b>
<i>A. Kazda, P. Broulík</i>	
<b>Bone disease in cystic fibrosis</b>	<b>104</b>
<i>E. Očenášková, H. Vaníček</i>	

### ANNOUNCEMENT

### INFORMATIONS

<b>News from around the world</b>	<b>113</b>
-----------------------------------	------------

**Cover page:** Compressive vertebral fracture

## Editorial

Celiakální sprue je celoživotní nesnášenlivost lepku, která se u geneticky vnímavých jedinců projevuje chronickým zánětem sliznice duodena a jejuna, atrofií klků, zvýšeným počtem intraepiteliálních lymfocytů (IEL), prodloužením krypt. K diagnostice CS je v současné době nezbytné: histologické vyšetření sliznice duodena nebo jejuna, vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze (IgA-tTGA) a/nebo protilátek proti endomyziu (IgA-EMA) izotypu IgA a sérového IgA. K diagnostice potenciální formy CS je navíc třeba znát počet IEL (gama/delta T lymfocyty) a alely HLA-DQ 2. Stanovení koncentrace sérového IgA je výhodné provést u každého pacienta s podezřením na CS, protože pacienti s deficitem IgA mají falešně negativní IgA-tTGA i IgA-EMA. V těchto případech je nutné upozornit laboratoř a vyšetřit protilátky v izotypu IgG. Zavedením IgA-tTGA a IgA-EMA do klinické praxe se významně zvýšila možnost cíleného screeningu CS. Pokud vyšetřujeme současně IgA-tTGA a IgA-EMA je senzitivita a specifita pro CS téměř 100 %. Nikdy v minulosti jsme neměli k dispozici tak silný diagnostický nástroj pro vyhledávání pacientů s CS a pro kontrolu dodržování bezlepkové diety.

V letech 2004–2005 pracovala při ministerstvu zdravotnictví Komise pro celiakální sprue (Komise) vedená prof. Fričem [1]. Důvodem k ustavení komise byla na odborných setkáních opakovaně konstatovaná pozdní diagnostika a léčba tohoto onemocnění a neuspokojivá kvalita života postižených jedinců. Komise vypracovala diagnostickou a terapeutickou směrnici a návrh pro cílený screening celiakální sprue, který podpořila řada odborných společností. Nový ministr zdravotnictví MUDr. D. Rath komisi koncem roku 2005 zrušil.

Proč je tedy diagnostika CS v ČR nedostatečná a opožděná? Nabízí se několik důvodů:

1. v diferenciální diagnostice na toto onemocnění nemyslíme,
2. při podezření na CS přetrvává vyšetřování protilátek proti lepku, přestože máme k dispozici podstatně více specifické IgA-tTGA a IgA-EMA,
3. přetrvává názor, že CS je vyléčitelné onemocnění,
4. nedostatečné povědomí o komplikacích neléčené CS a o chorobách asociovaných s CS.

Mezi cílové skupiny screeningu, které Komise vybrala, patří i metabolická osteopatie. Není jednoduché zjistit prevalenci metabolické osteopatie u pacientů s CS. Publikované práce na toto téma nelze porovnávat, protože nemají jednotnou metodiku pro diagnostiku osteopatie i CS. Je také rozdíl v prevalenci osteopatie, pokud vyhledáváme CS mezi pacienty s osteopatií, nebo naopak osteopatií u pacientů se známou diagnózou CS. V roce 2005 byla publikovaná metodicky dobře koncipovaná studie. D. S. Sanders a kol. prospektivně vyšetřili u 936 žen a 42 mužů (průměrný věk 53,2 let, rozmezí 21–69let) pomocí DXA hodnotu BMD a současně provedli screening celiakální sprue [2]. V séru vyšetřili kvantitativní imunoglobuliny, IgA-protilátky proti gliadinu, IgA-tTGA a IgA-EMA. U pacientů s IgA deficitem vyšetřili protilátky proti gliadinu ve třídě IgG. Každý účastník studie vyplnil dotazník s otázkami na celkový zdravotní stav, na gastrointestinálních symp-

tomy a na symptomy, které lze očekávat u aktivní CS (např. anémie). Osteoporóza byla zjištěna u 243 a osteopenie u 431 probandů. Normální hodnoty BMD mělo 304 probandů, tato skupina sloužila jako kontrolní. Screening na CS byl pozitivní u 13 žen, u všech byla provedena enterobiopsie a u 12 stanovena diagnóza CS (5 z nich mělo osteoporózu, 5 osteopenii a 2 normální BMD). Prevalence CS v celé kohortě 978 pacientů byla 1,2 %. Prevalence CS u pacientů s normální DXA byla 0,7 %, u pacientů s osteopenií nebo osteoporózou 1,4 % ( $p = 0,347$ ). Prevalence CS u žen s osteoporózou byla 2,1 %, s osteopenií 1,2 %. Rozdíl ve výskytu v porovnání s kontrolní skupinou nebyl statisticky významný.

Všech 12 pacientů s diagnostikovanou CS mělo gastrointestinální symptomy a/nebo anémii v anamnéze. Autoři konstatují, že screening CS u pacientů s osteoporózou nebo osteopenií je indikovaný, ale za efektivní považují současně pátrat po gastrointestinálních symptomech. V tomto čísle *Osteologického Bulletinu* jsou publikovány dvě kazuistiky pacientek s metabolickou osteopatií, z nichž první 57letá žena měla jasné klinické a laboratorní příznaky, které nutí v diferenciální diagnostice myslet na CS [3]. Také 64letá žena prezentovaná ve druhé kazuistice měla v anamnéze symptom (anémii), který D. S. Sanders považuje za podezřelý z CS. Lze tedy konstatovat, že obě ženy měly vedle symptomatologie metabolické osteopatie i symptomy podezřelé z CS. Mezi cílové skupiny pro screening patří i příbuzní nemocných s CS 1. a 2. stupně, na což by se nemělo zapomenout i u prezentovaných kazuistik.

Nepochybuje se o příznivém efektu bezlepkové diety na BMD. Zajímavé je pozorování Kemppainena a kol. [4]. Po dobu 5 let sledoval 28 pacientů (9 mužů a 10 žen) s nově diagnostikovanou CS s cílem zaznamenat, jak se změní BMD po zavedení bezlepkové diety. Dospěl k závěru, že vzestup BMD byl zaznamenán po prvním roce diety, v dalších 4 letech byl BMD nezměněn nebo mírně klesal.

Závěrem nezbyvá než konstatovat, že prezentace podobných kazuistik pacientů s CS (jako v tomto čísle *Osteologického Bulletinu*) i z dalších oborů medicíny (pediatrie, hematologie, endokrinologie, diabetologie apod.) přispěje ke zlepšení diagnostiky tohoto onemocnění.

### Literatura

1. <http://www.mzcr.cz/print.php?clanek=1437>
2. Sanders DS, Patel D, Khan FB et al. Case-Finding for Adult Celiac Disease in Patients with Reduced Bone Mineral Density. *Digestive Diseases and Sciences*, 2005;50:587–592.
3. Ciferská H, Horák P, Tichý M. Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky. *Osteologický Bulletin* 2006;11:91–94.
4. Kemppainen T, Kröger H, Janatuinen E et al. Bone Recovery After a Gluten-Free Diet: A 5-Year Follow-up Study. *Bone* 1999;25:355–360.

doc. MUDr. Oldřich Pozler, CSc.  
Dětská klinika LF a FN  
Hradec Králové

# Neobvyklá porucha fosfokalciového metabolismu u dorostenky – kazuistika

M. ADAMCOVÁ<sup>1</sup>, M. BAYER<sup>1</sup>, S. ADÁMEK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika dětského lékařství, VFN, 1. LF UK Praha

<sup>2</sup>III. chirurgická klinika, FN Motol, 1. LF UK Praha

## SOUHRN

Adamcová M., Bayer M., Adámek S.: **Neobvyklá porucha fosfokalciového metabolismu u dorostenky – kazuistika**

Autoři předkládají kazuistiku sedmnáctileté dívky s několikaměsíční anamnézou – atak obtíží s klinickým i laboratorním obrazem recidivující pankreatitidy. Pacientka byla opakovaně hospitalizována a léčena, dodržovala dietní opatření. Přesto i nadále trpěla svíravými bolestmi břicha. Po přijetí na naše pracoviště klinický nálezh včetně ekzematózních ložisek na kůži v širší diferenciální diagnóze nevyklučoval chronické zánětlivé onemocnění střevní ani celiakální syndrom. Opakovaně zjištěná hyperkalcémie a následný průkaz významně zvýšené koncentrace parathormonu vedl k dalším vyšetřením s nálezem adenomu pravého dolního příštítného tělíska. Endokrinologické vyšetření neprokázalo změny dalších žláz ve smyslu mnohočetné endokrinní hyperplázie. Situace byla posléze definitivně vyřešena chirurgicky. Kazuistiku předkládáme jako neobvyklý případ sporadické primární hyperparatyreózy u dorostenky, manifestující se klinickými projevy recidivující pankreatitidy.

**Klíčová slova:** hyperkalcémie, primární hyperparatyreóza, pankreatitida, adolescence

## SUMMARY

Adamcová M., Bayer M., Adámek S.: **Unusual disorder of calcium and phosphorus metabolism in an adolescent girl – a case report**

A case report of seventeen-years-old girl with clinical and laboratory manifestation of repeated attacks of pancreatitis is documented. She suffered from twinges of pain in spite of the fact that she was on treatment and she kept dietary regime carefully. Clinical finding after admission covered wide differential diagnosis including inflammatory bowel disease and celiac syndrome. Persistent hypercalcaemia and increased concentration of parathormone made us to perform parathyroid scintigraphy which revealed adenoma of right low parathyroid gland. The problem was completely solved by surgery. Repeated attacks of pancreatitis represent an unusual clinical manifestation of primary hyperparathyroidism in a young girl.

**Keywords:** hypercalcaemia, primary hyperparathyroidism, pancreatitis, adolescent age

*Osteologický bulletin 2006;11(4):88–90*

**Adresa:** Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Ke Karlovu 2, 128 00 Praha 2, tel.: +420 224 967 077, e-mail: mbayer@lf1.cuni.cz

Došlo do redakce: 4. 8. 2006

Přijato k tisku: 8. 11. 2006

## Popis případu

Sedmnáctiletá dívka byla doporučena k hospitalizaci na naši kliniku pro opakované bolesti břicha v epigastriu svíravého charakteru. Obtíže intermitentně trvaly několik měsíců a pacientka pro ně byla dvakrát hospitalizována v mimopražské nemocnici. Bolesti byly provázeny vzestupy aktivity pankreatického izoenzymu amylázy a zvýšenou koncentrací sérové lipázy. Stav si vyžádal i přechodnou parenterální výživu. Dívka byla vedena s diagnózou recidivující pankreatitidy a dodržovala příslušný dietní režim. Protože obtíže přetrvávaly a byl zaznamenán hmotnostní úbytek tři kilogramy během čtvrt roku, přijali jsme nemocnou na lůžko k dalšímu řešení.

Vyšetření při příjmu popisuje dívku s tělesnou výškou mezi 10.–25. percentilem vůči kalendářnímu věku, zcela eutrofickou (body mass index na 50. percentilu k věku), s normálním interním fyzikálním nálezem až na ložisko olupující se suché kůže na třetím prstu pravé ruky a mírnou kloubní hypermobilitu. Pacientka pochází z prvé fyziologické gravidity s normálním postnatálním průběhem, byla půl roku plně kojena, řádně očkována. Prodělala pouze varicellu a ve čtyřech letech věku jí byla provedena adenotomie. Jinak nestonala, není nikde dispenzarizována a nebere žádné léky. V rodinné anamnéze je zmínka o hypercholesterolemii a diabetu u babičky ze strany matky. Z otcovy strany je popisováno úmrtí na karcinom plic a nefropatie.

Naše laboratorní vyšetření dokumentovalo opakovaně zvýšené aktivity pankreatického izoenzymu amylázy s maximem 14,10  $\mu$ kat/l (norma 0,22–0,88) a sérové lipázy s maximem 21,86  $\mu$ kat/l (norma 0,0–1,0) (*graf 1*). Jaterní transaminázy zůstávaly v normálním rozmezí. Sonografické ani CT vyšetření neprokázalo patologii v oblasti pankreatu, žlučniku ani jater (prim. Frühauf; dr. Leiská). Opakovaný záchyt významně zvýšené plazmatické koncentrace celkového kalcia (2,99–3,19 mmol/l; hodnoty 2,92–3,05 mmol/l figurovaly již ve zprávě z předchozí hospitalizace) a nižší plazmatické koncentrace fosforu (0,66–0,99 mmol/l) nás vedly k podezření na poruchu funkce příštítných tělísek. Koncentrace intaktního parathormonu dosáhla 11,84 pmol/l při normálním rozmezí 1,6–6,9 pmol/l. Následná scintigrafie příštítných tělísek (podáno 650 MBq 99m Tc-MIBI) zobrazuje zvýšenou akumulaci radiofarmaka při bázi dolního pólu pravého laloku štítné žlázy s podezřením na zvětšené pravé dolní příštítné tělísko (dr. Křížová). Širší endokrinologické vyšetření, zaměřené na hormony štítné žlázy, kalcitonin a prolaktin neprokazuje žádnou patologii, která by svědčila pro mnohočetnou endokrinní neoplázií I. typu (MEN I). Kožní nálezh byl konziliářem klasifikován jako atopický ekzém.

S nálezem jsme se obrátili na pracovníky III. chirurgické kliniky FN Motol, kam byla posléze dívka předána k operačnímu řešení. Operatér extirpoval útvar velikosti 15 x 9 x 8 mm, jehož histologické vyšetření potvrdilo diagnózu adenomu z hlavních buněk.

Po výkonu dochází promptně k úpravě kalcémie (graf 2), fosfatémie, zcela k normě klesá též aktivita pankreatického izoenzymu amylázy (graf 3) a koncentrace sérové lipázy (graf 4). Opakované vyšetření koncentrace parathormonu již nevybočuje z běžného rozmezí.

Dívka se velmi rychle zotavuje, nepotřebuje žádné dietní opatření a cítí se dobře.

Diagnózu uzavíráme jako:

Primární hyperparatyreóza – adenom příštítného tělíska.

Recidivující pankreatitida indukovaná hyperkalcémií.

Vedlejším nálezem je opakovaně vyšší koncentrace chloridů v potu (35–38 mmol/l), na jejímž podkladě jsme indikovali molekulárně genetické vyšetření mutací CFTR genu, jež u naší nemocné prokázalo stav heterozygotní mutace F-delta 508. Na doporučení Centra CF FN Motol bude genetické vyšetření rozšířeno na členy rodiny a také budoucího partnera dívky k zajištění primární prevence cystické fibrózy u jejích dětí.

## Diskuze

Nejčastější afekcí slinivky břišní u dětí je akutní pankreatitida. Hlavní klinickou manifestací bývají bolesti břicha. Časté rekurence nejsou výjimkou – více než 40 % postižených dětí mívá obtíže opakovaně [1, 2]. Pak je nutné pomýšlet i na genetickou hereditární pankreatitidu. Ta byla u naší nemocné molekulárně genetickým vyšetřením vyloučena.

Další možnou základní chorobou mohou být chronická zánětlivá onemocnění střev, která pro postiženého znamenají zvýšené riziko choroby pankreatu jako takové. Častá je při nich přítomnost chronické pankreatitidy se subklinickým průběhem. U dětí s chro-

nickým zánětlivým onemocněním střev se nachází pankreatitida v 9,6–14,5 % případů [3, 4, 5, 6]. Klinické ani laboratorní vyšetření, včetně ASCA protilátek, v našem případě žádné podezření na chronický střevní zánět neprokázalo.

V neposlední řadě je třeba pomýšlet také na celiakii, která je zejména ve své silentní formě v populaci velmi častá a může se netypicky manifestovat také pankreatitidou [7, 8, 9]. Naše dívka měla normální plazmatické koncentrace celkového IgA a současně velmi nízké protilátky proti tkáňové transglutamináze v téže třídě (0,9 IU/l; normální rozmezí 0,0–12,0 IU/l). Tím lze v dorostovém věku celiakii prakticky vyloučit.

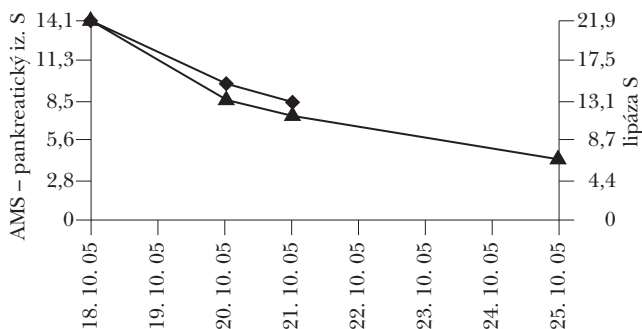
Primární hyperparatyreóza u dětí není častá. Proto bývá její diagnóza obvykle pozdní přes výrazné klinické příznaky, jež s sebou choroba přináší. Na Mayo Clinic v Rochesteru zachytili v letech 1970 až 2000 celkem 52 takto nemocných mladších devatenácti let. Převládaly dívky v poměru 3 : 2. V 65 % šlo o solitární adenom příštítných tělísek, ve 27 % o jejich hyperplázii. Více než polovinu dětí s hyperplázií představovali jedinci s MEN I. Chirurgická léčba resekcí tkáně příštítných tělísek je metodou volby [10].

Objevuje-li se primární hyperparatyreóza u dětí poměrně vzácně, pak její manifestace ve formě pankreatitidy je velmi raritní. Ve velké skupině německých pacientů s primární hyperparatyreózou (n = 234; věkové rozpětí 2–83 let) byla pankreatitida zastižena jen u 13 osob (5,6 %), a to převážně u dospělých [11]. Také v našem písemnictví již byl význam screeningu primární hyperparatyreózy u nemocných s pankreatitidou zmiňován [12]. Pokud bychom se však omezili na pátrání v oblasti pediatrie, pak v souboru 33 dětí s primární hyperparatyreózou, léčených v letech 1976–1998, byly její projevy formou pankreatitidy popsány pouze jednou [13].

Závěrem bychom chtěli konstatovat, že opakované bolesti břicha bývají u dětí školního věku a dospívajících velmi častou příčinou

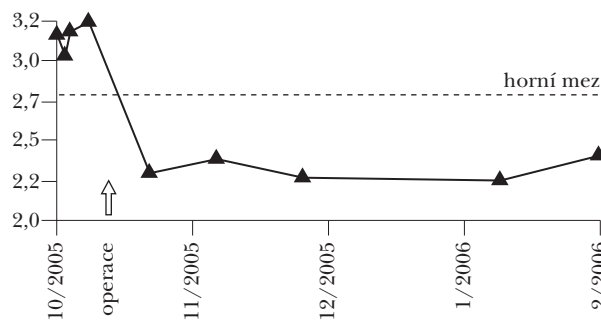
Graf 1

Koncentrace pankreatického izoenzymu amylázy ▲  
(norma 0,22–0,88 ukat/l) a sérové lipázy ◆  
(norma 0,0–1,0 ukat/l) po přijetí



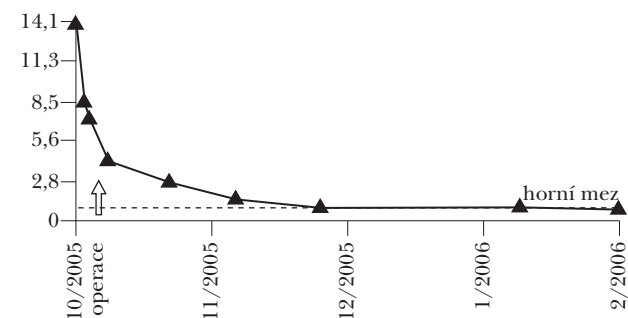
Graf 2

Změny koncentrace plazmatického kalcia během hospitalizace a po operaci. Normální rozmezí 2,0–2,75 mmol/l



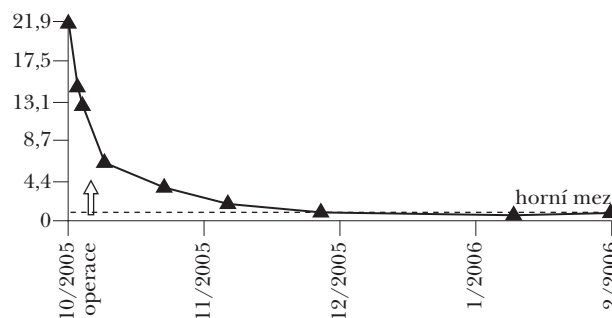
Graf 3

Změny koncentrace pankreatického izoenzymu amylázy po operaci. Normální rozmezí 0,22–0,88 μkat/l



Graf 4

Změny koncentrace sérové lipázy po operaci. Normální rozmezí 0,0–1,0 μkat/l



návštěvy lékaře, pobytu na lůžku i řady vyšetření. Jejich etiologie je velmi rozmanitá. Při nálezů svědčícím pro izolovanou iritaci pankreatu u dítěte s negativní osobní i rodinnou anamnézou je třeba v diferenciální diagnostice myslet také na možný postih příštích tělísek.

### Literatura

1. Cosentini A, Stranieri G, Capillo S, et al. Acute pancreatitis in the paediatric age group: a personal experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:33–40.
2. Stringer MD. Pancreatitis and pancreatic trauma. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14:239–246.
3. Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000;27:171–179.
4. Huang C, Lichtenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:535–559.
5. Le Large-Guiheneuf C, Hugot JP, Faure C, et al. Pancreatic involvement in inflammatory bowel diseases in children. *Arch Pediatr* 2002;9:469–477.
6. Stawarski A, Iwanczak F. Incidence of acute pancreatitis in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkuriusz Lek* 2004;17:33–36.
7. Carroccio A, Iovanna JL, Iacono G, et al. Pancreatitis-associated protein in patients with celiac disease: serum levels and immunocytochemical localization in small intestine. *Digestion* 1997;58:98–103.
8. Thomson A. Celiac disease as a cause of pancreatitis. *Gastroenterology* 2005; 129:1137.
9. Hillman L. Coeliac disease and pancreatitis. *Intern Med J* 2005;35:374–375
10. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974–980.
11. Koppelberg T, Bartsch D, Printz H, et al. Pancreatitis in primary hyperparathyroidism (pHPT) is a complication of advanced pHPT. *Dtsch Med Wochenschr* 1994;119:719–724.
12. Broulik PD, Haas T, Adámek S. Further experience with peptic ulcer disease and pancreatitis as a diagnostic clue to primary hyperparathyroidism. *Sborník lékařský* 2003;104:247–254.
13. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg* 1999 Jun; 134:651–655.

# Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky

H. Ciferská<sup>1</sup>, P. Horák<sup>1.</sup>, M. Tichý<sup>2</sup>

<sup>1</sup>III. Interní klinika FN a UP Olomouc

<sup>2</sup>Ústav Patologie UP Olomouc

## SOUHRN

Ciferská H., Horák P., Tichý M.: **Kostní choroba u glutenové enteropatie manifestované v pozdním věku – 2 kazuistiky**

Glutenová enteropatie, neboli celiakální sprue (CS) je zánětlivé postižení tenkého střeva, především jejunu, které je vyvoláno intolerancí gliadinové frakce glutenu u geneticky predisponovaných jedinců. Vzácněji se setkáváme s prvními projevy CS v dospělosti, zde je pak dvakrát častější u žen. Pozdní manifestace bývá často přehlédnuta vzhledem k neúplně vyjádřenému klinickému obrazu, či záměně manifestací CS za jiné onemocnění. Ve své typické formě se CS v dětském věku manifestuje průjmy, steatoreou a malabsorbčním syndromem. V histologickém obraze je charakteristická přítomnost různého stupně atrofie klků tenkého střeva, zvláště pak jejunu, sérologicky pak přítomnost anti-gliadinových, anti-endomyziálních protilátek a protilátek proti tkáňové transglutamináze. Mezi kostní projevy CS patří osteopenie, osteoporóza, osteomalácie či sekundární hyperparathyreóza, které mohou být často prvním zachyceným příznakem CS v dospělosti. Dvě zpracované kazuistiky demonstrují stav, kdy primární manifestací CS bylo postižení skeletu, poukazují na skutečnost, že CS jednoznačně patří do diferenciálně diagnostických úvah při podezření na metabolické kostní onemocnění.

**Klíčová slova:** celiakální sprue, glutenová enteropatie, osteopenie, osteoporóza

## SUMMARY

Ciferská H., Horák P., Tichý M.: **Bone disease at late manifestation of gluten sensitive enteropathy – two case reports**

Gluten sensitive enteropathy also known as coeliac sprue (CS) is an inflammatory disease of the small intestine, mainly jejunum, caused by intolerance of gliadin, a gluten protein, in genetically predisposed individuals. The first manifestation of CS is rare in the adults, more affected are women. The late onset manifestation is often overlooked due to incomplete clinical manifestations or misinterpretation to a different disease. Typical form of CS is manifested in childhood by severe diarrhea, steatorrhea and malabsorption symptoms. There are present various stages of atrophy of small intestine architecture present and serological presences of specific antibodies as are against tissue transglutaminase, anti-gliadin antibodies and anti-endomyxial antibodies. Osteomalacia and secondary hyperparathyroidism, osteopenia, osteoporosis can be first symptoms of late onset CS. Two case reports show the affection of bone as the first manifestation of CS in adulthood and point out the importance of CS as the one of the cause of metabolic bone diseases.

**Keywords:** coeliac sprue, gluten enteropathy, osteopenia, osteoporosis

*Osteologický bulletin 2006;11(4):91–94*

**Adresa:** MUDr. Hana Ciferská, III. interní klinika FN a UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc, tel.: 588 443 384, e-mail: hana.ciferska@volny.cz

Došlo do redakce: 29. 8. 2006

Přijato k tisku: 20. 11. 2006

### Kazuistika č. 1, Žena 57 let

57letá žena byla odeslána revmatologickou poradnou k hospitalizaci pro přetrvávající bolesti dolních končetin, osteopenii, přetrvávající zvýšenou hladinu parathormonu a elevaci alkalické fosfatasy. Již po několik měsíců měla průjmy (4–7x denně) bez příměsí krve a bez zjevné dietní souvislosti, které byly doprovázeny váhovým úbytkem 10 kg (váha 61 kg, výška 170 cm, BMI 21), prohloubením sideropenické anémie a s rozvojem symetrických otoků dolních končetin prakticky až po třísla. Vztah k potravinovým faktorům nepozorovala.

Při fyzikálním vyšetření astenické nemocné s koléřavou antalgickou chůzí dominovaly otoky dolních končetin hypoalbuminického charakteru dosahující až po třísla. Již v minulosti byla popisována na horních končetinách přítomnost paličkovitých prstů. Kolorit kůže nemocné byl bledý, bez známek cyanózy či ikteru.

### Vyšetřovací metody

Laboratorní vyšetření prokázalo sideropenickou anémii (Ery 3,85\* 10<sup>12</sup>/l; Hgb 115 g/l; Htk 0,35; MCV 90,1 f/l) s korespondující nízkou hladinou sérového železa (Fe 7,8 μmol/l), ferritinu (4,5 ng/ml) a s vazebnou kapacitou železa na horní hranici normy (76 ng/ml). Byly zjištěny zvýšené hladiny alkalické fosfatázy s elevací její

kostní frakce (ALP 3,06 μkat/l – isoenzymy: střevní 0,0; kostní 2,05, jaterní 0,6), v séru byla rovněž zvýšená hladina parathormonu (PTH 204 ng/l). Naopak nízké sérové hladiny byly přítomny u vápníku (Ca 2,09 mmol/l), albuminu 30 g/l, vitamínu B12 a celkové bílkoviny v séru (53,7 g/l). Koagulační parametry vykazovaly snížení protrombinového času (Quick 31 %, INR 2,5). Fyziologické hodnoty byly zjištěny v případě sérových hladin Na, K, Cl, P, ALT, AST, GMT, LDH, bilirubinu, urey, kreatininu, CRP a u sedimentace erytrocytů. Vybrané onkomarkery a imunologické testy (ANA, revmatoidní faktor, hladiny imunoglobulinů a složek komplemenu C3, C4) vykazovaly normální hodnoty. Kostní denzitometrie popsala demineralizaci skeletu s hodnotou BMD u L páteře 0,910 g/cm<sup>2</sup> a T skóre –2,4 SD, BMD u krčku femuru 0,819 g/cm<sup>2</sup> a T skóre –0,8 SD, u předloktí T skóre –5,3 SD.

Rentgenové vyšetření srdce a plic bylo bez přítomnosti patologických nálezů, avšak na snímcích krční, hrudní a bederní páteře byla popisována celkově porotická struktura zobrazeného skeletu bez přítomnosti kompresních zlomenin. V rámci pátrání po příčině osteopatie byla provedena trepanobiopsie z lopaty kosti kyčelní a doplněna kostní histomorfometrií s nálezem svědčícím pro osteomaláciu (atrofické trámečky kostní spongiózy kryté objemnou vrstvou demineralizované kostní tkáně, osteoidu).

V průběhu hospitalizace došlo u nemocné k subileosnímu stavu s výrazným meteorismem, který spontánně odezněl. Abdominální sonografií nebyly prokázány patologické změny na játrech, žlučových cestách, slezině, pankreatu a ledvinách. Prostý snímek břicha popisoval přítomnost ojedinělých hladinek v hypogastriu. Chirurgické konzílium nepotvrdilo náhlou příhodu břicha. Sonografické a spirální CT vyšetření zaměřené na příštítná tělíska neprokázalo přítomnost adenomu. V laboratorním nálezu byla zjištěna pozitivita anti-endomysialních protilátek (EMA), protilátek proti tkáňové transglutaminase (hladina atTG 181 IU/ml) a anti-gliadinových protilátek v obou třídách IgA a IgG (AGA-A, AGA-G). Následně gastrokopické vyšetření popsal anemickou žaludeční sliznici a ploché řasy duodena s podezřením na chronickou gastritidu či možnou glutenovou enteropatii. Histologické vyšetření sliznice tenkého střeva kapslí prokázalo nález typický pro celiakii: totální atrofii resorpčního epitelu tenkého střeva s hyperplazií krypt a zvýšenou lymfoplasmocytární celulizací v tela propria s disperzní příměsí eosinofilních leukocytů.

### Kazuistika č. 2, žena 64 let

Šedesátitřítiletá žena byla přijata pro těžké, úporné a progredující bolesti bederní páteře a dlouhých kostí trvající asi 6 měsíců doprovázené anemizací a s výraznou elevací alkalické fosfatázy. Praktický lékař vyslovil podezření na metastázující nádorové onemocnění neznámé lokalizace. Bolesti skeletu se objevily poměrně náhle bez vyvolávajícího momentu a postupně se zhoršovaly v námaze i v klidu. Úleva nastala po běžných analgetících. Nemocná rovněž udávala neurčitě zažívací potíže charakteru plynatosti a bolesti po jídle, průjem či zácpu však neměla. V rodinné anamnéze nebyla vysledovatelná potravinová intolerance. Dosud byla bez trvalé medikace a při bolestech kostí začala užívat nesteroidní anti-revmatika. Ve 44 letech nastoupila menopauza. Při objektivním vyšetření u této astenické nemocné (hmotnost 54 kg, výška 158 cm, BMI 21) byla přítomná pokleповá bolestivost v celé délce páteře a palpačně výrazně bolestivý hrudní koš zejména v oblasti žeberních chrupavek. Chůze nemocné byla kolébavá a výrazně antalgická „kachňo“ charakteru.

### Vyšetřovací metody

V laboratorním nálezu byl zjištěna nižší hladina hemoglobinu (Hgb 111 g/l), železa (Fe 6,4 μmol/l), ferritinu 3,2 ng/l, B12 177 ng/l, folátu 1,7 μg/l, kalcia (Ca 2,18 mmol/l), vit. D 33,6 ng/l a hypalbuminémie 39 g/l. Zvýšené byly hladiny alkalické fosfatázy (ALP celková 14,13 μkat/l výrazně zvýšená kostní frakce 13,43 μkat/l) a elevována hladina parathormonu (PTH 741,1 ng/l). Normální či negativní laboratorní nálezy byly zaznamenány v případě sérových hladin urey, kreatinu, kyseliny močové, K, Na, Cl, Ca, ALT, GMT, bilirubinu, AST, celkové bílkoviny, CRP, vazebné kapacity železa, Bence Jonesovy bílkoviny, vybraných onkomarkerů, protrombinového času a aPTT.

Při rentgenovém vyšetření hrudníku byl srdeční stín hraniční velikostí a byly popsány drobné infrakce v žebrech. Na snímcích lbi, krční, hrudní, bederní a sakrální páteře, pánve a femurů byla nalezena výrazná difúzní osteoporóza zobrazeného skeletu. Zvláště pát

teř vykazovala změny odpovídající významné až extrémní osteoporóze. Kostní denzitometrie potvrdila těžkou osteoporózu skeletu s hodnotami BMD 0,401 g/cm<sup>2</sup> u bederní páteře s T skóre -6,7, BMD u krčku femuru 0,315 g/cm<sup>2</sup> T skóre -4,3 a předloktí T skóre -7,2. Scintigrafické vyšetření prokázalo drobné sériově uložené léze v žebrech axiálního skeletu, charakteristické spíše pro osteomalácií než pro metastatický kostní rozsev. Gastrokopické vyšetření prokázalo axiální hiátovou hernii a refluxní nemoc jícnu I. stupně. Koloskopické, gynekologické vyšetření a sonografie a CT příštítných tělísek nevykazovalo patologický nález. Histomorfometrie z trepanobiopsického vyšetření kosti získané z lopaty kosti kyčelní prokázalo osteomalácií (trámček kostní spongiózy s širokou vrstvou osteoidu a intratrabekulární demineralizací). U nemocné byla rovněž prokázána pozitivita anti-endomysialních protilátek (EMA), protilátek proti tkáňové transglutaminaci (atTG 290 IU/ml) a anti-gliadinových protilátek v třídě Ig A, protilátky třídy IgG byly negativní.

Při enterobiopsickém vyšetření jejunu kapslí nebyl získán dostatečně reprezentativní vzorek umožňující histologické vyšetření.

### Závěry, léčba a její výsledky

U obou žen mohla být na základě laboratorních a klinických nálezů stanovena diagnóza celiakie spojené s aktivní osteomalácií s vysokým kostním obratem. V prvním případě byla diagnóza stanovena histologickým průkazem typických střevních změn, v druhém případě při absenci histologického nálezu pak diferenciálně diagnostickou rozvahou. Pacientky vykazovaly známky celiakie s plně rozvinutým malabsorbčním syndromem, se sideropenickou anémií, hypovitaminózou K a B12, a hypokalcemií. Těžká hypalbuminémie byla přítomna v prvním případě, v druhém bylo zaznamenáno pouze mírné snížení hladiny albuminu. U obou žen byly přítomny urputné bolesti skeletu, které vedly při pátrání po jejich etiologii k diagnóze osteomalácie a následně celiakie.

Obě nemocné byly poučeny o dietních opatřeních spočívajících v přísné bezlepkové dietě, kterou důsledně dodržovaly. Byla podána parenterální substituce vitamínu B12 (B12 1 000 ug 1x týdně po dobu měsíce, pak 1x týdně 300 ug další měsíc) a vitamínu D zprvu parenterálně, pak orální cestou (calcitriol 0,5 ug 1 x 1), vitamín K (fytomenadion gtt. 15 kapek denně) a terapie byla obohacena o preparáty železa a vápníku.

Nasazená bezlepková dieta a suplementační terapie vedly v horizontu deseti týdnů k ústupu klinické symptomatologie a úpravě laboratorních hodnot u obou nemocných. Tato dvě kazuistická sdělení upozorňují na celiakii jako často podceňovanou příčinu prudkého rozvoje osteomalácie v dospělém věku. Jedná se o onemocnění, kde relativně jednoduchý léčebný zásah vede ve většině případů k dobré terapeutické odpovědi a výraznému zlepšení kvality života nemocných.

### Diskuse

Metabolická osteopatie u dospělých nemocných bývá jedním z možných projevů celiakální sprue (CS) zvané také glutenová enteropatie. CS je celosvětově se vyskytující se onemocnění. Jedná se o celoživotní nesnášenlivost prolaminu obsaženého v obilovi-

Tabulka 1  
Celiakální sprue (CS) – „ledovec celiakie“ dle Makí a Collina 1997 [4]

Aktivní CS	vyjádřeny klinické příznaky malnutrice, malabsorbce, laboratorní známky, enterobiopsie pozitivní
Silentní CS	chybí klinické příznaky, pozitivní enterobiopsie a laboratoř
Latentní CS	může být biopsicky normální nález, ale v minulosti měli nemocní prokazatelně totální nebo subtotální atrofii sliznice s úpravou na dietě, většinou mají klinické symptomy
Potencionální CS	neměli ani nemají pozitivní biopsický nález, ale imunologické abnormality stejné jako u aktivní CS (především příbuzní I. stupně)



nách (gliadin – frakce lepku v pšenici, sekalin v žitě, hordein v ječmeni atd.) [1]. Prevalence tohoto onemocnění kolísá v Evropě od nejvyššího výskytu v Irsku (1 : 300) po incidence kolísající mezi 0,005–0,2 % v ostatních zemích Evropy. Prevalence CS v České republice se pohybuje okolo 1 : 250 [2]. Tato čísla jsou však zkrácená, neboť mnoho silentních forem celiakie uniká diagnostice (*tabulka 1*) [3,4]. CS je charakterizovaná typickými změnami sliznice proximálního úseku tenkého střeva spojenými s malabsorbčními projevy. Slizniční postižení kolísá od nevýrazné lymfocytární infiltrace až po totální atrofii resorpčního epitelu s rozsáhlou lymfocytární infiltrací. Pro zhodnocení míry postižení střevní sliznice se používají Marshova histologická kritéria hodnotící míru lymfocytární infiltrace, glandulární krypty a klky tenkého střeva (škála od 0–4) [3,5,6].

CS se ve své typické formě vyskytuje v raném dětském věku obvykle mezi 6–18 měsícem života, avšak jeho první klinická manifestace není striktně vázána na dětský věk. CS se ve svých mírnějších, ne plně manifestovaných formách může objevit v kterémkoliv věku. Ve své klasické formě se projevuje frekventními průjmy se známkami steatorey, váhovým úbytkem spojeným s celkovou slabostí a rozvojem anémie (*tabulka 2*). Ojedinele při fyzikálním vyšetření nemocného můžeme zachytit pokleповé zkrácení způsobené stázou střevního obsahu v dilatovaných kličkách tenkého střeva [3,7]. Dobře známou kožní manifestací CS je dermatitis herpetiformis Dühring [8]. CS i přes tyto dobře definované příznaky uniká včasnému odhalení a terapii. Důvody pro zpoždění diagnostiky jsou různé, v první řadě jsou to ne plně vyjádřené příznaky u jednotlivých nemocných, zvláště pak v pozdějším věku, kdy jsou maskovány projevy jiných onemocnění [4]. Jediným zjevným projevem CS může být v mnohých případech plíživě se rozvíjející malabsorbční příznaky v závislosti na rozsahu a intenzitě střevního postižení. Spouštěcím mechanismem v dospělosti bývá často prodělané střevní infekční onemocnění, stresová situace, gravidita či jiná výrazná zátěž organismu. Zvýšená tělesná teplota a bolesti břicha do obrazu CS nepatří, mohou být však prvním varovným projevem střevního lymfomu, jehož incidence je vyšší u nemocných s CS. V literatuře byla popsána asociace CS s autoimunitními endokrinopatiemi, atopickým ekzémem, Downovou chorobou, revmatickými onemocněními či nespecifickými střevními záněty [3,9,10].

U CS byl prokázán rodinný výskyt, rovněž zhruba 10 % příbuzných 1. stupně má toto onemocnění, ať už typickou CS či pouze laboratorní abnormality typické pro toto onemocnění [3,9]. Předpokládá se genetická predispozice ke vzniku onemocnění. U 90 % nemocných s CS se vyskytuje haplotyp HLA-DQ2, jeho výskyt u zdravé populace je ve 20–30 %. Další méně významné haplotypy jsou HLA-B8 a DR3 [4,9]. I přes patrný genetický vliv a protilátkovou aktivitu není přesná patogenese onemocnění dosud plně objasněna. Samotný gliadin je složitá směs různorodě biologicky aktivních polypeptidů, jeho hlavní frakce jsou čtyři:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\omega$ . Předpokládá se, že jednotlivé frakce gliadinu, zvláště pak  $\alpha$ , působí u geneticky predisponovaných jedinců jako antigenní podnět s vyvoláním imunitní odpovědi spjaté s tvorbou nespecifických antigliadinových protilátek [9]. V lamíně propria dochází k aktivaci T-lymfocytů, převážně CD8 T-lymfocytů.

U floridní CS dochází k expresi HLA II. třídy na povrchu enterocytů, které se tak stávají antigen prezentujícími buňkami. Produkce cytokinů (TNF, IL-2 atd.) gliadin senzitivními klony T-lymfocytů vyvolává zánětlivou reakci, která vede k hypertrofii krypt a snížení klků, postupně až k jejich konečné atrofii [1,3].

Diagnostika CS se opírá jednak o klinické projevy onemocnění, tak o laboratorní nález doplněný enterobiosii [11]. Nejlevnější a nejdostupnější screeningovou metodou je stanovení protilátek proti tkáňové transglutaminase (atTG), vhodné je pro větší specifitu doplnit i další sérologické markery CS, jako jsou protilátky proti gliadinu [AGA-IgG, AGA-IgA a protilátky proti endomysiu

(EMA)]. Žádný z uvedených testů není zcela senzitivní. Pozitivní nález protilátek při patřičné klinické symptomatologii představuje indikaci k provedení enterobiopsie tenkého střeva kapslí, případně bioptický odběr z distální části duodena při gastrokopickém vyšetření. Je vhodné biopsii opakovat s odstupem času pro monitoraci změn na sliznici, které se mohou objevovat často [4,11,12,10]. Stanovení protilátek v žádném případě nenahrazuje enterobiopsii jako základní diagnostickou metodu. Hladina protilátek v séru je variabilní, výrazně klesá v remisi při bezlepkové dietě, proto se jejich stanovení dá použít k dlouhodobému sledování nemocného a jeho dodržování bezlepkové diety. Negativní AGA u pozitivního bioptického nálezu připouští možnost CS rezistentní na bezlepkovou dietu a vedou k podezření na jiné střevní onemocnění. Nejobávanejší pozdní komplikací CS je střevní lymfom. Relativní riziko vzniku maligního onemocnění trávicího traktu u nemocných proti zdravé populaci je odhadováno 2–3x vyšší u nádoru ústní dutiny a jícnu, dále pak 30–40x vyšší u střevního T-lymfomu. Z tohoto důvodu je třeba pohlížet na CS jako na prekarcerózu [3,13].

Právě metabolická osteopatie představuje u postmenopauzálních žen závažný problém a někdy bývá jedinou klinickou manifestací CS u nemocných [14]. Mechanismus ztráty kostní hmoty u nemocných s CS je multifaktoriální proces složený z komplexní povahy poruchy vstřebávání vápníku, vitamínu D, aminokyselin a stopových prvků z střevní sliznice za spoluúčasti hormonálních vlivů a snížené fyzické aktivity. Nemocní vykazují široké spektrum nálezů od lehkých forem osteopenie až po těžké formy osteomalácie, která se může dále zhoršovat při absorpčním deficitu

Tabulka 2  
Orgánové projevy celiakální spruce

Trávicí trakt	- frekventní průjmy, steatorea - váhový úbytek - rekurentní bolesti břicha - zácpa, nadýmání - různý rozsah, kvalitativního kvantitativního postižení sliznice tenkého střeva – různá tíže malabsorbece a malabsimilace - zvýšené AST, ALT,ALP
Hematopoéza	- anémie - krvácivé projevy
Muskuloskeletární systém	- slabost, atrofie - osteopenie, osteomalácie, osteoporóza - artralgie - růstové poruchy u dětí
endokrinní systém	- sekundární hyperparathyreóza - opožděná menarché, časná menopauza, amenorea - poruchy potence - neplodnost
nervový systém	- periferní neuropatie - křečové stavy, EEG změny - cerebrální kalcifikace - deprese, celková psychická rozlada
Kožní projevy	- dermatitis herpetiformis Dühring

vápníku vznikem sekundární hyperparatyreózy, jak tomu bylo v referovaných kazuistikách. Osteopatie u CS je charakterizována snížením kostní denzity s různým stupněm demineralizace kosti v závislosti na míře kostního postižení. Biopsie kosti v tomto případě představuje jednu z možných diagnostických metod pro průkaz typu kostního postižení. Osteoporóza je charakterizována normálními hladinami sérového vápníku, fosforu, alkalické fosfatázy, metabolitu vitamínu D a parathormonu, zatímco u osteomalácie jsou obvyklé vysoké hodnoty ALP a nízké hladiny vápníku, které mohou být doprovázeny elevací hladin parathormonu. Bolesti skeletu a fraktury kosti tvoří jedny z nejzávažnějších komplikací u nemocného. Frekventní zlomeniny jsou často prvním příznakem, se kterým se nemocný obrací na lékaře [15]. Právě postižení skeletu u nemocných s glutenovou enteropatií představuje symptom, se kterým se může setkat ve své praxi praktický lékař, ortoped, revmatolog či osteolog. Tato diagnostická jednotka plným právem patří do diferenciální diagnostiky osteopenie či prudkého, jinak nevysvětlitelného zhoršení osteoporózy. Komplikace glutenové enteropatie představují soubor nálezů, které nejen zatěžují nemocného, ale mohou rovněž ohrozit jeho život, zejména v případě pozdě rozpoznané nemoci s těžkým metabolickým rozvratem u disponovaných nemocných (riziko arytmií při hypokalcemii, hypokalemii atd.) [3,4]. Včasným rozpoznáním a terapeutickým zásahem v podobě trvalé celoživotní bezlepkové diety lze výrazně zlepšit prognózu nemocných, je třeba na toto onemocnění aktivně pomyslet a nemocné vyhledávat.

#### Literatura:

- Mihál V et al: Vybrané kapitoly z pediatrie, VUP Olomouc 2000:75–83.
- Frič P. Celiakální sprue – aktuální přehled. *Vnitř Lék.* 2003;49:465–73.
- Mařatka Z. *Gastroenterologie, Karolinum* 1999;207–212.
- Maki M, Colin P: Coeliac disease, *Lancet* 1997;349:1755–1759.
- Alaedini A, Green PHR: Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a complex autoimmune disorder, *Ann Intern Med* 2005;42:289–298.
- Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M et al.: Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy, *Am J Gastroenterol* 2005;100:177–85.
- Dvořák M. Glutenová enteropatie – výskyt, diagnostika *Čas Lek Česk.* 2005;144 Suppl 1:48–51.
- Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:13–20.
- Kumar P, Clark M. *Clinical Medicine, 4th Ed.,* Harcourt Brace and Company limited 1998;254–256.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:1–19.
- Ciclitira Paul J. AGA Technical review on Celiac sprue, *Gastroenterology* 2001;120:526–40.
- Tommasini A, Not T, Kiren V, Baldas V et al.: Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay *Arch Dis Child* 2004;89:512–515.
- Meijer JW, Mulder CJ, Goerres MG, Boot H, Schweizer JJ. Coeliac disease and (extra)intestinal T-cell lymphomas: definition, diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;78–84.
- Sategna-Guidetti C, Grosso S B, Grosso S et al.: The effect of 1-year withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients, *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:35–43.
- Thomason K, West J, Logan R F A et al: Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey *Gut* 2003;52:518–522.

# Nutrice a osteoporóza

A. Kazda<sup>1,2</sup>, P. Broulík<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra klinické biochemie IPVZ Praha

<sup>2</sup>ÚKBLD 1. LF a VFN Praha, <sup>3</sup>III.interní klinika 1. LF a VFN Praha

## SOUHRN

Kazda A., Broulík P.: **Nutrice a osteoporóza**

Cílem práce je podat přehled současných poznatků o vztazích mezi výživou a osteoporózou. Za 75–80 % stavu kostní hmoty odpovídají genetické faktory. Z dalších vlivů se uplatňují tělesná aktivita, hormony, celkový zdravotní stav a výživa. Výživa, jako modulovatelný faktor, má zvláštní postavení v prevenci i terapii osteoporózy. Požadavkům na adekvátní výživu během celého života je ve vztahu k osteoporóze věnována stále větší pozornost. Tato problematika není ještě komplexně vyřešena. Dosud publikované práce se zabývají sledováním vlivu jen jedné nebo nanejvýše několika složek výživy na dynamiku vývoje osteoporózy. V přehledné práci jsou postupně předloženy současné názory na následující problematiku. Antropometrické hodnoty: existuje lineární vztah mezi tělesnou hmotností a kostní densitou. Je uvedena doporučená hodnota body mass indexu. Stav výživy: u starších osob ohrožených osteoporózou je častá proteino-energetická malnutrice. Ta zesiluje na věku závislou ztrátu kosti. Na vhodnou výživu a životní styl jsou zaměřeny speciální edukační programy. Stav výživy a fraktury krčku kyčelního kloubu: nemocní s těmito frakturami mají nižší spontánní příjem jídla. Suplementací výživy je tento defekt odstraňován, ale jsou nutné další klinické pokusy k průkazu příznivého efektu suplementace z různých hledisek. Inzulinu podobný růstový faktor: je významný pro růst a stav skeletu od fetálního období do vyššího věku. Je zjištěn vztah mezi tímto faktorem, příjmem bílkovin a poklesem kostní hmoty. Vhodný denní příjem bílkovin u starších osob má být 1 g/kg, v zátěžových stavech více. Práce dále uvádí doporučené dávky kalcia, fosfátů a vitamínu D. Dále jsou diskutovány: vliv nadměrného solení, metabolické kostní onemocnění při dlouhodobé parenterální výživě, otázka životního stylu a vlivu alkoholu, kouření a kofeinu na zdraví kosti.

**Klíčová slova:** osteoporóza, zlomeniny kyčelního kloubu, malnutrice, vitamín D, calcium, fosfáty, nutriční podpora

## SUMMARY

Kazda A., Broulík P.: **Nutrition and osteoporosis**

Osteoporosis is a severe illness in the civilized society. It causes fractures, the complications of which may result in death. Genetic factors are responsible for 75–80 % of the variants of the bone mass. Physical activity, hormones, total health state and nutrition are among the other factors. Nutrition is able of modulation and therefore, it has a special position in the prevention and therapy of osteoporosis. An always increasing attention is dedicated to the demands for adequate nutrition in relation to osteoporosis during the entire life.

Already in young people, malnutrition leads to osteoporosis. For the elderly, the protein-energy malnutrition is typical.

With age, the energy demand decreases, but not the demand for proteins. Their proper intake is about 1 g/kg/day and it increases during acute as well as chronic diseases. Elderly people with low intake of proteins and/or protein-energy malnutrition are likely to have decreased mineral bone density. Some special clinics give to the patients – after individual evaluation of their weight, serum albumin and nutritional questionnaire – the nutritional recommendation. An educational programme oriented on composition of nutrition + exercise + sun-bath was successful. Many patients with hip fractures suffer during their hospital stay from inadequate intake of protein, energy and other nutritional components, including calcium. Clinical experiments with supplemental nutritional support demonstrate a decrease of morbidity, mortality and shortening of the hospital stay. The paper not only describes the necessity of supplementation with calcium and vitamin D, but also the problems of vitamin K deficiency or the influence of higher NaCl intake on bone health. Some special situations are reviewed, i.e. mental anorexia or long lasting parenteral nutrition in relation to osteoporosis.

**Keywords:** osteoporosis, hip fractures, malnutrition, vitamin D, calcium, phosphates, nutritional support

*Osteologický bulletin 2006;11(4):95–103*

**Adresa:** Prof. MUDr. Antonín Kazda, DrSc., Poliklinika 1. LF UK a VFN, Karlovo náměstí 32, 121 11 Praha 2, e-mail: kazda@vfn.cz

Došlo do redakce: 2. 8. 2006

Přijato k tisku: 18. 10. 2006

## Úvod

Osteoporóza je závažné onemocnění civilizované společnosti vedoucí k frakturám, jejichž komplikace mohou vést až ke smrti. Práce prezentuje současnou úroveň poznatků o významu výživy pro vznik a ovlivnění osteoporózy. Problematika je v současné době neuzavřená a v mnoha úsecích předmětem diskuzí a výzkumu. Cílem předložené práce je uvést čtenáře do aktuálního stavu znalostí o vztazích výživy k osteoporóze. V jednotlivých úsecích jsou předloženy „pracovní závěry“. Pro větší názornost a přiblížení k současnému stavu poznání jsou prezentovány i konkrétní klinické pokusy, které mohou být inspirací při dalších studiích vztahů mezi osteoporózou a výživou.

Fyziologický stav kostí určují v dospělosti dva mechanismy. Je to hodnota vrcholové kostní hmoty, dosažená během růstu, a míra

kostní ztráty s přibývajícím věkem. Oba mechanismy jsou ovlivněny: geneticky, hormonálně, mechanicky, výživou a interakcemi mezi uvedenými vlivy. Genetické faktory odpovídají za 75–80 % stavu kostní hmoty. Ze zevních vlivů se uplatňují tělesná aktivita, hormonální léčba, celkový zdravotní stav a výživa.

Nejdramatičtějším projevem osteoporózy jsou fraktury proximálních částí femuru. Jejich frekvence roste s věkem. Frekvence fraktur kyčle ve světě v r. 1990 byla 1 660 000, očekávání v r. 2050 je 6 250 000 [1,2]. Podvýživa u starších osob je častá a je těžší u těch, kteří mají frakturu kyčelního kloubu. Malnutrice přispívá jak k frakturám kyčelního kloubu, tak k následným komplikacím.

Nejčastější je u starších osob proteino-energetická malnutrice. Výživa jako modulovatelný faktor má zvláštní postavení jak v prevenci, tak v terapii osteoporózy. Výživová opatření mohou růst

kosti podpořit a bránit jejímu katabolismu [3]. Mezi následky nedostatečné výživy pro kost patří: 1. v dětství zpomalení růstu a nedostatečně pevné kosti, 2. v dospělosti možná ztráta kostní hmoty, 3. ve třetím věku rychlé odbourávání kostí. Všechny tyto vlivy usnadňují vznik osteoporózy a výskyt fraktur. Výživová opatření mohou růst kostí podpořit a bránit jejich katabolismu.

Spontánní menopauza znamená pro řadu žen (asi kolem 30 %) ztrátu kostní denzity, u některých až o 8 % za rok (rychlé ztrátení). Jde o ukončení příznivého účinku estrogeneru na kostní remodelaci. U starších a starých lidí jde o senilní osteoporózu, výrazně závislou na neschopnosti tvorby vitamínu D v kůži, poruše vstřebávání kalcia a o sekundární hyperparatyreózu.

### Antropometrické hodnoty

Dosud není souhlas o optimálním poměru hmotnost: výška pro snížení rizika fraktury u osteoporotiků. Obecně mají nemocní s osteoporózou podváhu s deplecí aktivní tělesné hmoty a tukových zásob. Nízká hmotnost a neúmyslné hubnutí jsou spojeny se zvýšením výskytu osteoporózy a mortality u starších osob.

Body mass index (BMI) lze lehko vypočítat.  $BMI = \text{tělesná hmotnost v kg} / \text{výška v m}^2$ . Normální BMI pro lidi nad 65 let je 21–25. Se vzestupem BMI se zlepšuje kostní hmotnost, poněvadž ale  $BMI > 26$  je spojen s dalšími zdravotními riziky, měli by nemocní udržovat BMI v rozmezí 23–25.

Na skupině 845 starších lidí (615 žen, 230 mužů) s průměrným věkem  $75 \pm 4,4$  let byl sledován efekt obezity na vývoj osteoporózy. Byla u nich měřena denzita kostního minerálu (BMD) a hodnocena podle kritérií osteoporózy definovaných WHO. 25 % žen a 11 % mužů mělo osteoporózu. Mnohočetná regresní analýza ukázala, že BMI je nejlepším nezávislým prediktorem BMD u žen i mužů. Pravděpodobnostní výskyt femorální osteoporózy byl 0,34 a 0,13 pro ženy a muže s BMI 25–30. Pro BMI 30–35 byly odpovídající hodnoty pouze 0,21–0,09. Studie tedy potvrdila ochranný efekt vysokého BMI na BMD krčku femuru. Riziko osteoporózy pro muže i ženy s BMI 25–30 bylo přibližně jen 33 % v porovnání s osobami s normálním BMI [4]. U mladých lidí, ale i u starších mužů je vyšší poměr aktivní tkáně k tukové spojen s vyšším obsahem minerálů v kostech, u postmenopauzálních žen je to naopak snížený poměr aktivní tkáně k tukové, který je v pozitivním vztahu k minerálům v kostech. Důvody těchto rozdílů jsou hledány v osteogenním efektu svaloviny na straně jedné, nebo v uvažované endogenní produkci estrogenerů tukovou tkání na straně druhé [5]. Je uváděno i menší riziko fraktur u obézních zejména ve spojení s tělesnou aktivitou – tuková tkáň lépe absorbuje nárazy při pádu [6]. Nízký BMI může být výsledkem nevhodných životních podmínek nebo špatného tělesného či duševního zdraví. K tomu patří i péče o stav chrupu.

**Závěr:** Existuje lineární vztah mezi tělesnou hmotností a kostní denzitou. Z hlediska rizika fraktur u osteoporotiků je vhodné udržovat body mass index u osob nad 65 let v horním rozmezí normálních hodnot pro tento věk, tj. mezi hodnotami 23–25.

### Stav výživy u starších osob a jeho vztah k BMD

Frekvence klinicky průkazné malnutrice roste s věkem. Není prokázána nutná souvislost s procesem stárnutí. Zdravé, aktivní starší osoby se nutričně moc neliší od mladých osob. Nadváhu má 90 % mladých mužů a žen v USA, ovšem jen 10 % starších > 70 let, kdy naopak 40 % má podváhu. Stárnutí vede k poklesu spontánního příjmu jídla, někdy se navíc uplatňuje malabsorpce a snížený metabolismus. Snížený příjem může resultovat z fyzických i mentálních onemocnění, léků snižujících chuť k jídlu, ztráty chuti a čichu, z chudoby, z poruchy kognitivních a poznávacích funkcí. Jsou ohroženi vdovci neznalí vaření a alkoholicí. U lidí žijících v ústavech se uplatní i prostředí jídelny a spolustolovníci i přístupový personál.

Nejčastější nutriční deficit u starších osob je proteino-energetic-

ká malnutrice. Se stárnutím klesá aktivní tělesná hmota a potřeba energie při poklesu aktivity. Potřeby živin se ale, s výjimkou cukru, významně nesnižují. Pro tyto jedince je vhodná dávka bílkovin 1,0 g/kg/den. Má-li starší osoba aktivní či chronické onemocnění, potřeba je vyšší. Každé infekční onemocnění (pneumonie, infekce močových cest) může vyvolat či zhoršit proteino-energetickou malnutrici, a naopak malnutrice zvyšuje riziko infekce. Je to tedy „circulus vitiosus“. U starších osob je zjišťován pokles buněčné i humorální imunity. Pro imunitní stav je malnutrice determinující. Úprava nutričních deficitů imunitní odpověď zlepšuje. Tím se snižuje frekvence komplikací po fraktuře kyčle.

**Příklady klinického sledování:** Byl sledován vztah mezi dietním příjmem, tělesnou výkonností a BMD u žen a mužů s průměrným věkem 82 a 80 let. Byli rozděleni do dvou skupin podle příjmu bílkovin (pod 1 g/kg a nad 1 g/kg ideální tělesné hmotnosti) a hodnoceni během 28 dnů hospitalizace, kdy měli běžnou dietu, kterou konzumovali dle chuti. Skupina s vyšším příjmem bílkovin měla i větší příjem energie, sacharidů, lipidů i kalcia. Byla stálost v příjmech (zřejmě dlouhodobé nutriční zvyky). Tato skupina měla vyšší BMD zejména v oblasti femorálního krčku a po 28 dnech hospitalizace větší zlepšení svalové síly. Nižšímu příjmu energie může odpovídat její nižší výdej, průměrná hmotnost se ve skupinách totiž nelišila. Rozdíl může odrážet různou fyzickou aktivitu, s pozitivním vlivem cvičení a pohybu na kostní masu a svalovou sílu. Z více studií vyplývá, že podvýživa může zesilovat na věku závislou ztrátu kosti [7].

V poslední době je v zahraniční literatuře opakovaně referováno o zjišťování nutričního stavu nemocných s osteoporózou a snahách modifikovat jejich výživu i životní styl a v indikovaných případech stav výživy zlepšit. Např. společně s předpisem na léky je osteoporotickým nemocným vydáván nutriční návod individualizovaný na základě posouzení hmotnosti, albuminémie a dietního dotazníku. Kombinace s nutričním léčením může být zvlášť účinná, pokud je osteoporóza provázena zánětlivým onemocněním se zvýšenými metabolickými nároky [8]. Další autoři referují o edukačním programu pro ženy zaměřeném na spotřebu mléčných výrobků, sójových potravin, cvičení a vystavení kůže slunci [9]. Osmítýdenní edukační program, který absolvovalo 375 dospělých s osteoporózou a pozitivním vztahem ke svému zdraví, zahrnoval zjištění BMD a objektivizaci tělesné kondice, dietní návyky, cvičení a sklonu k depresi. Na konci kurzu došlo k významnému zlepšení všech sledovaných parametrů u 87 % frekventantů. Ještě po dvou letech 79 % z nich dodržovalo výživová doporučení, cvičební aktivity si ce klesly, ale byly stále významně vyšší než před kurzem a dodržovali doporučené dávky Ca z 97 % a vitamínu D z 99 %. Výchova a změny životního stylu mohou tak významně snížit riziko osteoporotických fraktur [10].

**Závěr:** Stárnutí vede k poklesu spontánního příjmu jídla, který negativně ovlivňuje i nemoci, některé léky a socioekonomické vlivy. Proteino-energetická malnutrice přispívá k ztrátě kosti závislé na věku. Cílem edukačních programů pro nemocné s osteoporózou je úprava výživových návyků a životního stylu.

### Proteinoenergetická malnutrice a fraktura kyčelního kloubu

Podvýživa je determinantem fraktury kyčle. Je proto více důvodů. Zvyšuje se sklon k pádu pro horší koordinaci pohybu a pokles svalové síly. Úbytek měkkých tkání kolem kyčelního kloubu vede k tomu, že úder na něj je při pádu tvrdší. Pro informaci o současném stavu problematiky je v následujícím textu uvedeno stručně přehled prací, zabývajících se sledováním vlivu nutriční podpory na klinický a laboratorní průběh rekonvalescence po zlomení krčku kosti stehenní.

U nemocných se zlomeninou krčku kosti stehenní byla opakovaně nalézána nižší albuminémie proti zdravým, stejně starým, i proti nemocným s osteoartritidou. U léčených s touto zlomeninou, kteří měli nízkou BMD v oblasti krčku femuru, hodnocení příjmu

potravou v nemocnici za 50 dní potvrdilo, že nutriční požadavky byly kryty nedostatečně, i když byl nabízen dostatek jídla. Dobrovolný příjem energie per os byl asi 1 100 kcal (RDA 1 800 kcal), u bílkovin 34 g (RDA 60–70 g) a u Ca 400 mg (RDA 1 000–1 500 mg) [7]. (RDA = Recommended Dietary Allowance, příjem doporučený v USA, který kryje potřeby 97–98 % populace) [7].

V dalším uvedme příklad klinického experimentu s doplněním výživy per os. I tato studie prokázala, že po přijetí nemocných s frakturou kyčelního kloubu k hospitalizaci je příjem potravy často nedostatečný a nepříznivě může ovlivnit klinický průběh. Proto byl podáván přídatek 250 ml s obsahem 254 kcal, 29 g bílkovin, 29 g cukru, 6 g tuku, 525 mg Ca, 750 IU vit. A, 25 IU vit. D3 a další vitamíny a ionty. Přívod energie se tím zvýšil o 25 %, bílkovin o 60 % a Ca o 130 %. Přídatek byl podáván tak, aby neinterferoval s běžným příjmem jídel, tj. ve večerních hodinách. **Výsledky:** Biochemicky bylo prokázáno nutriční zlepšení pomocí hladin albuminu. Klinický průběh byl významně lepší u suplementovaných (n = 27) proti kontrolám (n = 32). U suplementovaných byl příznivý průběh v 56 %, u kontrol jen ve 13 %. Jde o frekvenci komplikací (moniliáza, anémie, infekce plic a ledvin). Také mortalita byla významně nižší (44 % proti 87 %). Průměrné trvání suplementace nepřekročilo 30 dní, ale významně nižší počet komplikací a úmrtí byl ještě po 6 měsících. Délka pobytu na ortopedickém a rehabilitačním oddělení byla u suplementovaných 24, u kontrol 40 dnů [7].

V další nedávné studii byli sledováni nemocní se zlomeninou krčku kosti stehenní, kteří byli vyzváni, aby pili doplňkově tekutou výživu obsahující alespoň 17,8 g/den bílkovin ve standardním přípravku (1. skupina, n = 24) nebo alespoň 30 g/den ve vysokoproteinovém přípravku (2. skupina, n = 22) po 28 dní během pobytu na rehabilitačním oddělení. Ve skutečnosti zkonzumovala 1. skupina bílkovin průměrně 50 g/den, druhá 63 g/den (p < 0,048). Ve 2. skupině se albuminémie zvýšila o 7 g/l, v 1. skupině jen o 2 g/l (p < 0,019), ve 2. skupině byl nevýznamně kratší rehabilitační pobyt a nebyly rozdíly v počtu komplikací ani v míře funkční nezávislosti [11].

V nedávno publikovaném review o výsledcích nutriční léčby u osteoporózy a fraktur kyčelního kloubu bylo referováno o čtyřech podobných studiích, které prokazovaly zlepšení stavu výživy i funkcí. Po roční suplementaci tekutou výživou se snížila resorpce kosti. Dostatečný příjem bílkovin byl spojen s poklesem rizika fraktury kyčelního kloubu. [12]. Nemocní s touto frakturou, suplementovaní bílkoviny, mají kratší hospitalizaci a menší úbytek kostí [5].

**Závěr:** Nemocní se zlomeninami krčku kosti stehenní mají nižší spontánní příjem jídla. Klinické pokusy se suplementací výživy vedou k významnému zvýšení albuminémie a ne vždy k významnému zkrácení pobytu na rehabilitačním oddělení, poklesu počtu komplikací a dlouhodobému přežívání. Další klinická sledování jsou nutná.

### Insulin-like growth faktor 1, příjem bílkovin a kostní hmota

Bílkoviny tvoří většinu neminerální skladby kosti a jejich adekvátní příjem je nezbytný pro syntézu kostní matrix. Nízký příjem bílkovin i energeticky deficitní příjem potravy vedou k snížení produkce insulin-like growth faktoru 1 (IGF-1) játry a k poklesu jeho plazmatické koncentrace. U starších osob byl opakovaně sledován vztah mezi poklesem příjmu bílkovin, poklesem kostní hmoty a plazmatického IGF-1. IGF-1 může ovlivnit Ca-P kostní metabolismus následovně: stimuluje v ledvinách transport anorganického fosfátu a produkci aktivní formy vitamínu D, tj. 1,25-dihydroxyvitaminu D<sub>3</sub>. IGF-1 je esenciálním faktorem pro růst kostí do délky. V kosti stimuluje proliferaci i diferenciaci osteoblastů, chondrocytů a epifyzeální destičky. Zvyšuje aktivitu alkalické fosfatázy. Jeho podávání v experimentu ovlivňuje pozitivně kostní hmotu, což je spojeno se zvýšenou odolností na mechanickou námahu [7].

IGF-1 je klíčovým faktorem již během fetálního života a jeho koncentrace v séru pupečnickové krve je ve vztahu k celkovému obsahu kostních minerálů i k aktivní a tukové masě novorozence. Má úlohu při růstu skeletu. Hromadí se důkazy, že riziko osteoporózy v pozdějším životě je určováno již některými vlivy během nitroděložního a časného poporodního období. Mateřská porodní váha, kouření matky, její tukové zásoby a fyzická aktivita během těhotenství spoluurčují novorozeneckou kostní hmotu. To prokázala studie u 119 donošených novorozenců, u jejichž matek byl znám životní styl, tělesná skladba a výživa během těhotenství. Zároveň byla zjištěna významná, pozitivní korelace IGF-1 v séru pupečnickové krve k BMD i k celkovým tělesným aktivním a tukovým tkáním. Bylo opakovaně prokázáno, že porodní hmotnost a ještě významněji hmotnost u rok starých dětí jsou prediktory kostní hmoty v pozdějším věku [13]. V jiné studii zvýšila 18měsíční suplementace mlékem u dospívajících dívek významně sérový IGF-1 (o 35 %), v kontrolní skupině došlo k zvýšení jen o 25 % (p = 0,02) [14]. U anorektických žen je pokles IGF-1 typický a současně s jeho poklesem je u nich v séru zjišťováno snížení markerů kostní tvorby. Osteokalcin klesá o 30–40 % a IGF-1 o 40–60 % proti kontrolám. Také u běžkyň s amenoreou jsou oba parametry sníženy o 30–40 %.

Pozitivní korelace mezi osteokalcinem a IGF-1 byla významná také ve studii u 19 anorektiček. Obnovení výživy je u nich provázeno zvýšením markerů kostní formace i IGF-1 [17]. V jiné studii došlo u 8 těžce podvyživených anorektiček (BMI < 14,5) již po 3 dnech i.v. hyperalimentace k sedminásobnému zvýšení IGF-1. Po 1. týdnu se osteokalcin zvýšil o 34 %, po 3. týdnu o 66 % a rovnal se hodnotě u kontrol [17]. V další studii u 19 anorektiček se spolu se zvýšením BMI během 11 týdnů hyperalimentace zdvojnásobil karboxyterminální propeptid prokolagenu typu I (PICP) a ztrojnásobil IGF-1 v séru [17]. Snížené markery kostní tvorby a IGF-1 u zdravých hladovějících žen i u anorektiček mohou být upraveny i podkožním podáním rekombinantního lidského IGF-1, a to dokonce i bez zvratu energetického deficitu.

Také u starších osob snižuje nízký příjem bílkovin produkci IGF-1. Studie u podvyživených starších žen prokazují, že i u nich suplementace bílkoviny zlepšuje bilanci dusíku i hodnoty IGF-1 a markerů novotvorby kostí. Omezení příjmu bílkovin snižuje IGF-1 v plazmě tím, že vyvolá rezistenci na působení růstového hormonu (GH) v játrech. Efekt může být způsoben sníženou dostupností některých esenciálních aminokyselin, např. tryptofanu a lysinu. Restrikce bílkovin může i zvýšit plazmatickou clearance IGF-1 a snížit jeho anabolické působení na cílové buňky [7]. Nízký příjem bílkovin, u starších osob typický, může přispívat k riziku osteoporotických fraktur. Framinghamská studie prokázala, že právě nedostatečný příjem celkových bílkovin, včetně masa, byl spojen s největšími ztrátami kostí během 4 let sledování. [5]. Jejich dostatečný přívod může zlepšit pevnost kostí. Toto pozitivní působení nutno odlišit od negativního vlivu jejich vysokého příjmu. Mezinárodní studie zjistily, že příjem masa je nejvyšší v těch zemích, kde je vysoká frekvence zlomenin krčku kosti stehenní. Zdůvodnění se hledá v tom, že síru obsahující aminokyseliny oxyseleují vnitřní prostředí. Tyto kyselé radikály jsou při renálním vylučování pufrovány Ca<sup>2+</sup> a jeho ztráty močí stoupají. Tak vede i lehká metabolická acidóza mobilizací Ca<sup>2+</sup> z kostí k jejich osteoklastickému odbourávání. Zvyšuje se hladina PTH a vylučování N-telopeptidu močí. Markery formace kosti se nemění a výsledkem je zvýšení kostní resorpce bez odpovídající formace. Na druhé straně je ale uváděno, že zmíněný hyperkalcirický efekt je kompenzován hypokalciurickým efektem fosfátů z masa a že bilance Ca proto není dietou bohatou masem příliš ovlivněna. Ovoce a zelenina generují alkálie a předpokládá se, že alkalizující potraviny šetří Ca v kostech před mobilizací [15]. Také sójové bílkoviny okyselující efekt nemají. Výsledky dosavadních epidemiologických studií vztahu mezi příjmem bílkovin a BMD a rizikem

fraktur kyčle jednoznačné závěry neumožňují. Výsledky experimentálních a klinických studií vedou k doporučení dostatečného příjmu bílkovin u starých osob s vyrovnaným poměrem jejich živočišného a rostlinného původu [7,15,16].

**Závěr:** IGF-1 má klíčový význam pro růst skeletu již ve fetálním období života. Je prokázán jeho vztah k markerům kostní tvorby i vztah mezi nedostatečným příjmem bílkovin, poklesem kostní hmoty a plazmatického IGF-1. Potřeba bílkovin (1,0 g/kg/d) s věkem neklesá. Vysoká konzumace bílkovin živočišného původu vede acidifikaci vnitřního prostředí k osteoklastickému odbourávání kostí. Je doporučeno kombinovat přívod bílkovin živočišného a rostlinného původu.

### Kalcium

Příjem kalcia (Ca) se podílí na vývoji maximální kostní hmoty. Až do 30. roku života bývá pozitivní vztah mezi příjmem Ca a jeho množstvím v těle. Ale i ve zcela jiném životním období, v menopauze, má Ca ve spojení s tělesnou aktivitou ochranný vliv na kosti. Je třeba suplementace 1,5 g/den více let, aby se premenopauzální ztráta kosti zmírnila. V menopauze brzdí Ca významně odbourání kosti, nemůže mu sice zabránit, ale zmírňuje je. S pokračujícím věkem je přívod Ca čím dál důležitější [1,3].

Doporučený denní přívod:

- 1,5 g muži pod 65 let,
- 1 g dospělé ženy před i po menopauze, jsou-li hormonálně substituovány,
- 1,5 g dospělé ženy před i po menopauze, nejsou-li hormonálně substituovány,
- 1,5 g muži i ženy nad 65 let [2].

Tato množství jsou vysoká, ale jsou určena i pro stavy s poruchami resorpce nebo zvýšeným vylučováním ve střevech.

Suplementační dávky lze brát nalačno (Ca-citrát) nebo s jídlem (Ca-karbonát nebo Ca-fosfát). Příjem by měl být v časovém odstupu při současné terapii Fe, bisfosfonáty nebo tetracyklinem [15,26].

Přirozenými zdroji Ca jsou mléčné produkty. Resorpce závisí na věku a pozitivním množství, postmenopauzální ženy resorbují cca 20 % při příjmu 1 g a 30 % při příjmu 0,5 g Ca. Při příjmu rozděleném do více denních dávek je resorpce příznivější. Pravidelný příjem mléčných produktů podporuje tvorbu kosti u mladých. Relativně vysoký příjem Ca u dospívajících má pozitivní vliv na pozdější mohutnost kostí v dospělosti. Tloušťka kostí u žen, které v dětství pravidelně pily mléko, je větší než u žen, které mléko nepily. Pozitivní vliv pití mléka se uplatňuje i u žen ve středním a pokročilém věku. I v postmenopauzálním období může dojít ke zlepšení kostního obratu po mléce.

**Závěr:** Dostatečný příjem kalcia má základní význam pro vývoj maximální kostní hmoty, její celoživotní udržování i zmírnění jejího odbourávání v menopauze. Denní doporučený příjem pro ženy i muže je 1,5 g, pouze u žen v menopauze hormonálně substituovaných je 1,0 g.

### Fosfáty

Fosfát má základní význam pro existenci a aktivitu buněk, je obsažen v jejich strukturách, umožňuje kódování informací, přenos energie, aktivaci signálních i katalytických bílkovin. Mineralizace kostí je tvořena kalciumfosfátem. Hypofosfatémie omezuje mineralizaci kostí v každém věku, zhoršuje funkci osteoblastů a zvyšuje osteoklastickou resorpci kostí. Fosfát obsažený v potravě zvyšuje ztrátu Ca stolicí a snižuje jeho ztrátu močí (jeho suplementace snižuje tvorbu renálních kamenů u hyperkalciurie).

Obecně jsou příjmy P úměrně potřebám kostí u většiny nemocných s osteoporózou. Suplementace kalcia formou Ca-karbonátu nebo Ca-citrátu přijímaná souběžně s jídlem blokuje absorpci P. Je nutno uvážit suplementaci pomocí  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  místo obvyklými

uhličitanovými či citrátovými solemi. Příjem P doporučený v USA je 700 mg/d. Typické diety obsahují dostatek P, ale přesto 10–15 % starších žen má příjmy nižší než 70 % doporučené dávky. Přívodu P je zpravidla připisován negativní vliv, ale k tomu nutno dodat, že P není zpravidla přijímán samotný, ale v kombinaci s jinými škodlivými faktory. Např. fosfáty obsahující nápoje mají vysoký obsah kyselin, a tato acidifikující zátěž vede k odbourávání kosti [1, 3, 14, 25].

**Závěr:** Hypofosfatémie omezuje mineralizaci kostí. Doporučený příjem 700 mg/d je v běžných dietách obsažen, ale 10–15 % starších žen přijímá pod 70 % uvedené dávky.

### Vitamín D

Chronický nedostatek vitamínu D má 60 % starších osob a 70–100 % obyvatel domu seniorů. Vitamín D získáváme ve dvou formách:

1. Přirozený vitamín D<sub>2</sub> (ergokalciferol), jenž se v potravinovém řetězci příliš nevyskytuje.
2. Vitamín D<sub>3</sub> (cholecalciferol) vzniká ozářením 7-dehydrocholesterolu UV paprsky v kůži; vzniklý cholecalciferol je v játrech enzymaticky změněn na 25-OH vitamín D<sub>3</sub>. Jeho konverze na 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> proběhne v ledvinách. 80–90 % potřeby vitamínu D je kryto díky slunečnímu záření [14]. U starších osob klesá enzymatická výbava zajišťující kožní konverzi [15]. Cholecalciferol je také obsažen v mořských rybách.

Hlavní cirkulující metabolit je 25-OH vitamín D<sub>3</sub> s optimální hladinou  $\geq 80$  nmol/l [2,27]. Deficit vitamínu D snižuje absorpci Ca, zvyšuje sekreci PTH, stimuluje osteoklastickou aktivitu a zvyšuje kostní ztráty [1]. Doporučené dávky vitamínu D jsou 800 IU/den, alternativně 50 000 IU/měsíc injekčně [2,3, 6].

**Závěr:** Nedostatkem vitamínu D trpí většina starších osob. Potřebná dávka je 800 IU/d.

### Vitamín K

Deficitu vitamínu K je přičítán význam při osteoporóze a riziku zlomeniny krčku kostí stehenní. Vitamín K je kofaktorem gama-karboxylázy. Je potřebný pro vznik gama-glutamylových zbytků nejen v koagulačních faktorech, ale i v bílkovinách kostí, zvláště v osteokalcinu. Vitamín K je skladován nejen v játrech, ale i v kostech. Substituce vitamínem K zvyšuje hladinu osteokalcinu. V experimentech bylo zjištěno, že vitamín K může příznivě ovlivnit hojení fraktury in vivo a moduluje proliferaci a funkci osteoblastů [24]. Osteoporotici mají nižší hladiny vitamínu K [3]. V několika klinických studiích byly zjištěny nižší hladiny vitamínu K u nemocných s frakturou krčku kostí stehenní. A konečně kostní denzita byla lehce snížena při léčbě warfarinem, antagonistou vitamínu K. Podání vitamínu K vedlo k poklesu vylučování Ca močí u hyperkalciurických menopauzálních žen.

Byl zjištěn pozitivní vztah mezi subkarboxylovaným (tj. nedostatečně karboxylovaným) osteocalcinem a stárnutím. Zvýšení sérových hodnot subkarboxylovaného osteokalcinu u starších osob souvisí nejen s deficitem vitamínu D, ale i vitamínu K. Protože u starších osob je proteinoenergetická podvýživa obvykle spojena s deficitem různých vitamínů, lze hodnotu subkarboxylovaného osteokalcinu považovat za marker stavu výživy. Toto zvýšení je zároveň spojeno s nízkou kostní hmotou v oblasti proximálního femuru a se zvýšeným rizikem kostní fraktury u starších žen. Prospektivní studie prokázala 3x vyšší riziko fraktury kyčle mezi staršími ženami se zvýšeným subkarboxylovaným osteocalcinem [26]. Bylo by užitečné zjistit korelaci tohoto metabolitu s dalšími markery stavu výživy (albuminem, prealbuminem a transferinem).

Nedostatek vitamínu K je dnes chápán jako důležitý faktor multifaktoriální podvýživy. Není vyloučeno, že jeho deficit může zvýšit riziko fraktury krčku kostí stehenní přímým negativním vlivem na kostní metabolismus [7].

**Závěr:** Vitamin K má význam pro tvorbu kostních bílkovin, zvláště osteokalcinu a podporuje funkci osteoblastů. Deficit je spojován s osteoporózou a rizikem zlomení krčku kosti stehenní.

## NaCl

Vztahy mezi příjmem NaCl a stavem kostí jsou významné, ale dosud málo hodnoceny. NaCl zvyšuje vylučování Ca ledvinami, a tím vývoj osteoporózy, naopak dieta s omezením NaCl kalcii snižuje. Na každý gram požití soli se zvyšuje vylučování Ca močí o cca 26 mg [2,14]. Je nepříznivě ovlivněna renální absorpce Ca v distálním tubulu [28]. Nemocné je nutno poučit o vhodnosti příjmu soli, který díky obsahu v potravinách a individuálním přísolováním může dosáhnout hodnot až kolem 20 g/d! Pokud nechcejí příjem omezit, je nutno zvýšit přídatky Ca [2]. Thiazidy podporují vylučování Na a tlumí ztráty Ca. Dlouhodobé zvýšení příjmu soli v kombinaci se zvýšeným příjmem masa přispívá k vývoji osteoporózy. V dvouleté studii postmenopauzálních žen bylo vylučování Na<sup>+</sup> močí v negativním vztahu ke změnám kostní denzity v kyčelním kloubu [28]. Pouze když je příjem soli a bílkovin spojen s dostatečným příjmem Ca, např. formou mléčných produktů, nedochází k negativní kalciové bilanci a odbourávání kosti.

**Závěr:** Nadměrný příjem soli zvyšuje vylučování Ca močí a je ve vztahu ke změnám kostní denzity.

## Další mikronutrienty

Zinek, měď a mangan jsou esenciální kofaktory pro enzymy v syntéze složek kostní matrix (kolagenu, elastinu a dalších bílkovin). Jejich suplementace je u starších postmenopauzálních žen účinná. Uplatňují se společně s vitamínem C v antioxidační kapacitě. Proto je jejich příjem významný za předpokladu, že spojivová tkáň kosti je cílem poškození volnými radikály. V této oblasti je potřebný výzkum. Problém je v tom, že údaje o obsahu mikroelementů jsou v některých databázích složení potravin nekompletní, v jiných chybí úplně [14].

**Závěr:** Vzhledem k úloze esenciálních stopových prvků při syntéze kostní matrix a při obraně před poškozením volnými radikály je úroveň poznatků nedostatečná a jsou potřebné další klinické studie.

## Metabolické kostní onemocnění při dlouhodobé domácí parenterální výživě (p. v.)

Nízká BMD je obecně uváděna u nemocných na domácí parenterální výživě. Uvádí se, že metabolické kostní onemocnění je způsobeno abnormálním kostním metabolismem při dlouhodobé parenterální výživě. Takto léčení mají často selhání zažívacího traktu a malabsorpci zaviněné těžkým zánětlivým onemocněním střev, střevní resekci, ischemií či malignitou. Příčina metabolického kostního onemocnění je dosud neznámá, jsou uvažovány následující multifaktoriální vlivy [18,19,29]. Malabsorpce; poruchy působení vitamínu D, když se uplatňuje jeho malabsorpce při steatoree nebo vážné přeměna cholekalciferolu na biologicky aktivní vitamín D, tj. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>; možná i toxicita vitamínu D; dlouhodobá léčba kortikosteroidy a u některých nemocných i heparinem; nadbytek aminokyselin v parenterální výživě, zejména obsahujících síru; nízký příjem fosfátů a magnezia; hormonální stav – především menopauza; snížení tělesné aktivity; možný vliv kontaminace parenterální výživy alumiinem.

**Klinické a laboratorní příznaky:** Bolesti v zádech i periartikulárně, patologické fraktury. Histologické a RTG nálezy prokazují osteoporózu nebo osteomaláci. Kalcémie bývá intermitentně zvýšena, jinak je normální; denní vylučování močí je zvýšeno, ale při dlouhodobé p.v. může být normální i při vývoji kostního onemocnění. 25-OH vitamín D<sub>3</sub> bývá snížen, alkalická fosfatáza zvýšená.

O složitosti problému svědčí příklad dlouhodobého sledování: bylo sledováno a hodnoceno 75 nemocných na domácí parenterální výživě po dobu 4,1 ± 1,9 roků. Diagnóza byla M. Crohn 35x, ji-

ná 40x. Byla zjišťována BMD v oblasti bederní páteře, kyčelního kloubu a předloktí. **Výsledky:** byl prokázán statisticky významný pokles BMD v bederní páteři, kyčelního kloubu i předloktí odpovídající cca 1 % ročního úbytku. Tato ztráta ale nebyla významně vyšší než u zdravých osob odpovídajícího věku a pohlaví. U M. Crohn byla BMD ale již na počátku sledování významně nižší než u zdravých téhož věku a pohlaví.

Při dlouhodobé parenterální výživě je tedy pokles BMD především ve vztahu k základnímu onemocnění, pro které je výživa podávána [18].

Pro prevenci a léčbu nejsou jednotná doporučení. Kromě uvedeného laboratorního vyšetření je doporučeno hodnotit anamnézu s ohledem na osteoporózu v rodině, funkci štítné žlázy, užívané léky (estrogeny, kortikosteroidy, thiazidy), dotazy na kouření a abúzus alkoholu a po 6 měsících parenterální výživy provést kostní denzitometrické vyšetření. Někdy je nutná kostní biopsie pro diferenciální diagnózu mezi osteoporózou a osteomalácií. Při léčbě je podáván Ca-glukonát (až 7,5 mmol/d). Laboratorně jsou kontrolovány kalcemie a denní vylučování Ca močí. Je nutné udržovat průměrné fosfatémie vhodným přívodem P, na každých 2,5 mmol Ca přivádět 10 mmol P. **Alternativa:** na každých 4 180 kJ (1 000 kcal) 10–14 mmol P. Je nezbytné zabránit acidóze a zajistit běžnou léčbu osteoporózy. Cave kortikosteroidy! Vhodná skladba parenterální výživy může riziko vývoje metabolického kostního onemocnění snížit.

**Závěr:** Metabolické kostní onemocnění při dlouhodobé domácí parenterální výživě, které se projevuje osteoporózou nebo osteomalácií, je provázáno poklesem BMD, který je ve vztahu k základnímu onemocnění zažívacího traktu. Zatím nejsou jednotná doporučení pro prevenci ani léčbu.

## Životní styl, tabák, kofein, alkohol a osteoporóza

Výskyt zlomenin krčku kosti stehenní byl zjišťován v komunitě staromilců Amishů v USA a porovnán s odpovídajícím souborem obyvatel bílé pleti žijících běžným životem. Amishové jsou komunita charakterizována venkovským a aktivním životním stylem. Není vystavena mnoha rizikovým faktorům osteoporózy. Alkohol konzumují v nízkých dávkách, vyhýbají se kouření a lékům na předpis. Mají poměrně slušný životní standard, těžce fyzicky pracují, jsou to většinou sedláci, kteří užívají k polním pracím zvířata, neřídí motorová vozidla a neužívají elektrický proud v domech. Zlomeniny krčku kosti stehenní se vyskytovaly mezi Amishi s frekvencí o 42 % nižší než u kontrolního souboru. Byly sledovány všechny hospitalizace Amishů s touto diagnózou mezi léty 1995–98 ze 4 nemocnic v kraji. BMD byla navíc porovnána u 287 Amishů bez zlomenin krčku kosti stehenní s kontrolním souborem. Byly zjištěny významné rozdíly ve vyšších hodnotách BMD u žen proti kontrolám. U mužů významnost zvýšení nebyla prokázána. Je třeba provést další hodnocení, jak životního stylu, tak genetických rozdílů proti kontrolnímu souboru [20].

**Tabák:** Cotinin v séru je metabolit nikotinu, který je markerem expozice tabáku. Bylo sledováno 14 060 osob, u nichž byl měřen obsah minerálů v proximálním femuru. Nálezy byly hodnoceny s ohledem na věk, výšku a hmotnost. Cotinin v séru měl k obsahu minerálů významně inverzní vztah jak u mužů, tak u žen. Cotinin představuje tedy významný rizikový faktor pro pokles obsahu minerálů v kostech pro obě pohlaví a patří do multivariantského regresního modelu v predikci tohoto parametru [22].

**Kofein:** V minulosti byl vysoký příjem kofeinu považován za rizikový pro vliv na vylučování iontů močí. Nedávné studie neprokázaly, že by byl kofein spojen s nízkou BMD ani se zvýšenou kostní ztrátou. Šálek kávy zhorší poklesem absorpce bilanci Ca o 2–3 mg. Tento efekt je víceméně vyrovnán 1–2 lžičkami mléka [23]. Nedávná studie s vysokým příjmem kofeinu (nad 300 mg/d) u starších žen prokázala přece jen spojení s vyšší ztrátou kosti, ale pouze u těch, které mají ttVDR genotyp [5].

**Alkohol:** Vysoká spotřeba alkoholu je spojena s poklesem BMD a mírně zvýšeným rizikem fraktury. Alkoholismus je považován za rizikový faktor osteoporózy. Nicméně nejsou dostatečné důkazy, že i mírná spotřeba škodí kostem, a vyskytla se i práce se závěrem, že taková spotřeba má ochranný efekt u postmenopauzálních žen [5].

**Závěr:** Těžká fyzická práce, malá konzumace alkoholu a nekuřáctví ve vybrané populaci jsou spojeny s významně nižší frekvencí zlomenin krčku kosti stehenní a u žen s vyššími hodnotami BMD proti kontrolní populaci. Expozice tabáku představuje rizikový faktor pro obsah minerálů v kostech. Vliv kofeinu na ztrátu kosti byl prokázán jen u žen s ttVDR genotypem. Alkoholismus je považován za rizikový faktor osteoporózy, ale není prokázáno, že škodí jeho mírná spotřeba.

### Vegetariánství, vláknina, zelenina a ovoce

Nejsou důkazy, že by laktovegetariánská dieta byla spojena s rozdíly, ať už příznivými nebo negativními v BMD, nebo v riziku fraktur. Bylo ale publikováno několik výzkumů diet pro makrobiotiky nebo vegany a byly poskytnuty určité důkazy, že tyto diety mohou být spojeny s nízkou BMD. Nicméně interpretace je obtížná pro jiný styl života vegetariánů, který může ovlivnit zdraví kostí, tělesnou hmotnost, kouření a tělesnou aktivitu [5].

Oxaláty a vláknina snižují absorpci Ca. Např. vysoký obsah oxalátu a fytátu ve špenátu zabraňuje absorpci kalcia, které je v této zelenině hodně obsaženo. Vláknina vede ke zpomalení absorpce Ca ve střevech. Protože je ale prospěšná pro motilitu střeva a brání vývoji divertikulitid, nelze její přívod omezovat. Význam vlákniny v prevenci karcinomu tlustého střeva je zatím pouze diskutován.

Jako příčina výskytu osteoporózy při vegetariánské stravě je uváděn nedostatečný přívod bílkovin a Ca. Nikdo dosud neprokázal, že vlákninou nebo šťavelany bohatá potrava podporuje vznik osteoporózy [3].

**Závěry:** Zatím není jasné, zda vegetariánství je ve vztahu k poklesu BMD a k riziku fraktur. Jsou nutné další výzkumy.

### Leptin a kostní metabolismus

V poslední době se ukazuje, že existuje vztah leptinu v séru k poruchám kostního metabolismu a ke ztrátám kosti při energetickém deficitu. Leptin je proteohormon z rodiny hematopoetických cytokinů, který je produktem *OB*-genů a má klíčovou úlohu v regulaci tělesné hmotnosti. Je uvolňován bílou tukovou tkání a hmotu této tkáně odrážejí míra sekrece leptinu i jeho plazmatická koncentrace. Ztráta tuku vede k poklesu plazmatického leptinu a ten je sotva měřitelný u jedinců s těžce nedostatečným příjmem energie a s hodnotou BMI < 16.

Také pokles koncentrace cirkulujícího inzulínu snižuje sekreci leptinu. Leptinu je připisována řada funkcí, např. regulace chuti, neuroendokrinní kontrola funkcí gonád, start endokrinní odpovědi na energetický deficit a přímá kontrola diferenciace kostních buněk. Leptin má přímý osteotrofní efekt in vivo: zvyšuje diferenciaci osteoblastů a inhibuje tvorbu osteoklastů. Zvýšení leptinu v plazmě provází dosažení pozitivní energetické bilance u podvyživených se současným příznivým vlivem na kostní metabolismus.

Dobře živěné, eumenoroické ženy mají diurnální rytmy sekrece leptinu, reagující na výživu a provázející zvýšení inzulíniemie v séru. Tyto rytmy mizí u štíhlých, aktivních žen s hypotalamickou amenoreou. Nedochází u nich ke zvýšení koncentrace leptinu po jídle. Je současně zvýšená citlivost na inzulín a může být ovlivněna integrita skeletu u energeticky limitovaných, amenoroických žen.

Dosavadní poznatky svědčí tedy o významu poklesu syntézy IGF-1 a leptinu a poklesu senzitivity na IGF-1 pro poruchu kostního metabolismu za stavů energetického deficitu [17].

**Závěry:** Leptin zvyšuje diferenciaci osteoblastů a inhibuje tvorbu osteoklastů. Při energetickém deficitu jeho syntéza klesá, po

dosažení pozitivní energetické bilance u podvyživených se leptin v plazmě naopak zvyšuje a kostní metabolismus je příznivě ovlivněn.

### Kostní metabolismus u nemocných s mentální anorexií

Osteopenie a osteoporóza jsou časté komplikace u adolescentů s mentální anorexií. Jako příklad sledování vlivu léčebné výživy na parametry kostní formace u adolescentů s mentální anorexií slouží následující práce. Bylo sledováno 19 nemocných s touto diagnózou ve věku  $14,1 \pm 1,4$  let s BMI  $14,2 \pm 1,4$  a 19 kontrol ve věku  $15,1 \pm 2,3$  let po dobu 1 roku. Byly měřeny kostní markery v séru, IGF-1 a leptin. BMI se významně zvýšil ze  $14,1 \pm 1,4$  na  $17,4 \pm 0,6$  ( $p < 0,0001$ ) v 15. týdnu. Hodnoty markerů kostní formace prokollagen typu I, propeptid (PICP) a kostní alkalická fosfatáza (bAP) byly u mentálních anorektiček na začátku významně nižší než u kontrol (PICP  $p = 0,0071$ , bAP  $p = 0,0012$ ). Během nutriční léčby se významně zvýšily (PICP  $p = 0,0060$ , bAP  $p = 0,0147$ ) a již se významně nelišily od kontrol. IGF-1 a leptin byly při základním vyšetření u těchto nemocných významně sníženy ( $p = 0,0001$  pro oba parametry). IGF se sice při nutriční terapii zvýšil, ale byl stále významně (i když méně) odlišný od kontrol ( $p = 0,0036$ ) a v dalším průběhu opět významně klesl. C-telopeptid při nutriční léčbě významně klesl ( $p = 0,0446$ ) [21].

**Závěry:** nutriční léčba zvyšuje hodnoty markerů kostní formace u adolescentů s anorexia nervosa.

### Literatura

1. New SA. Bone health: the role of micronutrients. *Brit Med Bulletin* 1999;55: 619–633.
2. Packard PT et al. Medical nutrition therapy for patients with osteoporosis. *J Am Dietetic Association* 1997;97:414–417.
3. Burckhardt P. Osteoporosis and nutrition. *Therapeutische Umschau* 1998;55: 712–716.
4. Barrera C, Bunout D, Gattás V, Maza MP, Leiva L, Hirsch S. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2004;20:769–771.
5. Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Publ Health Nutr* 2004;7:227–243.
6. McNeil G, Cummings JH. Nutrition and common health problems. *Clin Med* 2004;4:400–404.
7. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R. Nutritional aspects of hip fractures. *Bone* 1996;18, Suppl 3:139–144.
8. Hirota K, Hirota K. Nutritional condition affect the potency of pharmacological therapy. *Clinical Calcium* 2005;15:1535–1539.
9. Chan MF, Ko CY, Day MC. The effectiveness of an osteoporosis prevention education programme for women in Hong Kong: a randomized controlled trial. *J Clin Nurs* 2005;14:1112–1123.
10. Pearson JA, Burkhart E, Pifalo WB, et al. Krohn K. A lifestyle modification intervention for the treatment of osteoporosis. *Am J of Health Promotion* 2005; 20:28–33.
11. Neuman M, Friedmann J, Roy MA, Jensen GL. Provision of high-protein supplement for patients recovering from hip fracture. *Nutrition* 2004;20:415–419.
12. Cederholm T, Hedstrom M. Nutritional treatment of bone fracture. *Current Opinion in Clin Nutr and Metab Care* 2005; 8:377–381.
13. Javaid MK, Godfrey KM, Taylor P, et al. Umbilical venous IGF-1 concentration, neonatal bone mass, and body composition. *J Bone and Mineral Research* 2004; 19:56–63.
14. Weaver CM, Peacock M, Johnston CC. Adolescent nutrition in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:839–843.
15. Atkinson SA et al. Clinical nutrition: 2. The role of nutrition in the prevention and treatment of adult osteoporosis. *Canad Med Association J* 2001;165:511–514.
16. Weikert C, Walter D, Hofman K, et al. The relation between dietary protein, calcium and bone health in women: results from the EPIC-Postdam cohort. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2005;49:312–318.
17. Zanker CL, Cooke CB. Energy balance, bone turnover, and skeletal health in physically active individuals. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1372–1381.
18. Haderslev KV, Tjellesen L, Haderslev PH, Staun M. Assessment of longitudinal changes in bone mineral density in patients receiving home parenteral nutrition. *J Parenteral and Enteral Nutrition* 2004;28:289–294.
19. Hamilton C, Seidner DL. Metabolic bone disease and parenteral nutrition. *Current Gastroenterol Reports* 2004;6:335–341.
20. Streeten EA, McBride DJ, Lodge AL, et al. Reduced incidence of hip fracture in the Old Order Amish. *J Bone and Mineral Research* 2004;19:308–313.



21. Heer M, Mika C, Grzella I et al. Bone turnover during inpatient nutritional therapy and outpatient follow-up in patients with anorexia nervosa compared with that in healthy control subjects. *Am J Clin Nutrition* 2004;80:774–781.
22. Benson BW, Shulman JD. Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine and Tobacco Research* 2005;7:719–724.
23. Esposito A, Setola C, Del Puente A. Modifying nutritional risk factors. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:15–19.
24. Štěpán J. Význam vitamínu K pro kvalitu kosti a pro kalcifikované tkáně. *Praktický lékař* 2005;85:326–329.
25. Heaney RP: Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79:91.
26. Advani S, Wimalawansa SJ: Bone and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Current Women's Health Reports* 2003;3:187–192.
27. Vieth R: Problems with direct 25-hydroxyvitamin D assays, and the target amount of vitamin D nutrition desirable for patients of osteoporosis. *Osteoporosis Internat.* 2000;11:635–636.
28. Lau EMC, Woo J. Nutrition and osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatol* 1998;10:363–372.
29. Goulet O, Koletzko B. Nutritional support in children and adolescents. In: Sobotka L, ed: *Basics in clinical nutrition*. Praha, Galén, 2004:439–462.

# Kostní postižení u cystické fibrózy

E. Očenášková, H. Vaniček

*Dětská klinika Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice Hradec Králové*

## SOUHRN

Očenášková E., Vaniček H.: **Kostní postižení u cystické fibrózy**

S prodlužujícím se přežíváním pacientů s CF se objevily nové asociované komplikace, včetně poruchy kostního zdraví. Osteoporóza s přidruženými komplikacemi může zhoršovat jejich morbiditu a mortalitu a negativně ovlivňovat jejich kvalitu života. U pacientů s CF ovlivňuje denzitu kostního minerálu více faktorů. Uplatňuje se zejména stav výživy, nedostatek některých vitamínů, efekt zánětu, nízká fyzická aktivita, diabetes mellitus na podkladě CF, jaterní onemocnění, možný hypogonadismus a v pozdějších stádiích onemocnění i systémově podávané kortikosteroidy. Specifickým rizikovým obdobím z tohoto hlediska je puberta a adolescence. Při hodnocení denzity kostního minerálu u pacienta s CF je třeba přihlídnout k maturaci a tělesným parametrům. I když frekvence nálezů snížené denzity kostního minerálu u CF může být v některých případech nadhodnocena, preventivní opatření jsou nezbytná již v prepubertálním věku.

**Klíčová slova:** Cystická fibróza, DXA, denzita kostního minerálu, osteoporóza, vitamín D, pQCT

## SUMMARY

Očenášková E., Vaniček H.: **Bone disease in cystic fibrosis**

With prolonged survival of cystic fibrosis patients, new problems emerged, such as their bone health. Osteoporosis and its complications may increase their morbidity and mortality and negatively influence their life quality. There is a complex of negative contributing factors, especially unfavourable nutritional status, vitamin deficiencies, inflammation, low physical activity, cystic fibrosis related diabetes mellitus, liver disease, hypogonadism and systemic corticosteroids in late stages. Puberty and adolescence are specific risk periods from this point of view. Assessing bone mineral density in CF, body parameters and maturation should be taken into account. Although the frequency of low bone density in CF might be overestimated, preventive measures are necessary already in childhood.

**Keywords:** Cystic fibrosis, DXA, bone mineral density, osteoporosis, vitamin D, pQCT

*Osteologický bulletin 2006;11(4):104–110*

**Adresa:** MUDr. Erika Očenášková, Dětská klinika FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, tel.: 495 832 638, e-mail: erika.ocesnaskova@seznam.cz

Došlo do redakce: 8. 7. 2006

Přijato k tisku: 25. 9. 2006

## Úvod

I u zdravých lidí je fyziologický vývoj kostry ohrožován civilizačními vlivy – nedostatek pohybu při sedavém způsobu života v čase počítačů a supermarketů, nevyvážená strava s nedostatkem vápníku a vitamínů. To může vést k nedostatečnému nárůstu kostní hmoty s následným výrazně zvýšeným rizikem zlomenin ve stáří. U pacientů s chronickým onemocněním může charakter choroby, komplikace a medikamentózní léčba významně zasáhnout do procesu výstavby a mineralizace kostí. Podílí se tak na jejich morbiditě a negativně ovlivňuje kvalitu jejich života. Ohrožení kostního zdraví u pacientů s cystickou fibrózou je mezinárodně uznávaným problémem, který nabyl na významu s prodlužující se délkou života pacientů s CF. Mechanismus vzniku poruchy kostní struktury je patrně převážně sekundární, a je tedy možné mu předcházet.

Tento souborný referát si klade za cíl podat přehled patogenetických mechanismů kostního onemocnění u cystické fibrózy a uvést doporučený způsob monitorace, prevence a léčby kostního postižení u CF.

## Cystická fibróza jako klinická jednotka

Cystická fibróza je autosomálně recesivně dědičné onemocnění, charakterizované abnormálním transportem tekutin, elektrolytů a makromolekul na povrchu epiteliálních membrán. Onemocnění se v centrální Evropě vyskytuje s frekvencí cca 1 : 2500. CF defekt způsobuje multiorganové onemocnění zahrnující respirační systém, pankreas, hepatobiliární trakt, střevo, potní žlázy a u mužů reprodukční ústrojí. Vzácně bývá postižen i srdeční sval [1].

K pochopení molekulárního defektu onemocnění CF přispěl v r. 1983 Quinton, který prokázal poruchu reabsorpce chloridů v epitelu vývodů potních žláz, i když genetická podstata zůstávala neznámá [2]. V r. 1989 byl objeven CF gen, který kóduje protein CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) [3,4,5]. CFTR působí jako chloridový kanál. Je aktivován cyklickým adenosinmonofosfátem a může stimulovat i jiné iontové kanály [6]. Výskyt nosičů mutací genu CFTR v naší populaci je 1 : 25. Příčina této vysoké frekvence zdravých heterozygotů není dosud jednoznačně vysvětlena, mohla by jí být necitlivost vůči toxinu produkovánému bakterií *Vibrio cholerae*, která nositeli umožnila přežít epidemie cholery [7].

Cystic Fibrosis Foundation v roce 1998 vytvořila novou **definici cystické fibrózy**, založenou na naplnění více kritérií [8]. **Prvním kritériem** je přítomnost  $\geq 1$  charakteristických **fenotypických příznaků** (chronické sinopulmonální onemocnění s perzistující kolonizací nebo infekcí mikroby typickými pro respirační onemocnění u CF, onemocnění gastrointestinální a porucha stavu výživy, syndrom ztráty solí, obstruktivní azoospermie) nebo **CF u sourozence** nebo **pozitivní novorozenecký screening**. **Dalším kritériem** je **laboratorní průkaz dysfunkce CFTR kanálu** dokumentovaný buď zvýšenou koncentrací chloridů v potu, nebo identifikací dvou mutací CFTR genu asociovaných s CF, nebo in vivo demonstrací charakteristických abnormit v transportu iontů nasáhlím epitelem. Hlavním patogenetickým mechanismem u CF je dysfunkce epiteliálních povrchů. Mutace genu CFTR vedou k absenci nebo defektu funkce CFTR chloridového kanálu různého stupně podle úrov-

ně, na které je funkce porušena. Důsledkem je silně zahuštěný hlen ve vývodech žláz s vnější sekrecí. V současnosti je známo více než 1 450 mutací genu CFTR [9].

Limitující pro prognózu CF je u většiny pacientů míra postižení respiračního systému a stav výživy, který je ovlivněn především exokrinní funkcí pankreatu. Fenotypickou manifestací pankreatické dysfunkce významně ovlivňují mutace genu CFTR, další modifikující geny a vnější faktory – kvalita léčby, životospráva a compliance s terapií u pacienta a jeho rodiny.

„Závažné“ mutace genu CFTR jsou spojeny s pankreatickou insuficiencí, zatímco u „mírných“ mutací je exokrinní funkce pankreatu dostatečná. Převahu „závažných“ mutací odráží i skutečnost, že až 90 % všech pacientů s CF je pankreaticky insuficientních a vyžadují enzymovou suplementaci [10].

Komplexní péče o nemocné s CF, stále zdokonalovaná v posledních desetiletích, přinesla výrazné prodloužení jejich života. V minulosti umírali v první dekádě života, nyní se střední očekávaná délka přežití posunula do čtvrté dekády. S prodlužujícím se přežíváním pacientů s CF se ale vynořily i nové, dříve opomíjené problémy, jako otázky reprodukce, diabetes mellitus na podkladě CF (CFRDM), bakteriální rezistence, výskyt osteoporózy a další. Osteoporóza a zvýšené riziko fraktur u pacientů s CF jsou zmiňovány v literatuře již od roku 1979 [11,12].

### Faktory ovlivňující kostní metabolismus u cystické fibrózy

Základ pro celoživotní kostní zdraví je založen během dětství a dospívání a vyžaduje adekvátní výživu, fyzickou aktivitu a produkci hormonů. Během puberty dochází k růstovému spurtu a významnému nárůstu kostní hmoty. U pacientů s CF bývá puberta opožděná a růst během ní je pomalý. V řadě studií byla zjištěna normální kostní denzita v dětství, ale snížená v dospělosti a adolescenci [12,13,14,15,16].

U CF je ovlivněn přímo **kostní metabolismus**. Studie biochemických markerů kostního obratu podporují hypotézu nerovnováhy mezi kostní výstavbou a odbouráváním [15,17,18,19]. Byly zjištěny vyšší hladiny NTx [20], deoxypyridinolinu, hydroxyprolinu v moči jako markerů kostního odbourávání a nižší hladiny sérového osteokalcinu a karboxy-terminálního propeptidu prokolagenu I jako markeru kostní formace [21,22]. Celková alkalická fosfatáza může být méně specifickým markerem, protože se na jejích hladinách uplatňuje i jaterní postižení. Izotopová studie zjistila sníženou depozici kalcia u klinicky stabilních dívek s CF [23]. I longitudinální denzitometrické sledování potvrdilo nedostatečné přírůstky u prepubertálních a pozdně pubertálních dívek s CF [24].

Již **samotná mutace genu CFTR a modifikující geny** ovlivňují klinické manifestace CF u konkrétního pacienta. Tuto hypotézu podporuje i pokus na zvířecím modelu pro CF (náhrada části exonu 10 vedoucí k předčasné terminaci řetězce) publikovaný autory Dif et al. [25]. Autoři u myši homozygotních pro mutaci genu CFTR demonstrovali nižší BMD, snížený objem trabekulární kosti s užšími trámečky a jejich širšími rozestupy, tenčí kortikalis, sníženou novotvorbu a urychlenou resorpci kostní hmoty. King et al. [26] identifikovali u souboru 88 dospělých pacientů s CF přítomnost mutace F508del v homozygotním nebo heterozygotním stavu jako nezávislý rizikový faktor pro sníženou kostní denzitu. Samotná role CFTR kanálu v kalciofosfátovém metabolismu není dosud zcela jasná, není známo, zda je CFTR přítomen v kostní tkáni či příštinných tělískách. Přítomnost CFTR byla zjištěna v různých úsecích nefronu. CFTR je přítomen ve střevním epitelu, hraje roli v gastrointestinálních manifestacích CF. Transport chloridových iontů může ovlivňovat přímo nebo nepřímo transport jiných iontů. U CF může být snížená absorpce a excesivně zvýšená sekrece Ca iontů. Také střevní permeabilita je 4–10x vyšší u CF nežli u zdravých [27,28]. Z dalších genů mimo genu CFTR se uvažuje např. o roli některých forem estrogenového receptoru alfa [29].

**Stav výživy pacientů s CF** je jedním z dominantních prognos-

tických faktorů. Významně ovlivňuje množství svalové, tukové a kostní tkáně v organizmu. Často se opakující zánětlivé stavy, malabsorpce, jaterní onemocnění, nedostatečný pohyb, hypogonadismus u mužů a v některých případech systémová léčba kortikosteroidy vedou k opožděné pubertě [16], nižšímu vzrůstu a menší hmotnosti ve srovnání se zdravými vrstevníky. Mnoho studií zjistilo vztah mezi špatným nutričním stavem (nízké BMI) a nízkou BMD u CF [např. 12,20,21,30]. Nedostatečný příjem **vápníku** v potravě je i u zdravých dětí samostatným rizikovým faktorem.

I když bylo u klinicky stabilních nemocných s CF referováno také o normální energetické potřebě [31], děti s CF vyžadují v závislosti na klinickém stavu vyšší **energetický přísun**. U stabilizovaných pacientů činí asi 130 % potřeby zdravého dítěte srovnatelné hmotnosti [6,8], v období exacerbací ještě více.

V důsledku **exokrinní pankreatické insuficience**, kterou má 80–90 % pacientů s CF, je sníženo zejména trávení a vstřebávání tuků. Může klesnout přísun energie i přes adekvátní příjem potravy a také vitamíny rozpustné v tucích se mohou vstřebávat ve snížené míře. Nízký podíl tělesného tuku vede k nízkým zásobám v tucích rozpustných vitamínů.

**CFRDM (cystic fibrosis related diabetes mellitus – diabetes mellitus na podkladě cystické fibrózy)** může dále ovlivňovat kostní metabolismus jak přímo, obdobně jako u jiných diabetiků, tak i nepřímo přes výživový stav. Např. Elkin et al. zjistili u pacientů s CFRDM nižší BMD [20]. CFRDM se v průběhu života vyvine asi u 10 % pacientů s CF [18].

**Porucha jaterních funkcí** (jaterní steatóza a fibróza) vede ke snížené tvorbě sérových bílkovin, poruše metabolismu vitamínu K a poruše hormonální rovnováhy se sníženou tvorbou IGF-1, je ohroženo vstřebávání tuků a také metabolismus vitamínu D. Vyšší prevalence osteoporózy byla zjištěna obecně u pacientů s chronickým jaterním onemocněním před transplantací [32]. Oproti tomu však Alex et al. neprokázali jaterní onemocnění u CF jako rizikový faktor pro nízkou BMD [33].

Byly uveřejněny studie referující o **deficitu vitamínu K** až u 70 % pacientů s CF [34,35], což může vést ke snížení karboxylace osteokalcinu a snížené kostní formaci. U pacientů s CF byly zjištěny nižší hladiny vitamínu K a jeho negativní vztah ke koncentraci nekarboxylovaného osteokalcinu. Ten signifikantně koreloval s markery kostního obratu, ne však s denzitou kostního minerálu lumbálních obratlů nebo celotělovou [34]. U dětí a adolescentů s CF vedla suplementace vitamínem K ke zvýšení markerů kostní formace a k poklesu sérové hladiny parathormonu [36].

U CF je též ovlivněn **metabolizmus vitamínu D** [18,20,37]. U pacientů s CF může být omezen pobyt na slunci (zdroj UV paprsků), na druhé straně může být různá expozice slunečnímu záření v různých ročních obdobích zdrojem variability ve výsledcích stanovení hladiny vitamínu D během roku [36]. Vitamín D je rozpustný v tucích, proto jeho resorpce může být snížena při pankreatické insuficienci, jeho zásoby mohou být nižší u pacientů s nízkým množstvím tělesného tuku. Jeho metabolismus může ovlivňovat i porušená aktivita 25-hydroxylázy nebo vyšší clearance vitamínu D nebo 25-(OH)-D díky zvýšené oxidační aktivitě a zvýšené aktivitě cytochromu P450. Uvažuje se i o enterohepatické recirkulaci vitamínu D2 a 25-(OH)-D a její poruše u CF. U nemocných s CF nebyla zatím definována kinetika konverze 25-(OH)-D na 1,25-(OH)2-D. Byly u nich zjištěny nižší hladiny 25-(OH)-D [11,38], ale normální 1,25-(OH)2-D. Existují však i studie prokazující u pacientů s CF normální hladinu 25-(OH)-vitamínu D [37] a sníženou hladinu 1,25-(OH)2-D [13]. Uvažuje se o tom, že i současná doporučení ohledně suplementace vitamínem D nemusí být zcela dostačující [38,39].

U onemocnění CF je zvýšená potřeba **antioxidantů** – zejména vitamínů A, C, E, které se uplatňují jako lapače volných radikálů vznikajících při zánětu, zejména u dospělých pacientů s CF [40,41,42].

**Fyzická inaktivita** zákonitě vede k omezení svalové hmoty. Při systémové terapii kortikosteroidy se na situaci může podílet i jejich negativní účinek na proteosyntézu svalových vláken, tzv. steroidní myopatie. Na prvním místě svaly a na druhém místě gravitace působí na tvorbu a přestavbu kosti. Z teorie „mechanostatu“ vyplývá, že organismus si vytváří kostru jako oporu tak, aby odpovídala typickému mechanickému zatížení a skýtala určitou rezervu, za použití minimálního množství materiálu vhodně rozloženého v prostoru [43,44]. Nepotřebná kostní tkáň je odbourávána. Neu, Rauch a Schönau ve studiích za použití periferní kvantitativní výpočetní tomografie (pQCT) prokázali vztah mezi svalovou hmotou a kortikální kostí [45]. U nemocných s CF bylo též zjištěno snížené množství svalové tkáňe i při eventuálně zachování hodnoty BMI – jde o skrytý deficit svalové hmoty [46]. Pokud tedy pacienti s CF mají menší hmotnost a zejména menší množství svalové hmoty, fyziologickou reakcí na nižší mechanickou zátěž kosti je i menší množství kostního materiálu.

Aktivita osteoblastů je snížena i **zánětlivými mediátory** (tumor necrosis faktor  $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$ , interleukin 6), zatímco aktivita osteoklastů stoupá. Bylo zjištěno zvýšené množství cirkulujících potencionálních prekurzorů osteoklastů v periferní krvi při exacerbaci infekce a jejich opětovný pokles po antibiotické léčbě [47]. Byl zjištěn pokles markerů kostního odbourávání a vzestup osteokalcinu po úspěšné antibiotické léčbě exacerbace plicní infekce, tyto změny přetrvávaly i po třech týdnech [48]. Např. Haworth et al. popisují signifikantní závislost mezi meziroční změnou BMC u dospělých pacientů a hladinou IL-6, kolonizací *Burkholderia cepacia* a poklesem BMI. V této studii byly močové markery osteoklastické aktivity závislé na hladině IL-6 [49]. U pacientů po transplantaci plic s dobrým průběhem po výkonu dochází ke zvýšení kostní denzity, navzdory imunosupresi [18]. Gordon et al. [50] popisují inverzní závislost BMD na koncentraci interleukinu 1 $\beta$ , i když u této skupiny dospělých pacientů byly, mimo jiné, hladiny prozánětlivých cytokinů nižší než norma. **Plicní funkce**, zejména FEV<sub>1</sub>, bývají také jedním z prediktorů BMD [51].

U řady pacientů s CF je **opožděná puberta** [52] a byl zaznamenán **hypogonadismus** jak u mužů [53], tak u žen. U žen s CF se vyskytuje ve vyšší míře amenorrhea [54] a anovulační cykly i při celkově dobrém klinickém stavu [55]. Uvažuje se i o hypothalamické dysfunkci v důsledku chronického onemocnění (nezvýšené hodnoty gonadotropinů – [56]), podílet se může i léčba kortikoidy [57]. Byly zjištěny nižší hodnoty testosteronu u mužů s CF, nízké množství tělesného tuku se může podílet na snížené konverzi testosteronu na estradiol [56]. U postpubertálních a dospělých pacientů s CF byly zjištěny nízké hladiny DHEA (dehydroepiandrosteron) a také nízké hladiny **IGF-1** [50]. IGF-1 byl ve zmíněné studii identifikován po vyloučení antropometrických parametrů jako statisticky signifikantní nezávislý prediktor BMD (vyšetření DXA). Hladina DHEAS (dehydroepiandrosteronsulfát) byla nezávislým prediktorem BMA (bone mineral area) u kyčle a celotělového vyšetření.

V pokročilém stadiu přistupuje k rizikovým faktorům i **transplantace plic** s imunosupresivní terapií vysokými dávkami **kortikoidů**. Užití systémových kortikoidů je rizikovým faktorem nízké denzity kostního minerálu u pacientů s CF [57]. Obecně po transplantaci dochází ke snížení BMD během prvních 6–12 měsíců a ke zvýšení frekvence fraktur u pacientů s transplantovanými plícemi, na čemž se může podílet snížená BMD již před transplantací [58], vysoký obrat kostního materiálu a vyšší fyzická aktivita [59].

### Kostní histomorfometrie u cystické fibrózy

Histomorfometrické studie, v souladu s biochemickými studiemi, hovoří o snížené kostní formaci. Novější histomorfometrickou studii biopsií z lopaty kosti kyčelní u dospělých pacientů s CF s nízkou kostní denzitou provedli Elkin et al. I když zde byl patrný deficit mineralizace, osteomalácie byla nalezena pouze u 1 pacien-

ta. U ostatních našli malý objem spongiózy s malým povrchem a trendem ke snížené konektivitě. Množství kosti vytvořené jednou remodelační jednotkou bylo o 50 % nižší, menší byly mineralizační perimetr i apozice minerálu. Malý povrch a hloubka resorpční kavity, avšak významně rozšířený povrch erodované plochy svědčí o celkovém poklesu kostního obratu, zejména ve fázi kostní formace [60]. U transplantovaných i netransplantovaných pacientů s CF, kteří zemřeli, našli Haworth et al. nižší počet osteoblastů, jež vykazovaly nižší aktivitu, a vyšší počet osteoklastů [61]. Posunutá rovnováha rozšiřovala kostní resorpční plochu. Známky osteomalácie nebyly patrné, všichni pacienti vykazovali těžkou osteopenii trabekulární i kortikální kosti. Autoři zjistili též tendenci k ještě nižší kortikální a trabekulární mase po transplantaci, pacienti však byli léčeni vysokými dávkami glukokortikoidů k prevenci rejekce. Ani tato studie neprokázala jednoznačně osteomaláciu jako důsledek deficiencie vitamínu D.

Výše uvedený komplex negativních faktorů může vést ke snížení denzity kostního minerálu u pacientů s CF, které je převážně **sekundárního původu** [1, str. 389–392; 62, str. 224–225]. Vhodnými preventivními opatřeními lze minimalizovat jejich vliv a docílit normální stavby kostry.

### Důsledky kostního postižení u cystické fibrózy

Osteoporóza může mít závažné **následky** ovlivňující zdravotní stav pacienta a snižující kvalitu jeho života. Vede ke zvýšené frekvenci **zlomenin**, způsobených nepřiměřeným mechanizmem. Ve studii autorů Aris et al. byla zjištěna 2x vyšší frekvence zlomenin u žen s CF mezi 16–34 roky věku a u mužů mezi 25–45 roky [63]. Zlomeniny žeber a kompresivní fraktury obratlů byly zaznamenány s 10–100x vyšší četností než u zdravých jedinců téhož věku. Rossini et al. identifikovali ve skupině 191 dospělých CF pacientů vertebrální deformity u 27 % pacientů [64], Elkin et al. u 17 % ze 107 CF pacientů [20]. Zlomeniny obratlových těl vedou ke kyfóze, která dále **zhoršuje plicní funkce** [63]. Kyfóza byla zjištěna více u žen s CF než u mužů. Způsobuje mimo chronických bolestí omezení plicních objemů, inhibuje efektivní kašel a odstraňování sputa a ve svém důsledku vede ke zhoršení průběhu CF. Osteoporóza může být u CF pacienta **kontraindikací transplantace plic**, vzhledem k dalšímu možnému zhoršení denzity kostního minerálu s vysokou incidencí zlomenin po transplantaci.

### Kostní denzitometrie u cystické fibrózy

Zlatým standardem pro měření denzity kostního minerálu zůstává **DXA (dual-energy X-ray absorptiometry)**, u dětí celotělová nebo lumbální páteře v anterioposteriorní projekci, u dospělých také oblasti krčku femuru. DXA jako metoda volby je doporučována i v recentních mezinárodních konsenzích [18,65]. ECFS konsenzus [65] doporučuje měření na více místech těla, protože výsledky nemusí být konkordantní. Existují i studie, které využívají další denzitometrické techniky – ultrasonometrie [66], kvantitativní výpočetní tomografie (QCT) [24,30]. Ultrasonodenzitometrické parametry jsou ovlivněny nejen denzitou kostního minerálu, ale také elasticitou a mikrostrukturou kosti. Metoda není vhodná k diagnostice či monitorování léčby, ale může být využita ke screeningu [66]. QCT je velmi přesná metoda, která dokáže zjistit skutečnou volumetrickou denzitu kostního minerálu, avšak nese s sebou vysokou radiační zátěž. Další denzitometrické metody jsou spíše experimentální a málo rozšířené. Slibnou metodou je periferní kvantitativní výpočetní tomografie (pQCT), která umožňuje vyhodnocení vztahu mezi svaem a kostí [45]. Radiační zátěž je přítom minimální. V naší republice však není dosud k dispozici a není ani standardní denzitometrickou metodou.

**Definice osteoporózy dle WHO:** Osteoporóza je systémové onemocnění skeletu charakterizované nízkým množstvím kostní hmoty a změnami mikroarchitektury kostní tkáňe, s následným zvýšením kostní fragility a náchylností ke zlomeninám.

**Osteoporóza** je pojmem odlišným od **osteomalácie**, která se vyznačuje defektem mineralizace již vytvořeného osteoidu. Pouze denzitometricky oba stavy nelze odlišit. Osteomalácie postihuje skelet po ukončení růstu a uzavření růstových plotének, tedy až u dospělého. Oproti tomu **křivice** postihuje rostoucí skelet, projevuje se tedy i postižením růstové ploténky.

**WHO klasifikace** vychází z DXA vyšetření:

- normální kostní denzita – BMD nebo BMC T skóre  $> -1$  SD,
- osteopenie (nízká kostní hmota) – BMD nebo BMC T skóre  $-2,5$  až  $-1$  SD,
- osteoporóza – BMD nebo BMC T skóre  $< -2,5$  SD,
- závažná osteoporóza – patologické fraktury a hodnota BMD nebo BMC T skóre  $< -2,5$  SD.

**T skóre** je násobek směrodatných odchylek, o které se liší u pacienta naměřená hodnota od průměru referenční populace mladých dospělých. Tato definice však byla vytvořena pro hodnocení kostní denzity postmenopauzálních žen, nelze ji automaticky aplikovat i na jiné skupiny pacientů.

U dětí se doporučuje používat **Z skóre**, kdy se srovnává pacient s průměrem pro stejnou věkovou skupinu a pohlaví. Opět jde o násobek směrodatných odchylek, o který se liší od průměru. Je vhodné uvádět citovanou databázi. Normální hodnoty Z skóre, které vycházejí z Gaussovy křivky, se pohybují v rozmezí  $-2$  až  $+2$ , i když hodnoty mezi  $-2$  a  $-1$  již by dle stavu pacienta mohly vzbudit pozornost. Zejména u dětí je také velmi důležitý trend, zda kostní hmoty dostatečně přibývá [62, str. 118]. **V dětském věku se nepoužívá pojmů osteopenie a osteoporóza. Nelze aplikovat WHO denzitometrickou klasifikaci.** International Society for Clinical Denzitometry (ISCD) doporučuje u dětí pojmy „below expected range for age (nižší než očekávaná vzhledem k věku)“ při Z skóre  $-2,0$  a méně a „within the expected range for age (v rozmezí hodnot očekávaných vzhledem k věku)“ při Z skóre nad  $-2,0$  [67].

Při vyhodnocení DXA kostního scanu vzniká problém volumetrického efektu. Užití referenčních dat stejné věkové skupiny a pohlaví není ideální u pacientů, kteří jsou drobnější než průměrný člověk stejného věku a pohlaví a vykazují známky opožděného dozrávání skeletu. To bývá u pacientů s CF. V této souvislosti je opět možno zmínit teorii „mechanostatu“ a hospodárné využití kostní hmoty v organismu tak, aby odpovídala přesně nárokům daného konkrétního organismu. Drobný člověk nepotřebuje stejně mohutnou kostru jako mohutný člověk. Plošná denzita je závislá nejen na skutečné volumetrické denzitě kostního minerálu, ale i na velikosti kosti. Byly navrženy různé postupy k vyrovnání tohoto volumetrického efektu. Mezinárodní konsenzus [18] doporučuje korekci dle kostního věku nebo využití bone mineral apparent density, tedy matematický převod plošné na volumetrickou denzitu kostního minerálu. Tento postup je však zatížen chybou. V současné době standardní korekce BMD vůči dalšímu parametru u dětí není stanovena. Pro běžnou praxi se připouští korekce hodnot vůči výšce postavy, tj. „height to age“. Vzhledem k často nízkému BMI pacientů s CF a úzkému vztahu mezi svalem a kostí by byla vhodná i korekce k hmotnosti pacienta.

BMD je nejdůležitějším predikčním faktorem pro riziko vzniku zlomeniny, nicméně ne jediným. Je možno stanovit **relativní riziko fraktury** (RR), zpravidla na změnu o 1 SD kostní minerální denzity. Vzestup pravděpodobnosti vzniku zlomeniny s klesající kostní minerální denzitou není lineární, ale exponenciální. Hodnoty relativního rizika nejsou ale u dětí vůbec k dispozici.

Dosud bylo uveřejněno více než 60 studií na téma denzity kostního minerálu u CF, s mnohdy velmi rozdílnými závěry. Řada studií hovoří o nízké kostní denzitě u CF již v dětském věku s výrazným poklesem denzity kostního minerálu v dospělosti [13,15,53,63,68,69]. Některé práce se zabývají pouze adolescentními [53] nebo dospělými pacienty [14,70]. Prevalence BMD Z skóre menšího než  $-1$  dosahuje až 85 % ve studovaných souborech pacientů [63]. Existují i studie, které našly normální denzitu kostního mi-

nerálu u pacientů s CF [71,72]. Výrazný postupný úbytek kostního minerálu našel např. Haworth [70]. Gronowitz et al. našli sníženou denzitu kostního minerálu, ale normální přibývání kostní hmoty [73]. Mezinárodní konsenzus [18] hodnotí jako kritické období pro nízkou denzitu kostního minerálu u pacientů s CF v dospělosti **nedostatečný přírůstek kostního minerálu v období puberty**.

V době psaní této práce bylo nalezeno pomocí PubMed **63 studií**. Z nich se 14 zabývalo pouze dětskými pacienty (do 18 až 19 roků věku), 23 pouze dospělými, 25 dětmi i dospělými, u 1 studie se nepodařilo zjistit věk pacientů. Nejrozsáhlejší studie čítala 191 pacientů s CF [64], nejmenší pouze 11 [46]. Některé studie zjistily vysloveně snížené přibývání kostní hmoty [21,78,79,80], rychlý pokles v dospělosti [74], jiné normální přibývání kostní hmoty [např. 81]. 6 studií zjistilo u dětí normální denzitu kostního minerálu, ale sníženou po 9. [14] či 10. roce věku [12], u adolescentů [16] či v dospělém věku [13,50,74]. Celkem 48 studií hovořilo o obecně nízké BMD u pacientů s CF [např. 30,50,73,74], 8 o normální denzitě kostního minerálu [např. 71,72,75,76,77]. (Pozn. Ze zbylých 8 nezařazených prací se 2 zabývají rozdíly kostní denzity mezi různými věkovými skupinami pacientů s CF [13,15]. 2 práce se zabývají přírůstky kostního minerálu [24,70]. Studie autorů Conway et al. [34] zjistila normální denzitu kostního minerálu při celotělovém vyšetření, ale sníženou kostní denzitu lumbálních obratlů. Další studie se zaměřila na pozitivní efekt bisfosfonátů [80]. Alex et al. [33] neprokázali nižší BMD u pacientů s CF a s jaterním onemocněním.)

Otázkou ovšem je, zda zjištěné nízké hodnoty denzity kostního minerálu v některých studiích nejsou jen chybně interpretovaným fyziologickým stavem, který odráží snížené nároky kladené na kosti v důsledku malé postavy, nízké hmotnosti a nízké svalové hmoty pacienta. V některých studiích však nízká denzita kostního minerálu perzistovala i po korekci ke kostnímu věku a rozměrům těla.

### Prevence a léčba kostní nemoci u cystické fibrózy

Protože se jedná pravděpodobně z větší části o sekundární nedostatek kostního minerálu, doporučuje se v prevenci a léčbě kostního postižení **minimalizovat negativní vlivy** – zajistit dostatečný **energetický příjem, příjem bílkovin, kalcia, vitamínů D, C, A, E, K, substituuovat pankreatickou nedostatečnost, léčit záněty, podporovat tělesnou aktivitu, minimalizovat podávání systémových kortikoidů**.

Z teorie „mechanostatu“ [43,44] vyplývá, že neefektivnějšími pohybovými aktivitami pro novotvorbu kostní hmoty jsou sporty s rychle se střídajícím vysokým mechanickým zatížením, např. běh, basketbal, tenis, naopak méně efektivní je např. plavání, protože ve vodě je částečně potlačen účinek gravitace. Je samozřejmě nezbytné přizpůsobit pohybovou aktivitu individuálním možnostem pacienta.

### Medikamentózní léčba

#### Hormonální léčba

**Růstový hormon** – kúra růstovým hormonem u prepubertálních i pubertálních dětí s CF s nízkou růstovou rychlostí a nízkými hladinami IGF-1 vedla ke zvýšení růstové rychlosti, hmotnostnímu přírůstku, přírůstku lean body mass a vyššímu přírůstku kostního minerálu [82]. **Cystická fibróza sama o sobě není indikací k podání růstového hormonu**.

Experimentálně byla u adolescentů a mužů s CF (14–18 roků) s nízkým vzrůstem a opožděnou pubertou aplikována substituční léčba **testosteronem**, která vedla k pokroku v sexuální maturaci a urychlení růstu a trendu směrem k normalizaci hladin testosteronu [53]. Pokusy se **substitucí estrogenu** a jejím vlivem na denzitu kostního minerálu u žen s CF dosud nebyly podniknuty. **Anaboličké steroidy** jsou u dětí kontraindikovány. U dospělých pacientů s CF bylo zjištěno zlepšení výživového stavu a vzestup lean body

mass s následným vzestupem BMD a zlepšením plicních funkcí po kůře megestrol acetátu [83]. Na druhou stranu byly publikovány i nežádoucí účinky – adrenální nedostatečnost a testikulární selhání – na terapii megestrol acetátem u pacienta s CF [84]. Rekombinantní lidský parathormon (teriparatide) by mohl být v budoucnu slibnou terapeutickou možností. Nebude však jej možné použít u dětí, protože podle dostupných údajů u jedinců s otevřenými epifyzárními štěrbinami zvyšuje riziko výskytu osteosarkomu [85].

#### Antiresorptivní léky

**Bisfosfonáty – u dětských pacientů s CF dosud nejsou zkušenosti s těmito léky.** Experimentální studie na toto téma byly uveřejněny pouze sporadicky [86]. U dospělých pacientů s CF s T skóre < -1 dle DXA byl užít alendronát v placebem kontrolované studii, trvající 1 rok [87]. Při substituci Ca a vitamínu D u obou skupin došlo při léčbě alendronátem ke vzestupu kostní denzity v oblasti lumbálních obratlů a proximálního femuru a ke snížení exkrece NTx. V placebové skupině naopak kostní denzita poklesla. Pamidronát v intravenózním podání u dospělých pacientů vedl k signifikantnímu vzestupu BMD v oblasti lumbální páteře a kyčle, ale k poklesu BMD v oblasti distálního předloktí. Se slibnými pozitivními účinky na kostní denzitu byl použit u dospělých pacientů s CF i alendronát podávaný perorálně [80]. Z dalších typů je u CF doporučován také zoledronát nebo risedronát [18].

#### Mezinárodní doporučení pro prevenci a léčbu kostního poškození u cystické fibrózy

V březnu 2005 bylo publikováno doporučení „Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis“ jako výsledek mezinárodního konsenzu ohledně prevence a léčby onemocnění kostí u pacientů s CF [18]. V textu je užitá přímo formulace „bone disease“. Opět je konstatována snížená denzita kostního minerálu po pubertě a u dospělých pacientů s CF, v závislosti na celkovém stavu. Jako zlomový bod u pacientů s CF v dospělosti je hodnocen **nedostatečný přírůstek kostního minerálu v období puberty**. Je konstatováno, že je nutné brát při hodnocení kostní denzity u CF v úvahu malé rozměry kostí a opožděné dozrávání skeletu, s možnými korekcemi ke kostnímu věku nebo rozměrům kostí s užitím zdánlivé kostní denzity (bone mineral apparent density – tedy převod plošné kostní denzity matematicky na odhadovanou volumetrickou), s chybou, která takovýmto převodem vzniká. Doporučení vyzdvihuje vedle dalších faktorů, zmíněných výše (pankreatická insuficience, nízká tělesná aktivita, diabetes, zánět a chronická infekce, užití glukokortikoidů, transplantace a imunosupresivní léčba po transplantaci), také význam **deficitu vitamínů D a K** u pacientů s CF.

V dokumentu se doporučuje screening všech dospělých a dětí starších 8 let, pokud mají < 90 % ideální tělesné hmotnosti, FEV<sub>1</sub> < 50 % náležité hodnoty, celkově podávané glukokortikoidy ≥ 5 mg/den po dobu delší než 90 dní v roce, opožděnou pubertu nebo prodělali zlomeniny. Preventivní a terapeutická opatření jsou rozdělena podle výsledků vyšetření denzity kostního minerálu a jsou rozčleněna do 3 stupňů, na každém vyšším stupni se vždy přidává další skupina opatření.

- 1) Při počátečním DXA **T/Z skóre ≥ -1,0** následuje **nutriční intervence** – suplementace vitamínu D, kalcia 1 300–1 500 mg (32–37 mmol)/den, vitamínu K 0,3–0,5 mg (1,7–2,9 nmol)/den, zvýšení cílové BMI > 25. percentil, zintenzivnění fyzické aktivity. Na tomto stupni je doporučeno opakovat DXA á 5 let.
- 2) Pokud se **T/Z skóre nachází v rozmezí -2,0 až -1,0**, je doporučováno **zintenzivnění léčby poškození dýchacího traktu a endokrinologická intervence** – agresivní léčba plicní infekce, minimalizace podávání steroidů, léčba diabetu, opožděné puberty, hypogonadismu, endokrinologické konzilium. Při osteoporotických frakturách, před očekávanou transplantací nebo pokud je ztráta BMD > 3–5 %/rok, je doporučeno podání bisfosfonátů.

V této skupině je vhodné opakování DXA á 2–4 roky.

- 3) Při **T/Z skóre ≤ -2,0** je doporučeno zvážit podání **bisfosfonátů** (perorálně alendronát 70 mg/týden nebo 10 mg denně, perorálně risedronát 35 mg/týden nebo 5 mg denně, i.v. pamidronát 30 mg á 3 měsíce, i.v. zoledronát 4–5 mg á 1 rok) a opakování DXA á 1 rok.

Co se týče **suplementace vitamínem D**, dávky 800 IU denně či až 50 000 IU ergokalciferolu 1x či 2x týdně nemusí být dostatečné [39,88]. Mezinárodní konsenzus [18] doporučuje podávání nejméně 400 IU ergokalciferolu denně u kojenců a nejméně 800 IU u pacientů nad 1 rok věku. Dávky až 12 000 IU dětí < 5let věku a až 50 000 IU u pacientů > 5 let věku 1x–2x týdně mohou být nezbytné k dosažení cílové sérové koncentrace 25-(OH)-D 75–150 nmol/L (= 30–60 ng/ml). Pravděpodobně každé z dostupných analog (ergokalciferol, cholekalciferol, kalcifediol nebo kalcitriol) může při vhodném dávkování zlepšit sérovou hladinu vitamínu D, měřítka homeostázy kalcia a výsledně pomoci zvýšit BMD. Ergokalciferol je podporován pro nízké náklady a relativní bezpečnost. Pokud je agresivní suplementace ergokalciferolem neefektivní, mělo by být zváženo podání polárnějších analog vitamínu D nebo fototerapie. (Pozn. V pediatrii je v současné době upřednostňován cholekalciferol pro vyšší účinnost. Nicméně v České republice, snad z tradičních důvodů, se zdravým dětem často ergokalciferol v rámci profylaxe dosud podává.) Substituce **testosteronu** u dospělých mužů s CF, resp. estrogenů u CF žen musí být individuálně zvážena, může přinést benefit. Jako efektivní jsou hodnoceny **bisfosfonáty** u pacientů po transplantacích, se zmínkou o možných nežádoucích účincích, zejména bolesti kostí po intravenózním podání pamidronátu. Jako slibný je hodnocen **růstový hormon** u dětí s CF, nicméně **CF není v současné době indikací** k podání růstového hormonu.

Také nejnovější **standard ECFS** péče o pacienty s CF [65] se zabývá kostním poškozením u této choroby, je zdůrazňován deficit trabekulární kosti. Standard ECFS doporučuje započít se screeningovým vyšetřením DXA již v 6 letech věku, s následnými kontrolami á 2–3 roky. Častější kontroly jsou doporučovány při zjištění nízké denzity, u pacientů s FEV<sub>1</sub> < 50 %, s rodinnou anamnézou osteoporózy a na vysokých dávkách kortikosteroidů. Z léčebně – preventivních strategií je doporučena suplementace vitamínů D a K, zvýšený příjem mléčných výrobků, zvýšená tělesná aktivita, suplementace pohlavních hormonů v případech defice. Je doporučeno každoroční vyšetření hladiny vitamínu D. Pokud méně agresivní opatření nemají efekt, s léčbou (bisfosfonáty a další specifické léky) se nemá otálet zejména u pacientů před transplantací.

#### Závěr

Na změnách denzity kostního minerálu u pacientů s CF se uplatňuje více faktorů. Specifickým rizikovým obdobím z tohoto hlediska je puberta a adolescence. Při hodnocení denzity kostního minerálu u CF pacienta je třeba přihlédnout k maturaci a tělesným parametrům, zejména výšce a hmotnosti. Frekvence nálezu snížené denzity kostního minerálu u cystické fibrózy může být v některých případech nadhodnocena. Preventivní opatření jsou nezbytná již v prepubertálním věku. U CF je důležité včasné odhazení kostního onemocnění, protože v dospělosti je možno dosáhnout již jen malého zlepšení.

#### Seznam zkratk:

25-(OH)-D	25-hydroxyvitamin D
1,25-(OH) <sub>2</sub> -D	1,25-dihydroxyvitamin D
BMA	bone mineral area (plocha kostního minerálu)
BMD	bone mineral density (denzita kostního minerálu)

BMC	bone mineral content (obsah kostního minerálu)
CF	cystic fibrosis (cystická fibróza)
CFRDM	cystic fibrosis related diabetes mellitus (diabetes mellitus na podkladě cystické fibrózy)
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (regulátor transmembránové vodivosti iontů)
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry (dvouenergiová absorpciometrie)
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
FEV <sub>1</sub>	one-second forced expiratory volume (jednosekundový usilovný výdech)
NTx	N-terminal telopeptide kolagenu I. typu (N-terminální telopeptid)
pQCT	peripheral quantitative computed tomography (periferní kvantitativní výpočetní tomografie)
QCT	quantitative computed tomography (kvantitativní výpočetní tomografie)

### Literatura:

- Vávrová V et al. Cystická fibróza. Praha: GRADA Publishing, 2006.
- Quinton PM. Chlorid impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983;301:421–422.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073–1080.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsky N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066–1073.
- Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059–65.
- Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration* 2000;67:117–33.
- Thiagarajah JR, Verkman AS. CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:594–9.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589–95.
- <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/> – navštíveno 7. 7. 2006.
- Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, Tullis E, Durie P. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;52:1159–1164.
- Hahn TJ, Squires AE, Halstead LR, Strominger DB. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D concentration and disordered mineral metabolism in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979;94:38–42.
- Mischler EH, Chesney PJ, Chesney RW, Mazess RB. Demineralization in cystic fibrosis detected by direct photon absorptiometry. *Am J Dis Child* 1979;133:632–5.
- Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JC, Batch JA, Potter JM, Lewindon PJ, Powell E, Wainwright CE, Bell SC. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax* 2004;59:149–55.
- Fok J, Brown NE, Zuberbuhler P, Tabak J, Tom M. Low bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Can J Diet Pract Res* 2002;63:192–7.
- Greer RM, Buntain HM, Potter JM, Wainwright CE, Wong JC, O'Rourke PK, Francis PW, Bell SC, Batch JA. Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. *Osteoporos Int* 2003;14:404–11.
- Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, Holics K, Toth M, Arato A, Tulassay Z, Tulassay Z, Szathmari M. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:401–6.
- Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, Brown SA, Renner JB, Chalmerskulrat W, Lester GE. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int* 2002;13:151–7.
- Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Consensus Conference Report: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888–96.
- Baroncelli GI, De Luca F, Magazzu G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C, Berteloni S, Saggese G. Bone demineralization in cystic fibrosis: evidence of imbalance between bone formation and degradation. *Pediatr Res* 1997;41:397–403.
- Elkin SL, Fairney A, Burnett S, Kemp M, Kyd P, Burgess J, Compston JE, Hodson ME. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2001;12:366–372.
- Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL Niven R, Economidou G, Horrocks AW, Freemont AJ, Mawer EB, Adams JE. Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 1999;54:961–967.
- Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004;35:771–6.
- Schulze KJ, O'Brien KO, Germain-Lee EL, Booth SL, Leonard A, Rosenstein BJ. Calcium kinetics are altered in clinically stable girls with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3385–91.
- Schulze KJ, Cutchins C, Rosenstein BJ, Germain-Lee EL, O'Brien KO. Calcium acquisition rates do not support age-appropriate gains in total body bone mineral content in prepuberty and late puberty in girls with cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006;17:731–40.
- Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul MC, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone* 2004;35:595–603.
- King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005;25:54–61.
- Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? *Eur Respir J*. 2005;25:9–11
- Vaniček H, Brátová M, Pozler O, Kohout P. Intestinal Permeability in Cystic Fibrosis Patients. Book of Abstracts, 22. European CF Conference, Berlin 1998; PS2–20:85.
- Castellani C, Malerba G, Sangalli A, Delmarco A, Petrelli E, Rossini M, Assael BM, Mottes M. The genetic background of osteoporosis in cystic fibrosis: Association analysis with polymorphic markers in four candidate genes. *J Cyst Fibros*. Publikace na internetu před tiskem, 16. 5. 2006.
- Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI, Dufer D, Carlson ME, Wang CI. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;113:295–300.
- Marin VB, Velandia S, Hunter B, Gattas V, Fielbaum O, Herrera O, Diaz E. Energy expenditure, nutrition status, and body composition in children with cystic fibrosis. *Nutrition* 2004;20:181–6.
- Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001;69:321–6.
- Alex G, Catto-Smith AG, Ditchfield M, Roseby R, Robinson PJ, Cameron FJ, Oliver MR. Is significant cystic fibrosis-related liver disease a risk factor in the development of bone mineralization abnormalities? *Pediatr Pulmonol* 2006;41:338–44.
- Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, White H, Oldroyd B, Truscott JG, Harvey JM, Shearer MJ. Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325–31.
- Rashid M, Durie P, Andrew M, Kalnins D, Shin J, Corey M, Tullis E, Pencharz PB. Prevalence of vitamin K deficiency in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1999;70:378–82.
- Nicolaidou P, Stavrinadis I, Loukou I, Papadopoulou A, Georgoulis H, Douros K, Pritis KN, Gourgiotis D, Matsinos YG, Doudounakis S. The effect of vitamin K supplementation on biochemical markers of bone formation in children and adolescents with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 2006;165:540–5.
- Chavasse RJ, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:119–22.
- Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:212–7.
- Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Lechtzin N. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in adults with CF and effect of high dose ergocalciferol supplementation. *Ped Pulmonol* 2003;25:S350.
- Back EI, Frindt C, Nohr D, Frank J, Ziebach R, Stern M, Ranke M, Biesalski HK. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? *Am J Clin Nutr* 2004;80:374–84.
- Madarasi A, Lugassi A, Greiner E, Holics K, Biro L, Mozsary E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 2000;44:207–11.
- Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper, DM, Collins CE, Garg ML. Oxidative stress in cystic fibrosis: dietary and metabolic factors. *J Am Coll Nutr* 2001;20(2 Suppl):157–65.
- Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec* 2003;275A(2):1081–101.
- Frost HM, Schonau E. The „muscle-bone unit“ in children and adolescents: a 2000 overview. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:571–90.
- Neu CM, Rauch F, Manz F, Schoenau E. Modeling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 2001;12:538–47.
- Ionescu AA, Evans WD, Pettit RJ, Nixon LS, Stone MD, Shale DJ. Hidden depletion of fat-free mass and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2003;124:2220–8.
- Sheaf EF, Haworth CS, Gunn E, Bilton D, Scott MA, Compston JE. Osteoclastogenesis during Infective Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:306–11.
- Aris RM, Stephens AR, Ontjes DA, Denene Blackwood A, Lark RK, Hensler MB, Neuringer IP, Lester GE. Adverse alterations in bone metabolism are associated with lung infection in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1674–1678.

49. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Martin L, Elborn JS, Sharples LD, Adams JE. Inflammatory related changes in bone mineral content in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2004;59:613–7.
50. Gordon CM, Binello E, Leboff MS, Wohl ME, Rosen CJ, Colin AA. Relationship between insulin-like growth factor I, dehydroepiandrosterone sulfate and proresorptive cytokines and bone density in cystic fibrosis. *Osteoporos Int* 2006;17:783–790.
51. Bianchi ML, Romano G, Saraifogher S, Costantini D, Limonta C, Colombo C. BMD and body composition in children and young patients affected by cystic fibrosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:388–96.
52. Moshang T, Holsclaw DS Jr. Menarchal determinants in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1980;134:1139–42.
53. Landon C, Rosenfeld RG. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. *Am J Dis Child* 1984;138:388–91.
54. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, Adams J, Jacobs HS. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:187–95.
55. Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, Hjelte L, Gottlieb C. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Hum Reprod* 1998;13:2092–7.
56. Leifke E, Friemert M, Heilmann M, Puvogel N, Smaczny C, von zur Muhlen A, Brabant G. Sex steroids and body composition in men with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2003;148:551–7.
57. Conway SP, Morton AM, Oldroyd B, Truscott JG, White H, Smith AH, Haigh I. Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis: prevalence and associated factors. *Thorax* 2000;55:798–804.
58. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Jorgensen B, McGregor C, Schulman L. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996;101:262–9.
59. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Donovan D, McGregor C, Schulman LL. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation* 1999;68:220–7.
60. Elkin SL, VEDI S, Bord S, Garrahan NJ, Hodson ME, Compston JE. Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1470–4.
61. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW, Freemont TJ. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *CHEST* 2000;118:434–439.
62. Bayer M, Kutlík Š, Feber J, Gut J. *Metabolická onemocnění skeletu u dětí*. Praha: GRADA Publishing, 2002.
63. Aris RM, Renner JB, Winders AD, Buell HE, Riggs DB, Lester GE, Ontjes DA. Increased rate of fractures and severe kyphosis: sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Intern Med* 1998;128:186–193.
64. Rossini M, Del Marco A, Dal Santo F, Gatti D, Braggion C, James G, Adami S. Prevalence and correlates of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis. *Bone* 2004;35:771–6.
65. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7–26.
66. Flohr F, Lutz A, App EM, Matthys H, Reincke M. Bone mineral density and quantitative ultrasound in adults with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2002;146:531–6. [http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD\\_OP2005.pdf](http://www.iscd.org/Visitors/pdfs/ISCD_OP2005.pdf) – navštíveno 7. 7. 2006.
68. Bachrach LK, Loutit CW, Moss RB. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994;96:27–34.
69. Bhudhikanok GS, Lim J, Marcus R, Harkins A, Moss RB, Bachrach LK. Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996;97:103–111.
70. Haworth CS, Selby PL, Horrocks AW, Mawer EB, Adams JE, Webb AK. A prospective study of change in bone mineral density over one year in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2002;57:719–23.
71. Hardin DS, Arumugam R, Seilheimer DK, LeBlanc A, Ellis KJ. Normal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:363–368.
72. Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:516–20.
73. Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:688–93.
74. Giron RM, Sanchez Molini P, Garcia Vadillo A, Quintana ML, Rodriguez Salvanes F, Jimenez I, Mancha A, Cisneros C, Ancochea J. Efectividad en la aplicación de tres protocolos de prevención y tratamiento de la osteoporosis en pacientes adultos con fibrosis quística. [Protocol for prevention and treatment of osteoporosis in patients with cystic fibrosis] *Med Clin (Barc)* 2005;125:325–8.
75. Buntain HM, Greer RM, Wong JC, Schluter PJ, Batch J, Lewindon P, Bell SC, Wainwright CE. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 2005;41:317–22.
76. Haslam RH, Borovnicar DJ, Stroud DB, Strauss BJ, Bines JE. Correlates of prepubertal bone mineral density in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;85:166–71.
77. Mortensen LA, Chan GM, Alder SC, Marshall BC. Bone mineral status in prepubertal children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2000;136:648–52.
78. Botton E, Saraux A, Laselve H, Jousse S, Le Goff P. Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:327–35.
79. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JC, Batch J, Lewindon P, Wainwright CE. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax* 2006;6:146–54.
80. Cawood TJ, McKenna MJ, Gallagher CG, Smith D, Wen YC, Gibney J, Dodd JD, O'Shea D. Oral bisphosphonates improve Bone Mineral Density in adults with cystic fibrosis. *Ir Med J* 2005;98:270–3.
81. Gronowitz E, Mellstrom D, Strandvik B. Normal annual increase of bone mineral density during two years in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004;114:435–42.
82. Hardin DS, Rice J, Ahn C, Ferkol T, Howenstine M, Spears S, Prestidge C, Seilheimer DK, Shepherd R. Growth hormone treatment enhances nutrition and growth in children with cystic fibrosis receiving enteral nutrition. *J Pediatr* 2005;146:324–8.
83. Eubanks V, Koppersmith N, Wooldridge N, Clancy JP, Lyrene R, Arani RB, Lee J, Moldawer L, Atchison J, Sorscher EJ, Makris CM. Effects of megestrol acetate on weight gain, body composition, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;140:439–44.
84. McKone EF, Tonelli MR, Aitken ML. Adrenal insufficiency and testicular failure secondary to megestrol acetate therapy in a patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:381–3.
85. Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:49–58.
86. Ringuier B, Leboucher B, Leblanc M, Troussier F, Duveau E, Audran M, Ginies JL. [Effect of oral bisphosphonates in patients with cystic fibrosis and low bone mineral density] *Arch Pediatr* 2004;11:1445–9. – Anglický abstrakt článku ve francouzštině.
87. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, Hecker TM, Renner JB, Guillen U, Brown SA, Neuringer IP, Chalermkulrat W, Ontjes DA. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:77–82.
88. Hanly JG, McKenna MJ, Quigley C, Freaney R, Muldowney FP, FitzGerald MX. Hypovitaminosis D and response to supplementation in older patients with cystic fibrosis. *Q J Med* 1985;56:377–85.



## **Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP – čestné členství**

Na základě doporučení výboru udělila Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP čestné členství prof. MUDr. Janu Štěpánovi, DrSc. Pan profesor je jedním ze zakládajících členů společnosti a dlouhá léta aktivně pracoval v jejím výboru. Na poli osteologie patří mezi vysoce uznávané odborníky u nás i ve světě.  
Blahopřejeme.

## **Cena SMOS za rok 2006**

Tak jako každý rok vyhlašuje Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP Cenu za nejlepší publikaci v roce 2006. O cenu se může ucházet člen společnosti, který je autorem nebo spoluautorem odborné publikace, jež vyšla v tištěné podobě u nás nebo v zahraničí v průběhu roku 2006. Vítězná práce bude vybrána odbornou porotou, jejíž členové se soutěže nesmí zúčastnit. Cena je dotována částkou 20 000 Kč.

Písemné přihlášky do soutěže spolu se separátním výtiskem příslušné práce zasílejte vědeckému sekretáři SMOS na adresu MUDr. Jan Rosa, DC Mediscan, Šustova 1930, 149 00 Praha 4. Uzávěrka soutěže – 30. 4. 2007. Cena bude slavnostně vyhlášena na 10. Mezinárodním kongresu českých a slovenských osteologů (Luhačovice, 28.–30. 10. 2007).

## **ECCEO7 (March 28–31, 2007 in Porto)**

Dear CNS Members,

We have the privilege to inform you that, as we did for the previous editions of ECCEO, 20 free registrations to ECCEO7 (March 28–31, 2007 in Porto) will be granted to members of your Society who are not sponsored by the pharmaceutical industry.

To benefit from this offer limited to IOF affiliated societies, the list of delegates to ECCEO7 should be sent by an authorised representative of the society, to Delphine Baudouin at KIT (dbaudouin@kit-group.org), for February 1, 2007, at the very latest. Members taking benefit of this offer should certify that they are not sponsored by pharmaceutical industry or by any other external sponsor.

We have the pleasure to forward you, hereby enclosed, the program of ECCEO7.

We really hope that you will find interest in this offer. We rely on you to distribute this information within your membership.

Very best regards,  
Jean-Yves Reginster

Pierre D. Delmas

## Ze světové literatury

**Clin Ther.** 2006 Feb;28(2):236–42.

**Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis.**

**Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, Herings RM.**

Autoři se zabývali perorálními bisfosfonáty a setrváním žen s postmenopauzální osteoporózou na této léčbě. Zpracované údaje pocházely z databáze PHARMO Record Linkage System, která obsahuje záznamy o více než milionu subjektů v definovaných oblastech Holandska.

**Metodika:** Do studie byly zařazeny ženy starší 55 let nebo hospitalizované pro obtíže spojené s menopauzou, jimž byla mezi lednem 2000 a zářím 2003 předepsána terapie alendronátem (denní či týdně), etidronátem (denní) nebo risedronátem (denní). Hodnotila se persistence na léčbě za 365 dní a déle, vztah mezi setrváním na terapii a typem bisfosfonátu, věkem, nežádoucími účinky v oblasti gastrointestinálního traktu a zlomeninami. Mezi další hodnocené faktory patřila předchozí antiosteoporotická léčba, přítomnost léky navozené osteoporózy, užívání hormonální substituční terapie, raloxifenu nebo systémových kortikoidů v posledních šesti měsících před zařazením do studie.

**Výsledky:** Zařazeno bylo celkem 2 124 žen průměrného věku 71,6 let. Po roce setrvalo na týdenní léčbě alendronátem 51,9 % a na terapii denním bisfosfonátem 30,1–42,2 % žen. Multivariační analýza ukázala, že týdenní léčba alendronátem je významněji preferována oproti denní (RR 1,56; 95 % CI 1,32–1,85). Pravděpodobnost persistence na denním bisfosfonátu nezávisela na jeho typu. Přerušování léčby mělo vztah k výskytu nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu.

**Závěry:** V této studii jsou nezávislými determinanty persistence na léčbě perorálními bisfosfonáty, interval podávání a manifestace nežádoucích účinků terapie. Ačkoli je týdenní podávání spojeno s významně vyšší persistencí na léčbě, pořád tato není optimální.

**J Bone Miner Res.** 2006 Apr;21(4):536–42.

**Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors.**

**Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassey Z, Luisetto G, Padrino JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ.**

Cílem studie bylo zhodnotit účinnost ranelátu stroncia ve vztahu k hlavním rizikovým faktorům zlomeniny obratlů: věku, počáteční denzitě kostního minerálu (BMD), předchozím frakturám, výskytu osteoporózy v rodině, počátečnímu BMI a expozici nikotinu. Autoři použili data dvou mezinárodních, randomizovaných a dvojitě zaslepených studií, jichž se po dobu tří let zúčastnilo celkem 5 082 žen průměrného věku 74 let (2 536 dostávalo stroncium ranelát 2g denně, 2 546 bylo na placebo). Byl použit Coxův model porovnávání relativního rizika.

**Výsledky:** Léčba vedla k poklesu relativního rizika vertebrálních (RR = 0,60 /0,53–0,69/;  $p < 0,001$ ) i nevertebrálních (RR = 0,85 /0,74–0,99/;  $p = 0,03$ ) zlomenin. Riziko fraktury obratle pokleslo u žen pod 70 let věku o 37 % ( $p = 0,003$ ); u 42 % u žen mezi 70–80 lety ( $p < 0,001$ ) a o 32 % u žen starších 80 let ( $p = 0,013$ ). U všech žen s osteopenií bylo relativní riziko zlomeniny obratle 0,28 (0,07–0,99), u žen s osteoporózou 0,61 (0,53–0,70). Počáteční hodnota BMD přítom nehrála roli. Incidence fraktur obratlů u placebové skupiny stoupala s počtem předchozích zlomenin, to ale neplatilo pro ženy aktivně léčené ranelátem stroncia. U 2 605 žen bylo riziko první fraktury obratle sníženo o 48 % ( $p < 0,001$ ), riziko výskytu druhé

zlomeniny obratle léčba snížila o 45 % (1 100 žen,  $p < 0,001$ ). Navíc, riziko, že žena utrpí více než dvě fraktury obratlů, bylo sníženo o 33 % (1 365 žen,  $p < 0,001$ ). Rodinná anamnéza osteoporózy, vstupní BMI ani nikotinismus neměly na tyto výsledky vliv.

**Závěry:** Tříletá terapie ranelátem stroncia u postmenopauzálních žen významně snižuje riziko zlomenin v oblasti páteře, a to nezávisle na přítomnosti rizikových faktorů.

**Epilepsia.** 2006 Mar;47(3):510–5.

**Vitamin d levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine.**

**Mintzer S, Boppa P, Toguri J, Desantis A.**

Některá antiepileptika snižují hladiny 25-hydroxyvitaminu D a zvyšují kostní obrat.

Autoři se zabývali antiepileptiky obsahujícími karbamazepin a oxkarbazepin. U 24 kontrolních jedinců, 21 pacientů na karbamazepinu (CBZ) a 24 nemocných léčených monoterapií oxkarbazepinem (OXC) byly vyšetřeny plazmatické koncentrace 25-OH vitamínu D, parathormonu, osteokalcinu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (bALP) a N-telopeptidů crosslinků kolagenu I. typu (NTX) v moči. Nemocní na CBZ byli následně převedeni na na OXC a po šesti týdnech byly testy opakovány.

**Výsledky:** Hladiny 25-OH vit. D byly v porovnání s kontrolami sníženy u všech léčených (OXC 19,4  $\pm$  2,3 pg/ml; CBZ 20,4  $\pm$  2,4; zdraví 27,5  $\pm$  2,8;  $p = 0,052$ ). Pro OXC byl rozdíl významný ( $p < 0,05$ ). Hodnoty koncentrací parathormonu, bALP ani NTX se mezi skupinami významně nelišily, osteokalcin mírně stoupá u OXC, ale významně u CBZ. Protože v obou skupinách léčených jedinců byla data podobná, porovnávali se dále jen neléčení a léčeni jedinci. V takovém případě mají léčení významně vyšší bALP ( $p = 0,02$ ) a nižší 25-OH vit. D ( $p = 0,015$ ) než neléčení. Posledně zmíněná hodnota zůstává významná i po zahrnutí vlivu věku na koncentraci 25-OH vit. D. Po převedení CBZ nemocných na OXC k podstatné změně nedošlo.

**Závěry:** Nemocní s epilepsií, užívající karbamazepin nebo oxkarbazepin mají významně nižší plazmatické koncentrace 25-OH vitamínu D než zdraví kontrolní jedinci. Změny ostatních ukazatelů kostního obratu naznačují vztah k možnému sekundárnímu hyperparathyreoidismu. Suplementovat tyto pacienty vitamínem D se ukazuje jako opodstatněné a prozřívavé.

**Transplantation.** 2006 Mar 15;81(5):686–691.

**Discontinuing Antiresorptive Therapy One Year after Cardiac Transplantation: Effect on Bone Density and Bone Turnover.**

**Cohen A, Adesso V, McMahon DJ, Staron RB, Namerow P, Maybaum S, Mancini D, Shane E.**

V předchozích pracích autoři doložili významně nižší pokles kostní hmoty u nemocných, kteří byli ihned po transplantaci srdce léčeni alendronátem nebo kalcitriolem, v porovnání s transplantovanými, kteří dostali jen kalcium a vitamín D. Současnou otázkou k řešení je situace po vysazení této terapie během druhého roku po transplantaci.

**Metodika:** U nemocných, kteří podstoupili transplantaci srdce a byli posléze náhodně léčení alendronátem, kalcitriolem nebo jen kalcium s vitamínem D, byla měřena denzita kostního minerálu (BMD), hladiny kalcitropních hormonů a ukazatele kostního obratu po 12, 18 a 24 měsících od transplantace.

**Výsledky:** Zúčastnilo se 75 nemocných (34 z nich dostávalo alendronát, 25 kalcitriol, 16 kalcium a vitamín D). Během druhého roku sledování se u skupiny s kalcitriolem zvýšil kostní ukazatel resorpce, N-telopeptid, o 27 % ( $p \leq 0,001$ ). Marker formace,

kostní izoenzym alkalické fosfatázy, stoupl u těže skupiny o 54 % ( $p \leq 0,001$ ) a u nemocných s alendronátem o 32 % ( $p \leq 0,001$ ). BMD se významně nezměnilo.

**Závěry:** Ve druhém roce života po transplantaci srdce zůstává BMD stabilní, přestože u nemocných léčených kalcitriolem dochází k významnému vzestupu ukazatelů resorpce kostí. Znamená to, že anti-resorpční terapii je možné po roce od transplantace ukončit aniž by mělo dojít ke zvýšené ztrátě kostní hmoty. Nicméně zvýšený kostní obrát by mohl znamenat předzvěst ztráty kostní hmoty a riziko zlomenin v budoucnu a proto se tyto nemocní mají denzitometricky dlouhodobě sledovat.

#### Digestion. 2006 Mar 14;73(1):40–46

##### Analysis of Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Inflammatory Bowel Disease.

Frei P, Fried M, Hungerbuhler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA.

Autoři sledovali prevalenci a rizikové faktory vedoucí ke snížení denzity kostního minerálu (BMD) u nemocných s chronickým zápním střevním (IBD). Zúčastnilo se 88 nemocných (55 s Crohnovou chorobou, 30 s ulcerativní kolitidou, 3 s neurčenou kolitidou). Všichni podstoupili denzitometrické vyšetření bederní páteře a krčku femoru. Hodnoceno bylo Z skóre (porovnání se zdravými jedinci téhož věku a pohlaví) i T skóre (porovnání s mladými dospělými téhož pohlaví). Osteopenie a osteoporóza byly posuzovány podle kritérií WHO. K posouzení rizikových faktorů posloužila srovnávací analýza ve skupině a postupná regresní analýza.

**Výsledky:** Osteopenie v oblasti bederní páteře mělo 43 % vyšetřených, v oblasti krčku femoru 42 % vyšetřených. Osteoporóza byla nalezena u 14 % nemocných v axiálním skeletu a u 5 % v krčku femoru. S hodnotou Z skóre v oblasti bederní páteře koreloval body mass index, věk, počet resekcí střeva, lokální léčba steroidy a azathioprinem. Pro patologické T skóre bederní páteře je riziková kumulativní dávka steroidů, lokální kortikoidní terapie, věk a resekcí střeva. Co se týče proximálního femoru, se Z skóre koreluje body mass index, věk, lokální léčba steroidy a azathioprinem; významným prediktorem patologického T skóre v této oblasti je však pouze nízký body mass index.

**Závěry:** Osteopenie a osteoporóza jsou u nemocných s IBD častým nálezem. Mezi významné rizikové faktory vzniku osteoporotických změn v bederní páteři patří léčba kortikoidy a resekcí střeva. Nicméně rizikovým faktorem je již choroba sama. Denzitometrické vyšetření by tedy mělo být provedeno u všech nemocných s IBD bez ohledu na steroidní terapii.

#### Rheumatol Int. 2006 Mar;26(5):445–53

##### Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis.

Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, Caudarella R, D'Erasmus E, Fiore C, Isaia GC, Luisetto G, Muratore M, Oriente P, Ortolani S.

Jedná se o multicentrickou, randomizovanou, dvojité zaslepenou studii porovnání účinnosti a bezpečnosti léčby alfacalcidolem (1 µg denně) a vitamínem D (880 IU) s karbonátem kalcia (1 g denně). Zúčastnilo se 148 postmenopauzálních žen kavkazské etnické skupiny s normální výchozí sérovou hladinou vitamínu D. Studie trvala 18 měsíců. Na začátku, po roce a po 18 měsících ženy podstoupily měření denzity kostního minerálu (BMD). 69 (90,8 %) žen, které dostávaly alfacalcidol a 67 (93,1 %) žen na vitamín D bylo zařazeno do ITT analýzy. BMD bederní páteře se u žen léčených alfacalcidolem se po roce zvýšilo o 0,017 g/cm<sup>2</sup> (2,33 %), po 18 měsících o 0,021 g/cm<sup>2</sup> (2,87 %) oproti výchozí hodnotě ( $p < 0,001$ ). Při vitamínu D a kalcii tyto změny činily jen 0,005 g/cm<sup>2</sup> (0,70 %) v obou časech. Porovnání mezi oběma skupinami bylo statisticky významné ( $p = 0,018$ ; 0,005). U obou skupin došlo k nevýznamnému vzestupu BMD v proximálním femoru. Hladina kalcia se neměnila, frekvence nežádoucích účinků byla

v obou skupinách podobná.

**Závěr:** Při porovnání suplementace vitamínem D s kalcii a alfacalcidolem u postmenopauzálních žen se ukazuje alfacalcidol účinnějším na vzestup BMD bederní páteře. Bezpečnostní profil obou postupů se neliší.

#### J Bone Miner Res. 2006 Mar;21(3):397–405

##### Calcium- and vitamin d(3)-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial.

Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C.

Nízký přívod kalcia a nedostatečné zásoby vitamínu D mají svou roli při ztrátě kostní hmoty s postupujícím věkem a při rozvoji osteoporózy. Cílem studie bylo sledovat vliv podávání kalcia a vitamínu D3 na denzitu kostního minerálu (BMD) u mužů starších 50 let. Metodika: Šlo o dvouletou randomizovanou kontrolovanou studii, při níž 167 mužů (stř. věk +/- SD, 61,9 +/- 7,7 roku) dostávalo denně buď nízkotučné mléko obohacené 1 000 mg kalcia a 800 IU cholekalciferolu nebo žádný přírůstek. Sledovány byly změny BMD, plazmatické koncentrace 25-OH vitamínu D a parathormonu (PTH).

**Výsledky:** Studii dokončilo 149 mužů. Počáteční vyšetřené parametry se mezi oběma skupinami nijak nelišily. Střední denní příjem kalcia činil 941 +/- 387 mg, plazmatická koncentrace 25-OH vitamínu D byla 77 +/- 23 nmol. Po dvou letech byla u suplementované skupiny procentuální změna BMD v oblasti krčku femoru, celkové kyčle a na ultradistálním předloktí o 0,9–1,6 % menší než u nesuplementovaných ( $p < 0,08$  až  $p < 0,001$  po korekci na ostatní proměnné). BMD bederní páteře se u mužů na suplementaci zvýšila po roce i 18 měsících (0,8–1,0 %,  $p \leq 0,05$ ), ale po dvou letech nebyl rozdíl mezi skupinami významný (0,7 %; 95 % CI 0,3–1,7). Plazmatická koncentrace 25-OH vitamínu D se po roce u suplementovaných významně zvýšila a PTH u nich poklesl (+31 % a -18 %, obojí  $p < 0,001$ ) a tyto rozdíly zůstaly i po dvou letech. V žádné skupině nedošlo ke změně tělesné hmotnosti.

**Závěr:** Obohacení diety mužů nad 50 let věku nízkotučným mlékem s kalcii a vitamínem D představuje jednoduchý a levný způsob snížení věkem způsobené ztráty kostní hmoty na několika rizikových místech skeletu.

#### Osteoporos Int. 2006 Feb 3;:1–8

##### Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Lems WF, Lodder MC, Lips P, Bijlsma JW, Geusens P, Schrammeyer N, van de Ven CM, Dijkman BA.

Podávání alendronátu se ukázalo jako výhodné z hlediska zachování kostní tkáně u nemocných léčených z řady důvodů středními a vysokými dávkami prednisonu. Nejsou však údaje o pacientech, kteří jsou dlouhodobě léčení nízkou dávkou kortikoidů.

**Metodika:** Této dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii se zúčastnilo 163 nemocných s revmatoidní artritidou (RA), posuzovanou podle ACR kritérií. Všichni byli nejméně po tři měsíce léčení nízkou dávkou prednisonu ( $\leq 10$  mg/den). Účastníci dostali náhodně denní léčbu alendronátem nebo placebem. Muži a premenopauzální ženy v dávce 5 mg; postmenopauzální ženy v dávce 10 mg (nebo placebo) denně. Všichni dostávali současně suplementaci kalcii (500 či 1 000 mg denně podle bazálního příjmu dietou) a vitamínem D3 (400 IU denně). Denzitu kostního minerálu (BMD) bederní páteře (L1–L4) a kyčle autoři měřili na začátku studie, po 6 a po 12 měsících. V čase 0, 3 a 12 měsíců byl také vyšetřován kostní izoenzym alkalické fosfatázy a exkrece N-telopeptidu (NTX) do moči. RTG vyšetření hrudní a bederní páteře k hodnocení deformit obratlů podstoupili sledovaní na začátku studie a po dvanácti měsících.

**Výsledky:** Z hlediska věku, pohlaví, denní dávky prednisonu, hodnoty BMD a ukazatelů kostního obratu byly obě skupiny srovnatelné, nicméně počet nemocných s předchozími deformitami obratlů byl ve skupině léčené alendronátem o něco vyšší (54 % versus 39 %, nevýznamné). Po 12 měsících stoupá BMD v oblasti bederní páteře u skupiny na alendronátu o 3,7 %; u placebové skupiny o 1 % klesla ( $p < 0,0001$ ). V kyčli byly tyto změny +1,0 % a -0,1 % (statisticky nevýznamné). Již po třech měsících se kostní alkalická fosfatáza u aktivně léčené skupiny snížila o 16,9 %, na placebo o 3,3 % ( $p = 0,0005$ ). Exkrece NTX do moči při alendronátu klesá o 46,4 %, při placebo o 12,1 % ( $p < 0,0001$ ). Po dvanácti měsících, při porovnání počtu nemocných s novou zlomeninou, nebyl mezi skupinami významný rozdíl. Nežádoucí účinky se relativně častěji vyskytly u jedinců s těžkou RA: u 68 % nemocných na alendronátu a 73 % na placebo (statisticky nevýznamné), přičemž závažnější nežádoucí účinky zaznamenalo v těchto skupinách 13 % a 17 % (též nevýznamné).

**Závěr:** Alendronát má u nemocných s RA léčených malou dávkou prednisonu příznivý vliv na BMD v oblasti bederní páteře. Data podporují závěry, že preskripce alendronátu není výhodná jen u pacientů na vysoké dávce kortikoidů, ale také u nemocných s RA léčených nízkou dávkou prednisonu.

**J Bone Miner Res. 2006 Feb;21(2):324–31.**

**Effect of age-related chronic immobility on markers of bone turnover.**

**Chen JS, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, March LM, Sambrook PN, Simpson JM, Seibel MJ.**

Vliv akutní imobilizace na kostní obrat je dobře znám, ale dlouhodobé snížení hybnosti spojené s vyšším věkem ještě studováno nebylo. Autoři sledovali u 1064 seniorů žijících v residenčním zařízení některé ukazatele kostního obratu (aminoterminální propeptid kolagenu I. typu – P1NP; karboxyterminální telopeptid kolagenu I. typu-CTx); plazmatickou koncentraci parathormonu (PTH) a 25-hydroxyvitaminu D. Současně byly u účastníků studie hodnoceny pohybové schopnosti a statická rovnováha. U náhodně vybrané podskupiny 447 jedinců se vyšetřovaly i hodnoty plazmatického kreatininu, fosfátu, albuminu a kalcia.

**Výsledky:** Účastníci studie byli přestárlí, průměrně ve věku 86 let (rozmezí 65–101), 69 % z nich chodilo s dopomocí, 77 % mělo deficit vitamínu D. Hodnoty P1NP i CTx stoupaly s věkem u obou pohlaví. Významně korelovaly s vyšší PTH, kreatininu a albuminu (s výjimkou albuminu u žen). Hodnoty CTx a P1NP, korigované podle věku a pohlaví, byly významně vyšší u nemocných s nižší hybností a poruchou rovnováhy.

**Závěr:** Snížená hybnost zřejmě přispívá ke zvýšení kostního obratu, které je obvykle u seniorů pozorováno. Chronická relativní imobilita významněji ovlivňuje spíše kostní formaci než resorpci kosti.

**Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):245–51**

**Ten-year prediction of osteoporosis from baseline bone mineral density: development of prognostic thresholds in healthy postmenopausal women. The Danish Osteoporosis Prevention Study.**

**Abrahamsen B, Rejnmark L, Nielsen SP, Rud B, Nissen N, Mosekilde L, Barenholdt O, Jensen JE.**

U zdravých žen vyšetřených v prvních dvou letech po menopauze není nález osteopenie vzácností. Krátkodobé riziko fraktury je nízké, ale chybí posouzení dlouhodobého rizika zlomenin. Vzhledem k tomu, že ztráta kostní hmoty představuje jen několik procent ročně, šlo by výchozí hodnoty denzitometrie (BMD) využít k predikci dlouhodobého, desetiletého rizika. Cílem práce bylo zjistit prognostický práh pro jedince spojený s méně než 10% rizikem osteoporózy v rozmezí deseti let. Autoři analyzovali výsledky dvouenergiové rtg denzitometrie (DXA) bederní páteře (LS) a krčku femuru (FN) u 872 žen, které se zúčastnily předchozí dánské studie a nedostávaly v uplynulých deseti letech hormonální ani antire-sorpční terapii. Cílovou hodnotou bylo T skóre pod -2,5 v oblasti LS a/nebo FN či fraktura. Autoři posléze odvodili prognostické prahové parametry BMD, mající 90% negativní prediktivní hodnotu a 90% senzitivitu. Výchozí BMD předurčuje 76 % variability v LS během následujících 10 let. Desetileté riziko rozvoje osteoporózy nebo fraktury menší než 10 % měla u jednotlivé účastnice studie výchozí hodnota T skóre nad -1,4 (FN či LS, vždy ta nižší). To pokrývá 69 % populace. Ženy s výchozím T skóre pod -1,4 naopak měly během následujících deseti let 56 % riziko zlomeniny nebo BMD v pásmu osteoporózy. Hodnoty T skóre menší než 0,0 v oblasti LS (68 % populace), pod 0,0 v oblasti FN (72 %) nebo pod -0,6 (62 %) na horší z obou lokalit postihují 90 % populace, u níž dojde během následujících deseti let k rozvoji osteoporózy.

**Závěr:** Hodnoty BMD naměřené v prvních dvou letech po menopauze mají u zdravých žen dlouhodobou významnou předpovědní hodnotu. Souvislost je dosti přesvědčivá, aby poskytl prognostické prahové hodnoty, umožňující rozdělit populaci v období menopauzy na dvě skupiny.

**Osteoporos Int. 2006 Feb;17(2):193–200.**

**Osteoporosis in otherwise healthy perimenopausal and early postmenopausal women: Physical and biochemical characteristics.**

**Pouilles JM, Tremollieres FA, Ribot C.**

Populační studie dokládají, že asi 3–5 % perimenopauzálních žen již vyhovuje WHO kritériím pro postmenopauzální osteoporózu. Tento nález většinou souvisí s nějakou primární chorobou, jež zabránila dosažení „peak bone mass“ nebo vedla ke zvýšené ztrátě kostní hmoty v dospělosti. Nicméně u části těchto žen žádná příčina stavu nalezena nebyla. Autoři prospektivně sledovali 60 peria-časné postmenopauzálních žen (ve věku 52,2 +/- 2,5 roku) s nevysvětleným snížením kostní hmoty. Za kontrolní skupinu posloužilo 120 zdravých žen odpovídajících věkem i menopauzou. Sledované ženy s osteoporózou podstoupily řadu vyšetření. Dříve nedidiagnostikovaná patologie, která mohla mít vztah k poklesu kostní hmoty (dvakrát subklinická hypertyreóza, jednou zvýšené hladiny PTH), byla nalezena pouze u tří z nich. Na druhou stranu měly osteoporotické ženy významně nižší tělesnou hmotnost, v osobní a rodinné anamnéze vyšší výskyt zlomenin a vyšší kostní obrat (vyšší hladiny osteokalcinu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy, koncentrace CTX v moči) než kontrolní skupina. Tyto nálezy podporují teorii o genetické predispozici k osteoporóze a zvýrazňují prediktivní hodnotu fraktur v osobní a rodinné anamnéze při identifikaci osteoporózy u časné postmenopauzálních žen.

## Pokyny pro autory

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

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

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

### Zpracování rukopisu

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

### Rukopis musí mít tyto náležitosti:

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

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

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

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

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

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

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

#### Příklady:

##### Článek v časopise:

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

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

##### Monografie:

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

##### Kapitola z monografie:

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

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

Příspěvky zasílejte na adresu redakce:

Trios, s. r. o.  
redakce *Osteologického bulletinu*  
Zakouřilova 142  
149 00 Praha 4