

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Vedoucí redaktor:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc, Praha

### Užší rada:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc, Pardubice –  
zástupce šéfredaktora

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. Rastislav Džúrik, DrSc, Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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. 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: Ing. Eva Svobodová, Mgr. Hedvika Tvrďá

Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

Tisk: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

### 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.

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



## OBSAH

### ÚVODNÍK

- Vitamin D ve světle staletí** 47  
*M. Bayer*

### PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

- Význam vitamínu K pro kostní metabolismus** 49  
*I. Žofková*

- Alfakalcidol a riziko pádov pri osteoporóze** 53  
*P. Masaryk*

- Vitamin D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu** 62  
*B. Kalvachová*

### PŮVODNÍ PRÁCE

- DXA morfometria a možnosti jej využitia v klinickej praxi** 58  
*D. Čierny, Z. Killinger, J. Payer*

- Hladiny vitamínu D a ostatních parametrů kalciofosfátového metabolismu v prvních dnech života u zdravých donošených novorozenců** 70  
*J. Dort, M. Bayer, E. Dortová, V. Hadravová*

### DOPORUČENÝ POSTUP

- Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II. ČÁST DRUHA** 74

### INFORMACE

- Osteocentrum Hradec Králové** 82  
*V. Palička, P. Živný*

- Ze světové literatury** 84

- Vhodná ortopedická chirurgie zabraňující budoucím frakturám, 13. května 2007, Nyon, Švýcarsko** 87

- Důležité upozornění pro čtenáře!** 88

- 17. kurz IOF o osteoporóze, 29.–31. leden 2008, Lyon, Francie** 88

- Mezinárodní kongres IOF o osteoporóze v Bangkoku, 2008** 89

**Obrázek na titulní straně:** Zlomenina Th 4, 7, 8, 9 u pacientky s postmenopauzální osteoporózou (z archivu MUDr. V. Vyskočila, PhD.).



# OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

## EDITORIAL BOARD

### Editor in Chief:

Prof. MUDr. Milan Bayer, CSc, Praha

### Advisory Board:

Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc, Pardubice –

zástupce šéfredaktora

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. Rastislav Dzurík, DrSc, Bratislava, SR

MUDr. Tomáš Hála, Pardubice

Doc. MUDr. Pavel Horák, CSc, Olomouc

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. Ivana Žofková, DrSc, Praha

### 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

Ing. Eva Svobodová, Mgr. Hedvíka Tvrdá

Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiSc.

### DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4

e-mail: pfck@bohem-net.cz

### Printed by: OMIKRON Praha, spol. s r. o.

Doudova 22, 147 00 Praha 4

### 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

- Vitamin D in the Light of centuries** 47  
*M. Bayer*

### REVIEW

- The role of vitamin K in bone metabolism** 49  
*I. Žofková*
- Alfacalcidol and the risk of falls in osteoporosis** 53  
*P. Masaryk*
- Vitamin D – new findings and endocrine microsystems** 62  
*B. Kalvachová*

### ORIGINAL ARTICLE

- DXA morphometry and its potential use in clinical practice** 58  
*D. Čierny, Z. Killingger, J. Payer*
- Vitamin D and other parameters of calcium and phosphate metabolism in healthy term newborns after birth** 70  
*J. Dort, M. Bayer, E. Dortová, V. Hadravová*

### GUIDELINES

- Recommended procedures for diagnosing and treating postmenopausal osteoporosis II. PART TWO** 74

### INFORMATION

- Osteology Centre Hradec Králové** 82  
*V. Palička, P. Živný*
- News from around the world** 84
- Enabling orthopaedic surgeons to prevent future fractures, Nyon, Switzerland, May 13, 2007** 87
- Important note for readers!** 88
- 17<sup>th</sup> IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, January 29–31, 2008; Lyon, France** 88
- IOF World Congress on osteoporosis in Bangkok, 2008** 89

**Cover page:** Fractures of the 4<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup>, 8<sup>th</sup> a 9<sup>th</sup> thoracic vertebrae in a patient with postmenopausal osteoporosis (file image MUDr. V. Vyskočil, PhD.).

# Vitamín D ve světle staletí

M. BAYER

*Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. Lékařská fakulta UK Praha*

**Adresa:** prof. MUDr. M. Bayer, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2; e-mail: mbayer@lf1.cuni.cz

Fytoplankton oceánů na této planetě syntetizuje vitamín D již po 750 milionů let. Není tedy pochyb, že se jedná o látku pro život velmi významnou.

Doložené zprávy o zřejmé klinické manifestaci nedostatku vitamínu D u lidí pocházejí z období renesance a jsou spjaty s pozorováním nemocných dětí s křivicí a dospělých s projevy osteomalacie. Uvádí se, že základní příznaky rachitidy popsal německý lékař Reussner z Nördlingenu ve svých tezích v Basileji již v roce 1582 [1]. První kompletní klinický popis deficitní křivice posléze publikoval ve své doktorské práci Daniel Whistler v roce 1645 [2]. Ten se ovšem domníval, že onemocnění má prenatalní původ a souvisí s nadměrným příjmem alkoholu u matky. Během svého působení v Londýně v polovině sedmnáctého století se každý týden scházel s několika dalšími významnými lékaři a vědci k učeným diskuzím Francis Glisson. Jejich skupina se později stala základem Královské lékařské společnosti. V roce 1650 vydal s příspěvkem sedmi kolegů pojednání *De Rachitide*. V angličtině vyšlo o rok později s názvem *A treatise of the rickets, being a disease common to children* [3]. Glisson klasickou deficitní rachitidu studoval po několik let. Jako první ji odlišil od kurdějů a rozpoznal, že není vrozená, dědičná ani nakažlivá a nesouvisí se syfilidou. Byl velmi blízko úvahám o nutričních příčinách onemocnění, ačkoli o vitamínu D nemohl mít tušení [4]. Během dalších let se křivicí zabýval Cappel a později i Virchow [5,6].

Jedné zimy koncem osmnáctého století vydal v Anglii lékárník pacientce s údajným revmatizmem tresčů olej, aby si mazala bolavé klouby. Nemocná špatně porozuměla návodu k použití a místo lokální aplikace lék pila. Její stav se výrazně zlepšil. Zpráva o záračném uzdravení se rychle šířila a význam rybího tuku jako léčebného prostředku stoupal [7]. Nebylo však zatím známo, jak a na co v těle působí. O tom, že deficit vitamínu D s klinickou manifestací ve formě křivice či osteomalacie byl během období průmyslové revoluce velmi běžný, svědčí i údaj, že 80 % dětí mladších dvou let, přijatých v r. 1898 do dětské nemocnice v Bostonu, jevílo klinické známky rachitidy [8].

Řešení přineslo až století dvacáté. Přišlo se na to, že příčinou choroby je nedostatek lipofilního nutričního faktoru [9,10]. Teorie o předpokládané existenci nového vitamínu experimentálně doložil E. Mellanby v roce 1918 průkazem protikřivického účinku oleje z tresčích jater na lvíčatech v londýnské ZOO, posléze i na dětech. [11]. Po roce 1920 byla z rybího tuku izolována aktivní substance. Vitamín dostal označení „D“, protože vitamíny A, B a C byly tehdy již známy. Prakticky současně, v roce 1919, poukázal K. Huldschinsky na možnost prevence a léčby deficitní křivice expozicí slunečnímu záření nebo zdroji ultrafialového světla –

rtuťové obloukové lampě [12]. Poznání vztahu mezi oběma objevy přineslo rozsáhlý výzkum na poli sterolů. Došlo postupně k chemické izolaci [13,14] a posléze syntéze obou typů vitamínu D.

Přes tento pokrok se ve Spojených státech v letech 1910–1961 uvádí 13 807 úmrtí na křivici, z toho 8 387 u dětí mladších jednoho roku [15]. Ještě okolo roku 1940 byla rachitida označována za nejčastější chorobu v útlém dětství. Po zahájení suplementace vitamínem D konečně její výskyt rychle klesl a kolem roku 1960 byla již deficitní křivice považována za onemocnění relativně vzácné [16].

V sedmdesátých letech dvacátého století se pak otevřela nová éra výzkumu vitamínu D. Byla popsána jeho postupná hydroxylace v játrech a ledvinách a vznik konečné účinné substance, kalcitriolu [17]. Na výzkumech se podílel i lékař a badatel českého původu E. Kodicek [18,19]. Začalo být jasné, že účinky připisované vitamínu D jsou výsledkem syntézy hormonu, závislé z převážné části na působení ultrafialového světla na endogenní prekurzor [20].

Z ozáření kůže sluncem pochází v přírodě přes 90 % vitamínu D, který organizmus potřebuje. Je ovšem nutno počítat s tím, že se změnami, spojenými se stárnutím, klesá postupně schopnost pokožky tvořit vitamín D až o tři čtvrtiny. Nad 40 stupeň severní a pod 40 stupeň jižní zeměpisné šířky se během zimních měsíců pohybuje slunce v tak nevhodném úhlu, že se v kůži vitamín D takřka netvoří [21]. Z těchto důvodů a také v důsledku životního stylu (včetně zakrývání kůže pod vlivem náboženství apod.) je možno zaznamenat nedostatek vitamínu D u obyvatel řady států [22]. V současné době se uvádí, že v USA a Evropě je deficitem vitamínu D reálně ohroženo 30–50 % populace. Významným zdravotním problémem se tato situace stává také v Indii, Austrálii a na Novém Zélandu [23]. Jak uvádí práce Dorta a spol. v tomto čísle časopisu, i v České republice zřejmě bude problematika možného deficitu vitamínu D u těhotných žen a donošených novorozenců záležitostí, kterou je třeba se vážně zabývat.

Aktivní hydroxylovaný metabolit vitamínu D má, ačkoli je řazen do skupiny vitamínů, ve skutečnosti povahu steroidního hormonu s širokou paletou funkcí. Receptor pro kalcitriol byl nalezen u řady buněk v různých tkáních. Všeobecně se dá říci, že kalcitriol má imunopresivní aktivitu, zvyšuje diferenciaci a tlumí proliferaci buněk. Při deficitu vitamínu D trpí imunitní funkce a u dětí byla prokázána souvislost mezi deficitní rachitidou a výskytem pneumonie [24]. V experimentu kalcitriol potlačuje autoimunní encefalomyelitidu, snižuje incidenci diabetu a závažnost projevů lupusu, prodlužuje přežití štěpu po transplantaci a ovlivňuje i funkci systému renin-angiotenzin [25]. Léčba hydroxylovanými deriváty vitamínu D se také ukázala efektivnější

než kalcitonin nebo některé bisfosfonáty při posttransplantačních osteopeniích [26]. O endokrinních mikrosystémech a řadě dalších nových poznatků v metabolismu a uplatnění vitamínu D se dočtete v tomto čísle časopisu v článku B. Kalvachové. O příznivém vlivu aktivních forem vitamínu D na celý muskuloskeletální systém, a v důsledku toho na riziko pádů pojednává článek P. Masaryka. Zdá se, že tento podivuhodný hormon rozhodně zasluhuje naši pozornost i do budoucna.

### Literatura

- Ringe JD. Vitamin D deficiency and osteopathies. *Osteoporos Int* 1998;Suppl.8:S35–S39.
- Whistler D. De morbo puerili Anglorum quem patrio idiomate indigenae vocant The Rickets. Leyden, 1645.
- Glisson F. A treatise of the rickets, being a disease common to children. Translated and edited by N. Culpeper. London: P.Cole, 1651.
- Dunn PM. Francis Glisson (1597–1677) and the „discovery“ of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F154–155.
- Cappel JFL. Versuch einer vollständigen Abhandlung über die sogenannte Englische Krankheit. Berlin, Stettin:Friedrich Nicolai, 1787.
- Virchow R. Das normale Knochenwachstum und die rachitische Störung desselben. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1853;5:409–507.
- Baylink D, Ogata E. The past, present and future of D-hormone and analogs. *New Aspects of Alfacalcidol and D-Hormone Analogs, symposium WCO v Chicagu, 2000*;sborník abstrakt:5–7.
- Cone TE Jr. History of American pediatrics. Boston: Little, Brown & Co 1979;121.
- McCollum EV, Davies M. The necessity of certain lipids in the diet during growth. *J Biol Chem* 1913;15:167–172.
- McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922;53:293–296.
- Mellanby E. Accessory food factors (vitamins) in the feeding of infants. *Lancet* 1920;1:856–862.
- Huldschinsky K. Heilung von Rachites durch Künstliche Höhensonne. *Dtsch Med Wschr* 1919;45:712–717.
- Windaus A, Linsert O. Vitamin D. *Justus Liebigs Ann Chem* 1928;465:148–155.
- Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, et al. The distillation of vitamin D. *Proc R Soc Lond Biol* 1931;107:76.
- Weick MT. A history of rickets in the United States. *Am J Clin Nutr* 1967;20:1234–1241.
- Harrison HE. The disappearance of rickets. *Am J Public Health* 1966;56:734–737.
- Lund J, DeLuca H. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver and blood serum. *J Lipid Res* 1969;7:739–744.
- Wilczek H. Sedmdesát let a tři éry vitamínu D. *Čas Lék čes* 1994;133:558–561.
- Pelc B, Kodicek E. Synthesis of [4–14C] ergosterol and [4–14C] ergocalciferol. *J Chem Soc Perkin Trans* 1972;1:2980–2981.
- Welch TR. Vitamin D-deficient rickets: The reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr*, 2000;137:143–145.
- Utiger RD. The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 1998;338:828–829.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93:69–77.
- Holick MF. Vitamin D deficiency pandemic: The healthful benefits of the D-lightful vitamin D. *Calcif Tissue Int* 2007;80(Suppl.1):S16.
- Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801–1804.
- Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type I diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362–371.
- García-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, et al. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997;60:155–159.

# Význam vitamínu K pro kostní metabolismus

I. ŽOFKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

## SOUHRN

Žofková I.: **Význam vitamínu K pro kostní metabolismus**

Vitamín K je spolu s dalšími vitamíny významným výživovým faktorem regulujícím kostní metabolismus. Podporuje mineralizaci kostní matrix, tlumí osteoklastickou kostní resorpci a zvyšuje densitu kosti i její kvalitu. Nedostatek vitamínu K zvyšuje riziko osteoporotických fraktur. Významem vitamínu K pro metabolismus skeletu se zabývá přehledný článek.

*Klíčová slova: vitamín K, Glu-osteocalcin,  $\gamma$ -karboxylace, Gla-osteocalcin, osteoporóza*

## SUMMARY

Žofková I.: **The role of vitamin K in bone metabolism**

As numerous other vitamins, vitamin K appears to be an important nutritional factor regulating bone metabolism. Vitamin K supports mineralization of bone matrix, effectively inhibits osteoclastic bone resorption and increases bone density and quality. Vitamin K deficiency is associated with an increased risk of osteoporotic fractures. The role of vitamin K in skeletal metabolism is described in the review article.

*Keywords: vitamin K, Glu-osteocalcin,  $\gamma$ -carboxylation, Gla-osteocalcin, osteoporosis*

*Osteologický bulletin 2007; 12 (2):49–51*

**Adresa:** prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, tel. 224 905 307, e-mail: izofko@endo.cz

Došlo do redakce: 27. 3. 2007

Přijato k tisku: 17. 5. 2007

## Úvod

Osteoporóza je onemocněním s multifaktoriální patogenezi, v níž se významnou měrou uplatňují faktory genetické, hormonální i vlivy zevního prostředí. Mimořádná úloha je připisována výživě. Riziko osteoporózy zvyšuje deficit kalcia a vitamínu D a dalších dietních faktorů – proteinů, fytoestrogenů, vitamínu A, E a kyseliny askorbové a vitamínu K [1,2,3]. Vitamín K byl původně identifikován jako základní faktor hemokoagulace, ale v posledních letech se množí zprávy o jeho ochranném vlivu na některé tkáně schopné syntetizovat specifické vitamín K-dependentní proteiny [4,5]. Jde tedy o faktor s pleiotropním účinkem, který kromě řízení hemokoagulace chrání cévy proti ateroskleróze, játra proti neoplazii a skelet proti osteoporóze [5].

## Chemická struktura a funkce vitamínu K

Vitamín K je chinon, jehož přirozené formy (vitamín K<sub>1</sub> a K<sub>2</sub>) mají společné jádro 2-methyl-1,4 naphthochinon, ale liší se strukturou vedlejšího řetězce na 3. pozici (u vitamínu K<sub>1</sub> je jím ftylylový, u vitamínu K<sub>2</sub> multiprenylový řetězec). V tradiční nomenklatuře IUPAC-IUB (Subcommittee on Nomenclature of Quinones) je vitamín K<sub>1</sub> (produkovaný rostlinami) označován jako fylochinon a vitamín K<sub>2</sub> (produkovaný bakteriemi) jako menachinon. Syntetickou formou je vitamín K<sub>3</sub> (menadion).

Vitamín K je kofaktorem enzymu katalyzujícího posttranslační konverzi glutamylových zbytků biologicky neaktivních Glu-proteinů na  $\gamma$ -karboxyglutamyl. Gamma-karboxylované (aktivované) (Gla-) proteiny jsou zapojeny do

procesu hemokoagulace, ale také do řízení metabolismu kalcia a buněčného růstu. Z kostní tkáně bylo izolováno několik nekolagenních Gla-proteinů, z nichž nejvýznamnější je osteocalcin. Exprimován je v osteoblastech pod kontrolou 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamínu D<sub>3</sub> a kyseliny retinové. Aktivní gamma-karboxylovaná molekula je bílkovina se třemi Gla-zbytky v polohách 17, 21 a 24, které propůjčují osteocalcinu fyzikálně chemické vlastnosti umožňující jeho vazbu na hydroxyapatit. Stupeň karboxylace osteocalcinu je obrazem tvorby kostní matrix v průběhu několika let [6]. Z kosti byly izolovány i další proteiny aktivované vitamínem K. V současnosti je pozornost věnována zvláště matrix-gla-proteinu, který antagonizuje kalcifikační procesy indukované kostním morfogenetickým proteinem (BMP-2). Kromě kosti je exprimován také v hladké svalovině cévní stěny, kde tlumí kalcifikační proces [7].

V kosti je základní cílovou buňkou pro vitamín K osteoblast. Po vazbě na specifické jaderné proteiny stimuluje expresi a vyzrávání osteocalcinu a jeho akumulaci v kostní matrix [8,9]. Vitamín K mimoto indukuje apoptózu osteoklastů (i osteoblastů) a novotvorbu osteoklastů tlumí jednak přímo a jednak inhibicí osteoresorpčních cytokinů a prostaglandinů. Snižuje tak kostní remodelační aktivitu [10–12]. Deficit vitamínu K tedy metabolický obrat kosti zrychluje.

## Metabolismus vitamínu K

Vitamín K je rozpustný v tucích a jeho vstřebávání v tenkém střevě závisí na přiměřeném vylučování žluče a pan-

kreatických enzymů. V cirkulaci je z 90 % vázán na plazmatické lipoproteiny. Vylučuje se žlučí a ledvinami jako konjugát glukuronidu a sulfátu. Poločas vitamínu K<sub>1</sub> v plazmě je 1,5–3 hodiny. Vitamín K se akumuluje především v játrech, ale vysoký obsah menachinonů (MK-6, MK-7 a MK-8) byl identifikován také v trabekulární a kortikální kosti. Sezonní variace hladin vitamínu K ani pohlavní rozdíly nebyly pozorovány, což lze vysvětlit extrémním kolísáním hladin vitamínu v závislosti na dietě.

V průběhu stárnutí v důsledku zpomalení transportních mechanismů klesá biologická dostupnost vitamínu K a snižuje se citlivost jeho tkáňových receptorů. Hladiny nekarboxylovaného (Glu-) osteokalcinu proto stoupají [13]. Jak ukázala studie na thajské populaci, hladiny Glu-osteokalcinu v séru přesahují horní hranici normy (2,314 ng/ml) až u 39 % starších žen [14]. Postupné zvyšování hladin tohoto parametru však lze zaznamenat již v časně fázi menopauzy [13].

Nutričním zdrojem vitamínu K<sub>1</sub> jsou soja, olivový olej a listová zelenina. Vitamín K<sub>2</sub> je obsažen v některých sýrech, másle, játrech a vaječném žloutku. Minimální příjem pro zajištění syntézy koagulačních Gla-proteinů v játrech je 1 ug/den/ kg hmotnosti. Optimální karboxylace osteokalcinu však lze docílit až dávkami podstatně vyššími. Zatímco porucha hemokoagulace je poměrně časným projevem deficitu vitamínu K, osteoporóza je následkem pozdním. Rizikovými skupinami jsou kromě starých osob také děti s poruchami vstřebávání živin (zvláště tuků) ve střevě, nejčastěji při cystické fibróze a obstrukční žloutence, nedonošení a asfyktičtí novorozenci a děti matek léčených antiepileptiky. Vitamín K prochází velmi špatně placentou i do mléka, takže jeho deficitem a následným zpomaleným vývojem skeletu je ohrožena většina novorozenců [15].

### Metody měření homeostázy vitamínu K

Citlivou, i když nespecifickou nepřímou metodou měření homeostázy vitamínu K je stanovení des-gamma-karboxylované formy protrombinu, jež se při poruše metabolismu vitamínu K ve zvýšené míře uvolňuje do cirkulace. Koncentrace vitamínu K je přímo měřitelná v krvi pomocí HPLC (high performance liquid chromatography). Problémem této metody je technická náročnost a nízká specifická a vysoká variabilita měření. Vzhledem ke kolísání sérových koncentrací v závislosti na příjmu potravou aktuální hladiny vitamínu K nejsou obrazem jeho dlouhodobé bilance. Těmto úskalím čelí metoda založená na měření Glu-osteokalcinu (frakce nevázaná na hydroxyapatit) s použitím RIA kitů stanovujících intaktní molekulu nebo její N-terminál [16]. Nevýhodou metody je zkřížená reakce s fragmenty molekuly a nutnost standardizace na hydroxyapatit, který se přidává do média za účelem vyvážení osteokalcinu. Nicméně jde o velmi citlivou metodu, kterou lze měřit i velmi nízké hladiny Glu-osteokalcinu. Koncentrace Glu-osteokalcinu v séru vyjádřená v procentech celkového osteokalcinu je nejcitlivějším ukazatelem kostní homeostázy vitamínu K [17, 18]. Protože gamma-karboxylace osteokalcinu je modulována D-hormonem, je třeba při každém měření vzít v úvahu i hladiny 25-OH D vitamínu v séru.

### Vztah homeostázy vitamínu K ke kostní denzitě a kvalitě. Význam genu pro apolipoprotein E

Warfarin, antagonist vitamínu K, aktivuje resorpci a tlumí novotvorbu kosti a snižuje denzitu osového i periferního skeletu [19]. Ukázalo se také, že nepříznivý stav homeostázy vitamínu K navozený dietou nebo antikoagulační léčbou může u chronicky hemodialyzovaných nemocných urychlit vývoj renální osteodystrofie [20]. Ženy s nízkým příjmem vitamínu K měly zvýšené riziko fraktur krčku femoru [6] a naopak u osteoporotiků s frakturami krčku femoru nebo obratlů byly měřeny zřetelně vyšší hodnoty Glu-osteokalcinu v séru než u žen bez fraktur. Přitom byl zaznamenán silnější vztah sérových hladin Glu-osteokalcinu k rychlosti šíření zvuku kostí než k její denzitě měřené DXA [21]. Metaanalýza 13 studií, sledujících vliv léčby vitamínem K po dobu 6 a více měsíců, prokázala zpomalení ztráty kostní hmoty a v sedmi z nich bylo zaznamenáno i snížení rizika fraktur [22]. Sami jsme analyzovali vztah sérových hladin Glu-osteokalcinu k parametrům ultrazvukové denzitometrie a DXA u 113 post-menopauzálních žen. Pomocí faktorové analýzy jsme zjistili, že index Glu-osteokalcin/Gla-osteokalcin koreloval s faktorem elasticity. Naopak korelaci tohoto indexu s kostní denzitou měřenou pomocí DXA jsme neprokázali [23]. Také další studie [24] ukázala, že vitamín K má těsnější vztah ke kvalitě než k denzitě kosti. Podávání vitamínu K<sub>2</sub> zabránilo ztrátě její pevnosti u postmenopauzálních žen, aniž významněji ovlivnilo její denzitu.

Význam genetiky pro vznik osteoporózy je dobře znám. Řada polymorfizmů genů pro kalciotropní látky a jejich receptory je vztahována k „peaku“ i pozdějšímu úbytku kostní hmoty a k riziku fraktur. Jedním z kandidátních genů osteoporózy je gen pro apolipoprotein E (ApoE) [25]. Vztah tohoto ukazatele rizika kardiovaskulárního onemocnění ke kostnímu metabolismu lze vysvětlit regulací syntézy transportních lipoproteinů pro vitamín K a jejich koncentrace v cirkulaci a v kosti. Gen pro ApoE tedy nepřímo kóduje saturaci kostní tkáně vitamínem K. Také gamma-karboxylace je pravděpodobně pod kontrolou dalšího specifického genu (polymorfizmy GGCX, VKORC1 a CALU) [26]. V asocičních studiích u japonských žen byl nalezen vztah mezi polymorfizmem GGCX (Arg325Gln) a kostní denzitou předloktí [27]. Účinek vitamínu K na skelet je tedy pravděpodobně determinován polygenně. Ověření vlivu zmíněných genů dalšími studiemi na velkých souborech je však nezbytné.

### Má vitamín K své místo v léčbě osteoporózy?

Zatímco rutinní podávání kalcia a vitamínu D je běžnou součástí ověřených léčebných schémat zaměřených na prevenci a léčbu osteoporózy, méně pozornosti bylo věnováno vitamínu K. Klinické studie ukazují, že dlouhodobý zvýšený příjem vitamínu K normalizuje remodelační aktivitu a zvýší denzitu axiálního skeletu u postmenopauzálních žen, zabrání ztrátě kostní hmoty indukované farmakologicky nebo imobilizací a sníží riziko fraktur [28,29]. Pozitivní efekt vitamínu K lze zesílit současnou suplementací vitamínu D [30–32]. Tato kombinace je zvláště vhodná u glukokortikoidy indukované osteoporózy, kde je ceněn pozitivní vliv vitamínu K na kvalitu kosti [33]. Zdá se, že současné podávání vitamínu K a D zrychluje peripubertální mineralizaci kosti u dívek [34]. Limitujícím faktorem léčby osteoporózy

vitamínem K je jeho dávkování, které je z hlediska kostního účinku podstatně vyšší než z hlediska řízení hemokoagula-ce. Naopak problematické jsou nežádoucí účinky vysokých dávek vitamínu K, při kterých stoupají hladiny cholesterolu a triglyceridů v séru a vznikají ektopické kalcifikace. Za optimální denní příjem z hlediska prevence a léčby osteoporózy je u žen považována dávka 90–100 ug, u mužů 120 ug fylochinonu [35]. V ČR je dostupný parenterální vitamín K<sub>1</sub> – fytomenadion (preparát Kanavit) (20 mg v 1 ml roztoku), v zahraničí Konaktion MM paediatric pro parenterální a perorální aplikaci [36]. Udržení správné homeostázy vitamínu K je tedy jedním ze základních požadavků prevence a úspěšné léčby osteoporózy. Farmakologické dávky vitamínu K by však měly být podávány pouze nemocným, u nichž byl deficit vitamínu prokázán (hodnota Glu-osteokalcinu v séru > 2,314 ng/ml).

### Závěr

Vitamín K je důležitým výživovým faktorem, který svým antirezorpčním působením pozitivně moduluje remodelaci kosti a zlepšuje její kvalitu. Dlouhodobý deficit vitamínu K v důsledku nedostatečného příjmu v potravě nebo poruchy jeho transportu k cílovým tkáním může být jedním z mechanismů urychlujících stárnutí kosti. Měření Glu-osteokalcinu v krvi umožňuje monitorovat homeostázu vitamínu K a tak identifikovat a léčit nemocné s nutričním deficitem. Molekulární podstata pleiotropního působení vitamínu K na organismus zatím není zcela jasná.

### Literatura

- Leveille SG, LaCroix AZ, Koepsell TD, Beresford S, Van Belle G, Buchner DM. Do dietary antioxidants prevent postmenopausal bone loss? *Nutrition Res* 1997; 17:1261–1269.
- Ganta DR, McCarthy M-B, Gronowicz GA. Ascorbic acid alters collagen integrins in bone culture. *Endocrinology* 1997;138:3606–3612.
- Advani S, Wimalawansa SJ. Bones and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep*. 2003;3:187–192.
- Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C, Szulc P, Hodges S et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* 2004;43:325–335.
- Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition* 2006;22:845–852.
- Shearer MJ. The roles of vitamin D and K in bone health and osteoporosis prevention. *Proc Nutr Soc* 1997;56:915–937.
- Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology (Carlton)* 2006;11455–461.
- Hoshi K, Nomura K, Sano Y, Koshihara Y. Nuclear vitamin K-2 binding protein in human osteoblasts – Homologue to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1631–1638.
- Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12:431–438.
- Kawata T, Zernik JH, Fujita T, Tokimasa C, Tanne K. Mechanism in inhibitory effects of vitamin K-2 on osteoclastic bone resorption: In vivo study in osteopetrotic (Op/op) mice. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999;45:501–507.
- Sun JS, Tsuang YH, Huang WC, Chen LT, Hang YS, Lu FJ. Menadione-induced cytotoxicity to rat osteoblasts. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:967–976.
- Akiyama Y, Hara K, Kobayashi M, Tomiuga T, Nakamura T. Inhibitory effect of vitamin K-2 (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: A histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *Jap J Pharmacol* 1999;80:67–74.
- Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991;6:1211–1216.
- Soontrapa S, Soontrapa S, Bunyaratavej N. Serum concentration of undercarboxylated osteocalcin and the risk of osteoporosis in thai elderly women. *J Med Assoc Thai* 2005;88:S29–32.
- Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr* 1999; 88, suppl. 430:95–103.
- Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 719–724.
- Sokoll LJ, Booth SL, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Diurnal variation in total and undercarboxylated osteocalcin: Influence of increased dietary phyloquinone. *Calcif Tissue Int* 1998;62:447–452.
- Gundberg CM. Vitamin K status and bone health: An analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3258–3266.
- Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM: Mon J Assoc Physicians* 1995;88:635–640.
- Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, Schaffer K, Asmus G. Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 1997;51: 1218–1221.
- Liu G, Peacock M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1998;62:286–289.
- Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256–1261.
- Žofková I, Hill M, Palička V. Association between serum undercarboxylated osteocalcin and bone density and/or quality in early postmenopausal women. *Nutrition* 2003;19:1001–1003.
- Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K(2) supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2007; Jul; 18(7):963–972.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue K, Kaneki M, Ouchi Y. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997;12:1438–1445.
- Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T et al. Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol* 2006;84:387–389.
- Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, Goseki-Sone M, Fukushi-Irie M, Mizoi L et al. A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone* 2007;40:451–456.
- Yatsui T, Miyatani Y, Tomita J, Yamada M, Uemura H, Miura M, Irahara M. Effect of vitamin K2 treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:455–459.
- Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, Murakami M, Fujino T, Douchi T, Nagata Y. A longitudinal study of the effect of vitamin K-2 on bone mineral density in postmenopausal women: a comparative study with vitamin D-3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999;31:161–164.
- Somekawa Y, Chiguchi M, Harada M, Ishibashi T. Use of vitamin K-2 (menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D-3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2700–2704.
- Sugiyama T, Tanaka H, Kawai S. Vitamin K plus vitamin D treatment of bone problems in a child with skeletal unloading. *J Bone Miner Res* 1999;14:1466–1467.
- Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition* 2001;17:880–887.
- Tanada I, Oshima H. Vitamin K2 as a potential therapeutic agent for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Calcium* 2006;16:1851–1857.
- O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr* 2007;97:661–666.
- Ryan-Harshman M, Aldoori W. Bone health. New role for vitamin K? *Can Fam Physician* 2004;50:993–997.
- Konaktion MM Paediatric. *Int. Standard Prescribing Information*, Jan. 1998; RO 01-6722/139:1–5.

# Alfakalcidol a riziko pádov pri osteoporóze

P. MASARYK

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

## SÚHRN

Masaryk P.: **Alfakalcidol a riziko pádov pri osteoporóze**

Pády sú významným rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín. U starších osôb je ich význam väčší ako samotná kostná denzita. Popri zlomeninách majú aj výrazné extraskeletálne dôsledky. Alfakalcidol je syntetický 1-OH- vitamín D3, ktorý je hydroxylovaný v kritickej 1-alfa pozícii, takže podlieha len konverzii v pečeni na 1,25-OH-D3 (kalcitriol), biologicky aktívnu formu vitamínu D (D-hormon). Alfakalcidol je prodrug (analog) D-hormónu. Samotný je metabolicky neúčinný a všetky jeho efekty sú odvodené od kalcitriolu. Oproti nemu má však výhodnejšie farmakologické vlastnosti (ľahšia syntéza, vyššia koncentrácia v kostnom tkanive, širšie terapeutické okno, menší výskyt nežiadúcich účinkov). Alfakalcidol zvyšuje intestinálnu absorpciu kalcia, znižuje sekréciu PTH, zlepšuje mineralizáciu kosti, potláča kostnú resorpciu, ale súčasne udržiava a stimuluje kostnú formáciu. Posledné experimentálne aj klinické štúdie dokázali jeho ďalší efekt – zníženie rizika pádov, čo sa doteraz nepozorovalo u iných typov antiosteoporotických liečby. Podstatou tohto efektu je zlepšenie svalovej sily a neuromuskulárnej koordinácie.

*Kľúčová slova:* alfakalcidol, pády, osteoporóza

## SUMMARY

Masaryk P.: **Alfakalcidol and the risk of falls in osteoporosis**

Falls represent an important risk factor for osteoporotic fractures, higher than bone density, especially in the elderly. Besides fractures, falls have serious extraskeletal consequences. Alfakalcidol is synthetic 1-hydroxyvitamin D3 hydroxylated in the critical 1-alpha position and converted only in the liver, yielding the biologically active form of vitamin D, calcitriol (1,25-OH D). Alfakalcidol is a prodrug (analogue) of D-hormone. It is metabolically inactive and all its effects are derived from calcitriol. However, its pharmacological properties are more beneficial than those of calcitriol (better synthesis, higher concentrations in bone tissue, a broader therapeutic window, less frequent side-effects). Alfakalcidol increases the intestinal absorption of calcium, decreases PTH secretion, improves bone mineralization, inhibits bone resorption and stimulates bone formation. Recent experimental and clinical studies have proved another effect – a lower risk of falls, not seen in other antiosteoporotic drugs. This effect is based on improving muscle strength and neuromuscular coordination.

*Keywords:* alfakalcidol, falls, osteoporosis

*Osteologický bulletin 2007;12 (2):53–57*

**Adresa:** MUDr. Pavel Masaryk, Národný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, e-mail: masaryk@nurch.sk

Došlo do redakcie: 1. 2. 2007

Prijato k tisku: 21. 5. 2007

## Pády a ich dôsledky

Klinická skúsenosť a epidemiologické dáta ukazujú, že pohyb je kľúčovým determinantom kvality života v starobe. Strata mobility patrí k najzávažnejším hrozbám v tomto veku. Poruchy mobility sa manifestujú ako poruchy chôdze a pády. Strach z pádu vedie k obmedzeniu fyzickej aktivity a sociálnych kontaktov a iniciuje bludný kruh. Starnutie je spojené s paralelnými zmenami v „muskuloskeletálnej jednotke“ – úbytok kostnej hmoty (osteopénia), svalovej hmoty (sarkopénia) a neuromuskulárny deficit, čo rezultuje do porúch chôdze, postúry a vedie k pádom a zlomeninám.

**Osteoporóza** je jedno z ochorení, ktoré sa vyznačuje tiež výraznejšou prevalenciou v starobe. Jeho hlavnou manifestáciou sú zlomeniny. Aj keď pri osteoporóze ide o netraumatické zlomeniny, významnú úlohu v ich patogenéze hrajú pády. Pády sú častejšou príčinou zlomenín kostí predlaktia a krčka stehennej kosti a iných nevertebrálnych lokalít, pri zlomeninách stavcov je ich význam nižší. Bolo zistené, že asi 5–10 % pádov vedie k závažným zraneniam, ktoré sa vyžadujú lekársku starostlivosť, 5 % pádov vedie k zlo-

meninám a 1 % pádov vedie priamo k zlomeninám krčka femuru [7]. Dôsledky zlomenín krčku femuru sú katastrofické: 10–20% úmrtnosť, 20 % pacientov vyžaduje stálu opatrovateľskú starostlivosť v ústave, 20–30 % doma, viac ako 50 % je trvalo postihnutých a len 20 % sa vylieči úplne. *Tabuľka 1* ukazuje komplexné dôsledky pádov.

Z tohoto všetkého je jasné, že pády predstavujú obrovský medicínsky, ale aj socio-ekonomický problém. Štúdiom pádov sa venuje celé jedno medicínske odvetvie – epidemiológia pádov. Boli zistené nasledovné hlavné rizikové faktory vzniku pádov (*tabuľka 2*)

Ako vidno z *tabuľky 2*, staré osoby majú hneď niekoľko rizikových faktorov pádov.

**Sarkopénia.** Maximum svalovej hmoty (PMM – peak muscle mass) sa dosahuje okolo 40tky a od tohto veku množstvo svalovej hmoty klesá rýchlosťou 1%/rok. Prevalencia sa zvyšuje z 13–24 % u osôb pod 70 rokov na viac ako 50 % u osôb nad 80 rokov. [4, 25] Sarkopénia je často maskovaná váhovou stabilitou, spôsobenou paralelným vzostup tukovej hmoty. Výskyt sarkopénie koreluje s osteopé-



Tabulka 1  
Dôsledky častých pádov (okrem zlomenín)

- zvýšená úmrtnosť
- zvýšená chorobnosť (preležaniny, zápal pľúc, atď.)
- poranenia mäkkého tkaniva
- psychologické odozvy
- nemohúcnosť
- strach z ďalších pádov
- obmedzenie činnosti a pohyblivosti
- sociálna izolácia
- umiestnenie v opatrovateľských ústavoch
- strata samostatnosti
- strata kvality života

Tabulka 2  
Rizikové faktory pádov

- Vek (> 70 rokov)
- Znížená svalová sila
- Poruchy rovnováhy
- Poruchy chôdze
- Spomalený reakčný čas
- Zvýšenie „intrinsic“ pádov pribežných denných činnostiach žiadnou alebo minimálnou externou príčinou I (> 3 pády za posledný rok)
- Pády nabok (väčšia sila priamo na bedrá)
- Strata ochranného mäkkého tkaniva na povrchu bedra
- Podvýživa (nízky index telesnej hmotnosti, BMI)
- Nadmerné užívanie liečiv (> 4 liečivá, predovšetkým psychotropné lieky alebo anti-arytmika)
- Komorbidity
  - zraková nedostatočnosť
  - znížená každodenná aktivita (ADL)
  - depresia
  - kognitívne poruchy
- Používanie pomocných prístrojov

niou. Autori jednej štúdie udávajú jej výskyt nasledovne: u premenopauzálnych žien s osteopéniou – 12,5 %, u postmenopauzálnych žien s osteopéniou – 25 %, s osteoporózou – 50 %) [45]. Zmenený typ pádov (častejšie nabok ako dopredu) spolu so stratou gluteálneho svalstva (ako absorbenta energie pádu) vedú k zvýšenej incidencii zlomenín krčka femuru v starobe. Opakovane bola dokázaná pozitívna korelácia medzi kostnou denzitou a svalovou silou, ale nízka kostná denzita je menej prediktívny faktor zlomeniny ako riziko pádu [20].

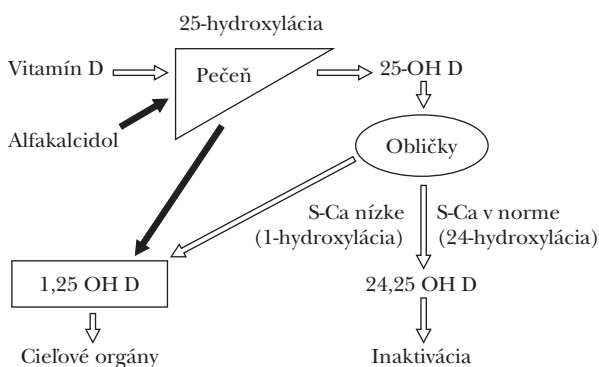
Zdá sa, že spoločným menovateľom týchto zmien by mohol byť deficit v metabolizme vitamínu D. Už dlhý čas je známe, že osteomalácia, ako nedostatok vitamínu D, sa často manifestuje svalovou slabosťou. Deficit vitamínu D môže poškodiť intracelulárny metabolizmus vápnika. Bol popísaný nízky obsah vápnika v mitochondriách svalových buniek vitamín D deficitných kurčiat [30]. Podobne bolo redukované aj vychytávanie vápnika v sarkoplazmatickom retikulu[8]. Receptory pre vitamín D (VDR) boli nájdené na bunkách skeletálnych svalov, nervov a aj osteoblastoch. V myocytoch sú 2 typy VDR receptorov: VDR jadrové, ktoré okrem iného zvyšujú proteosyntézu, a VDR membránové, ktoré regulujú intracelulárnu distribúciu kalcia, a tým aj svalovú kontrakciu. Transgénne myši, zbavené génu pre VDR, produkujú menšie svalové vlákna v dôsledku poškodenej bunkovej diferenciácie [15]. Podávanie D-hormonu anuluje tieto abnormality svalových buniek a u starších osôb vedie k zvýšenej prítomnosti vlákien II. typu. [41]. Súčasne sa normalizuje kalciový metabolizmus svalových buniek. Počet VDR receptorov sa vekom znižuje, čo je jedna z príčin svalovej slabosti starých osôb [6]. Výsledky prospektívnej štúdie v populácii starých osôb ukázali, že nízke hladiny 25-OH D a vysoké hladiny PTH zvyšujú riziko sarkopénie [44]. S nízkymi hladinami vitamínu D je asociované dokonca aj kongestívne zlyhanie srdca [47].

Keďže pádom – indukované zlomeniny sú jednak asociované s redukovanou pevnosťou kosti a súčasne so zvýšenou náchylnosťou k pádom, komplexná liečba osteoporózy by mala mať dva ciele: zvýšiť pevnosť kosti a súčasne redukovať riziko pádu.

### D-hormon

Samotný vitamín D nie je ešte účinná látka, ale musí prejsť hydroxyláciou v pečeni na (25-OH D) kalcidiol a v obličkách na (1,25-OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) kalcitriol. Endogénna produkcia vitamínu D v koži, jeho hydroxylácia a indukcia špecifickej génovej transkripcie zodpovedá skôr definícii hormónu ako vitamínu. Kalcitriol sa preto zvykne nazývať aj D-hormón a spolu s alfakalcidolom aj ako analogy D-hormónu [31]. Hydroxylácia v pečeni nie je nijako regulovaná a regulácia tvorby kalcitriolu sa deje len na úrovni obličiek a je nevyhnutná z viacerých dôvodov, okrem iného aj preto, aby každé slnenie nekončilo hyperkalcémiou! Hydroxylácia na 1,25-OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> prebieha len v prípade deficitu vitamínu D, t.j. nízkych koncentrácií kalcia v sére. V opačnom prípade sa aktivuje 24-hydroxyláza, čo rezultuje do syntézy málo aktívneho 24,25-OH D. Preto podávanie vitamínu D u pacientov bez známok deficitu a u renálnej insuficiencie nemá žiadne biologické efekty [34].

Obr. 1  
Metabolická cesta alfakalcidolu



Receptory pre vitamín D (VDR) boli popísané vo viacerých typoch buniek (osteoblasty, myoblasty, monocyty, T-lymfocyty, bunky čreva, pečene, obličiek a parathyroidy), a preto má D-hormon komplexné účinky [9]. Farmakologické a suprafarmakologické dávky kalcitriolu stimulujú kostnú rezorpciu cestou indukcie RANKL [23]. Na druhej strane fyziologické dávky inhibujú PTH- indukovanú rezorpciu kosti [1]. Terapeutické okno je veľmi úzke (0,25–0,5 ug/d). Kalcitriol po perorálnom podaní sa hneď viaže na VDR receptory v GIT a hneď zvyšuje sérové hladiny 1,25-OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. To má za následok zvýšené riziko hyperkalcémií a hyperkalcérií, čo rezultuje do potreby častých kontrol. Kalcitriol je preto je vyhradený pre vitamín D rezistentné formy osteomalácie a renálne osteopatie, spôsobené deficitom 1-hydroxylázy.

### Alfakalcidol – prodrug D-hormónu.

Alfakalcidol je syntetický 1-OH- vitamín D<sub>3</sub>, ktorý je hydroxylovaný v kritickej 1-alfa pozícii, takže podlieha len konverzii v pečeni enzýmom 25-hydroxyláza v polohe 25 na 1,25-OH-D<sub>3</sub>. Nemusí teda už prechádzať obličkami, citlivým miestom porúch regulácie. Alfakalcidol bol originálne syntetizovaný v roku 1973 za účelom liečby osteopatií u pacientov s chronickým renálnym zlyhaním, u ktorých je defektná 1-hydroxylácia [3]. Ďalšie pozorovania ukázali, že aj osteoblasty obsahujú 25-hydroxylázu a že skeletálne koncentrácie D-hormónu sú vyššie po podaní alfakalcidolu ako po podaní kalcitriolu, napriek opačnej tendencii v sére! [2, 19]. Samotný alfakalcidol nie je metabolicky aktívny, celá jeho aktivita je odvodená od kalcitriolu. Alfakalcidol teda zvyšuje intestinálnu absorpciu kalcia, znižuje sekreciu PTH a zlepšuje mineralizáciu kosti. V animálnych štúdiách sa zistilo, že alfakalcidol nielen potláča kostnú resorpciu, ale súčasne udržuje a stimuluje kostnú formáciu [40]. Metaanalýza klinických štúdií ukázala jeho rovnakú účinnosť ako kalcitriol [32]. Výhodou je, že sa dá ľahšie chemicky syntetizovať a má širšie terapeutické okno ako kalcitriol a aj lepšie farmakologické vlastnosti. Alfakalcidol sa po perorálnom podaní sa neviaže na VDR receptory v čreve, čo spolu s hydroxyláciou na 25-uhlíku spomaľuje nástup účinku (čo má výrazný praktický dopad na spomalenie nástupu možnej hyperkalcémie a hyperkalcériu). Na druhej strane akumulácia a počas D-hormonu v kostnom tkanive je po podaní alfakalcidolu vyššia vďaka lokálnej syntéze v osteoblastoch. Konverzia alfakalcidolu nepodlieha žiadnej regulácii a jeho konverzia ustáva až v terminálnych štádiách hepatálnej insuficiencie. [26,34]. (Obr. 1)

Štyri farmaceutické spoločnosti separátne vyvinuli produkt s obsahom alfakalcidolu: Chugai Pharmaceuticals (Japonsko), Leo (Dánsko), Teijin Ltd (Japonsko) a Teva (Izrael) a alfakalcidol sa stal prvým analogom D-hormónu so schválenou indikáciou na liečbu osteoporózy už v 80tych rokoch minulého storočia. Sú preto k dispozícii široké klinické skúsenosti, hlavne z Japonska. V krajinách ako USA a Austrália je v terapii napriek vyššie uvedeným nevýho-

dám preferovaný kalcitriol, v Japonsku, v Európe a na Blízkom východe zase alfakalcidol. [34].

### Low-D-hormon syndrom.

Konverzia kalcidiolu na kalcitriol (vlastný metabolicky aktívny D-hormón) je závislá na enzymatickej aktivite renálnej 1-alfa-hydroxylázy. Tento enzým je veľmi citlivý na inhibičné vplyvy rôznych faktorov. Najzávažnejším z nich je nízky klírens kreatinínu, podľa rôznych autorov pod hranicu 50–65 ml/min [14]. Ďalšími sú lieky typu glukokortikoidy, cytostatická (hlavne cyclosporin A) a kľučkové diuretiká. Chronické zápalové choroby (reumatoidná artritída, zápalové choroby čreva, astmoidná bronchitída) inhibujú enzým 1-alfa-hydroxylázu cestou niektorých cytokínov (hlavne IL6, TNF alfa a pod.). V prípade diabetu a kardiálneho zlyhania ide mechanizmus opač cez cytokíny, resp. nízky klírens. (Tabulka 3). „Low D-hormón“ syndrom je potom charakterizovaný nízkymi hladinami D-hormónu napriek prítomnosti normálnych hladín vitamínu D v sére, ktorý však nereaguje na suplementáciou obvyčajným vitamínom D, iba na podávanie analógov D-hormónu (kalcitriol a alfakalcidol). Bližšie detaily tohto syndromu prekračujú zameranie tejto práce.

### Alfakalcidol a riziko pádov.

Analógy D-hormonu sú vhodné na farmakologickú intervenciu pre pozitívny efekt na svalovú funkciu, posturálnu kapacitu a pády. Alfakalcidol zlepšil svalovú silu a funkčnú schopnosť chôdze a posturálnu stabilitu u starých osôb s deficitom vitamínu D [21,43]. Svalová sila po podaní alfakalcidolu sa zlepšila aj u pacientov s reumatoidnou artritídou a osteopéniou, výraznejšie ako pri podávaní samotného vitamínu D [38].

V prospektívnej štúdií STOPIT (489 postmenopauzálnych žien, 65–77 r.) vykazovalo podávanie D-hormonu síce menší vzostup BMD oproti HRT, avšak kumulatívna incidencia non-vertebrálnych zlomenín bola u pacientov liečených D-hormonom nižšia (4,9 %, v.s. 11,9 %), čo korelovalo s nižším výskytom pádov (27 %, v.s. 39 %) [17].

Štúdia švajčiarskych autorov ukázala signifikantný efekt podávania alfakalcidolu v dávke 1 ug denne počas 3 rokov na redukcii počtu pádov (55 %) v bežnej populácii starých osôb (378 probandov, priemerný vek 75 rokov), avšak len u tých s príjmom kalcia nad 500 mg denne [10].

Obr. 2  
Alfakalcidol – trojitý efekt



Ringe, 2004

Tabulka 3  
Příčiny low D-hormon syndromu

- Staré osoby s CrCl pod 65 ml/min
- Chronické zápalové choroby (reumatoidná artritída, chron. obštrukčná pľúcna choroba, chron. zápalové choroby čreva) so zvýšenými hladinami cytokínov (IL-6, TNF $\alpha$ , a pod)
- Liečba glukokortikoidmi (inhibícia 1 $\alpha$ -hydroxylázy, redukcia VDR v tkanivách)
- Liečba cytostatikami (cyclosporin A) – redukcia CrCl
- Diabetes mellitus a kard. insuff s zvýšenými hladinami cytokínov a nízkou CrCl

Obmedzenie renálnych funkcií u bežnej populácie starých osôb nad 70 rokov má tiež negatívny vplyv na aktiváciu D-hormónu. Zníženie klérensú kreatinínu pod 65 ml/min rezultuje do inhibície aktivity 1-hydroxylázy, a tým hladiny D-hormónu a je nezávislým faktorom rizika pádu (RR cca 4,0) [12]. Podávanie alfakalcidolu týmto pacientom viedlo k redukcii rizika pádu o 71 % oproti placebo. [11]. Súčasne sa ukázalo, že aj osteoporotickí pacienti s nízkym CrCl pod 65 ml/min sú vysoko rizikoví z pohľadu pádov a toto zníženie má za následok významný vzostup rizika zlomenín stavcov, krčku femuru aj rádia [13].

Meta-analýza doteraz publikovaných 5 randomizovaných klinických štúdií ukázala významnú redukciu (22 %) rizika pádu u preparátov s vitamínom D. Pri následnej subanalýze tejto štúdie autori zistili, že len analóg vitamínu D redukuje riziko pádov, nie samotný vitamín D [5]. To nepriamo potvrdzuje aj práca amerických autorov, ktorí dokázali, že s rizikom pádov koreluje len hladina 1,25-OH $_2$  D $_3$  a nie PTH, ani 25-OH D ako miera suplementácie vitamínom D [16].

Positívny efekt podávania analógov D-hormónu na kostnú hustotu a redukciu rizika zlomenín potvrdili viaceré klinické štúdie [18,27,39,42]. Efekt alfakalcidolu bol pozorovaný aj u zvlášť rizikových skupín – u pacientov po mozgovej príhode a s Parkinsonovou chorobou [36,37]. K podobným výsledkom dospeli aj súčasné meta-analýzy [29,32,33].

Viaceré štúdie súčasne ukázali, že dnes bežne používané antiresorpčné lieky typu bisfosfonátov a SERM-ov riziko pádu neredukujú [22,24,46].

Výskyt vedľajších účinkov liečby alfakalcidolom je pozoruhodne nízky. Dukas a kol. pozorovali počas 36 týždňov podávania len 6 prípadov transientnej hyperkalcémie (t.j. jedno meranie nad hornú normu a následná normalizácia hladiny o týždeň neskôr), z toho 1/186 v placebovej skupine a 5/192 v skupine alfakalcidolu [10]. Ringe a kol v štúdií efektu alfakalcidolu na GIOP udávajú výskyt hyperkalcémie v 3/103 a v skupine s vitamínom D v 2/101 prípadov počas 3 rokoch podávania [35] V rámci postmarketingovej surveillancie našli japonskí autori pri podávaní 13 550 pacientom vedľajšie účinky len v 1,1 %, vrátane hyperkalcémie (0,22 %), bez obličkových kameňov. Hyperkalcémiu možno predísť sledovaním sérových hladín kalcia na začiatku a potom každých 3–6 mesiacov [28]

Ukazuje sa, že alfakalcidol je účinný a bezpečný liek v prevencii pádov a následných osteoporotických zlomenín, hlavne u staršej populácie. Unikátny je hlavne jeho komplexný a pritom fyziologický efekt. (Obr. 2).

Hlavné miesto podávania alfakalcidolu v liečbe osteoporózy sú stavy spojené s „low D-hormon“ syndromom, kde je podávanie samotného vitamínu z pochopiteľných dôvodov neúčinné a stavy so zvýšenou tendenciou k pádom, kde sa alfakalcidol javí ako účinnejší. Zatiaľ však nie sú známe porovnávacie farmakoekonomické štúdie podávania v tejto indikácii.

#### Literatúra:

1. Alvarez-Hernandez D, Naves M, Santamaria I et al.: Response of parathyroid glands to calcitriol in culture, *Kidney Int*, 2003;85:Suppl:S19–22.
2. Avioli LV: Vitamin D and the hormones, alfakalcidol and calcitriol, as therapeutic agents for osteoporosis population, *Calcif Tissue Int*, 1999;65:292–294.
3. Barton DH, Hesse HR, Pechet MM et al.: A convenient synthesis of 1 $\alpha$  vitamin D $_3$ , *J Am Chem Soc*, 1973;95:2748–2749.
4. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico, *Am J Epidemiol*, 1998;147(8):755–763.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al.: Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis, *JAMA*, 2004;291(16):1999–2006.
6. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al.: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age, *J Bone Miner Res*, 2004;19:265–269.
7. Cummings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. *Osteoporosis Int*, 1994;4 Suppl 1:67–70.
8. Curry OB, Basten JF, Francis MJ et al.: Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D-deficient rabbits, *Nature*, 1974;249:83–84.
9. DeLuca HF: New concepts of vitamin D functions, *Ann N Y Acad Sci USA*, 1992;669:59–68.
10. Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LE et al.: Alfakalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily, *J Am Geriatr Soc*, 2004;52:230–236.
11. Dukas L, Schacht E, Mazor Z et al.: Treatment with alfakalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinin clearance of < 65 ml/min, *Osteoporosis Int*, 2005;16:198–203.
12. Dukas L, Schacht E, Mazor Z et al.: A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinin clearance of less than 65 ml/min, *Osteoporosis Int*, 2005;16:332–338.
13. Dukas L, Schacht E, Stählin HB: A low creatinine clearance of < 65ml/min is a risk factor for falls and fractures in osteoporotic men and women, *Osteoporosis Int*, 2005;6:Suppl.3 S48.
14. Dukas LC, Schacht E: Low creatinine clearance, glucocorticoid treatment, rheumatoid arthritis- different etiologies for low D-hormone syndrome and its associated increased risk for falls, *J Rheumatol*, 2005;32 Suppl 76:44–46.
15. Endo I, Inoue D, Mitsui T et al.: Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors, *Endocrinology*, 2003;144:5138–5144.
16. Faulkner K.A., Cauley J.A., Zmuda J.M. et al.: Higher 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$  concentrations associated with lower fall rates on older community-dwelling women, *Osteoporosis Int*, 2006;17:1318–1328.
17. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR et al.: Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:3618–3628.
18. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T: Decrease of vertebral fractures in osteoporosis by administration of 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin D $_3$ , *J Bone Miner Metab*, 1992;10:50–54.
19. Ichikawa F, Sato K, Nanjo M et al.: Mouse primary osteoblasts express vitamin D 25-hydroxylase mRNA and convert 1,25-dihydroxyvitamin D $_3$ , *Bone*, 1995;16:129–135.
20. Kaptoge SK, Roy DK, Lunt M et al.: Low BMD is less predictive than risk of falling for future limb fractures in women across Europe, *Osteoporosis Int*, 2002;13:Suppl 1:S10.
21. Koike T, Okawa T, Wada M et al.: Effects of a long-term alfakalcidol or calcitriol administration on body sway in Japanese elderly women, *J Bone Miner Res*, 2003;18:Suppl 2:168.
22. Krueger K, Yaffe K, Sarkar S et al.: Effect of 3 years raloxifene therapy on neuromuscular function and the incidence of falls in osteoporotic postmenopausal women, *J Am Geriatr Soc*, 2000;48:S43.
23. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S et al.: IL-6, RANKL, TNF- $\alpha$ /IL-1 interrelations in bone resorption pathophysiology, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004;15:49–60.
24. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al.: Effect of risedronate on risk of hip fracture in elderly women, *N Engl J Med*, 2001;344:333–340.
25. Melton LJ 3rd, Khosla S, Crowson CS, et al.: Epidemiology of sarcopenia, *J Am Geriatr Soc*, 2000;48:625–630.

26. Orimo H.: Clinical application of 1 $\alpha$ (OH) D<sub>3</sub> in Japan, *Akt. Rheumatol*, 1994;19:Suppl.:27–30.
27. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al.: Effects of 1-alpha- hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis, *Calcif Tissue Int*, 1994;54:370–376.
28. Orimo H, Schacht E: The D-hormon analog alfacalcidol: The pioneer beyond the horizon of osteoporosis treatment, *J Rheumatol*, 2005;32:Suppl:76,4–10.
29. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al.: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII.: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women, *Endocrin Rev*, 2002;23:560–569.
30. Pleasure D, Wyszinski B, Summer A et al.: Skeletal muscle calcium metabolism and contractile force in vitamin D- deficient chicks, *J Clin Invest*, 1979;64:1157–1167.
31. Reginster JY, Lecart MP, Richy F: Importance of alfakalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss, *J Rheumatol*, 2005;32:Suppl 76: 21–25.
32. Richy F, Ethgen O, Bruyere O et al.: Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid- induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate, *Osteoporosis Int*, 2004;15(4):301–310.
33. Richy F, Schacht E, Bruyere O et al.: Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis – related fractures: a comparative meta-analysis, *Calcif Tissue Int*, 2005;76:176–186.
34. Ringe JD, Schacht E: Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfacalcidol, *Rheumatology Int*, 2004;24:189–197.
35. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, et al.: Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation – induced osteoporosis, *J Rheumatol*, 2005; 32 Suppl 76:33–40.
36. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K: Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1-alpha- hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation, *Stroke*, 1997;28:736–739.
37. Sato Y, Manabe S, Kuno H et al.: Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1-alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in elderly patients with Parkinson's diseases, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999;566:64–68.
38. Scharla SH, Schacht E, Bawey S et al.: Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis + rheuma*, 2003;23:268–274.
39. Shiraki M, Ito H, Orimo H et al.: The ultra-long term treatment of senile osteoporosis with 1-alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, *Bone Miner*, 1993;20:223–234.
40. Shiraki A, Takeda S, Masaki T, et al: Alfakalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogens, *J Bone Miner Res*, 2000;15:770–779.
41. Sorensen OH, Lund BI, Saltin B et al: Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1-alpha- hydroxycholecalciferol and calcium, *Clin Science*, 1979;56:157–161.
42. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y et al.: Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in prevention of hip fractures: a retrospective study, *Osteoporosis Int*, 1999;9:163–170.
43. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF et al.: Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women, *Aging Clin Exp Res*, 2000;12: 455–460.
44. Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88: 5766–5772.
45. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB: Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density, *Osteoporosis Int*, 2006;17:61–67.
46. Wong M.: Raloxifene does not affects neuromuscular-related risk factors for falling or the incidence of falls in postmenopausal women with osteoporosis, *J Am Geriatr Soc.*, 2000;48: S44.
47. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al.: Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:105–112.

# DXA morfometria a možnosti jej využitia v klinickej praxi

D. ČIERNY, Z. KILLINGER, J. PAYER

V. Interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, pracovisko Ružinov

## SÚHRN

Čierny D., Killinger Z., Payer J.: **DXA morfometria a možnosti jej využitia v klinickej praxi**

Kompresívne fraktúry chrbtice i keď predstavujú dôležitý rizikový faktor ďalšej fraktúry a majú význam aj v rozhodovaní o liečbe, často unikajú pozornosti. Existujú však i jednoduché klinické parametre, poukazujúce na prítomnosť fraktúr chrbtice. Ich význam pre diagnostiku fraktúr doposiaľ nie je presne stanovený. Cieľom našej práce je zdefinovať koreláciu medzi klinickými parametrami, hodnotou BMD a prítomnosťou fraktúr chrbtice, diagnostikovaných pomocou DXA morfometrie. Súbor pozostával z 85 žien po menopauze. Zistili sme štatisticky významné korelácie medzi BMD proximálneho femuru a vzdialenosťou tylo-stena, medzi BMD proximálneho femuru a telesnou hmotnosťou, medzi BMD lumbálnej chrbtice a telesnou výškou, a medzi BMD lumbálnej chrbtice a vzdialenosťou rebrá-panva. 14 pacientiek malo fraktúru stavca a BMD v pásme osteopénie a 2 pacientky s fraktúrou chrbtice mali normálnu kostnú densitu. Naše výsledky naznačujú, že parameter s najvyššou prediktívnou hodnotou pre pokles BMD by mohla byť vzdialenosť tylo-stena, respektíve prítomnosť kyfózy. Po rozšírení súboru by sa parametre, vykazujúce najužšiu koreláciu s deformitami stavcov, mohli stať indikačnými kritériami na vyhotovenie morfometrického skenu.

*Kľúčové slová: osteoporóza, kompresívna fraktúra, fyzikálne vyšetrenie, morfometria*

## SUMMARY

Čierny D., Killinger Z., Payer J.: **DXA morphometry and its potential use in clinical practice**

Despite the fact that vertebral compression fractures represent a major risk factor for subsequent fractures and play a role in treatment decisions they often go unnoticed. However, vertebral fractures may be detected using simple clinical parameters whose significance has not been clearly determined yet. Our main objective was to define the correlation between the clinical parameters, BMD values and especially the presence of vertebral fractures detected by vertebral DXA morphometry. The study group comprised 85 postmenopausal women. The following statistically significant correlations were found: between proximal femur BMD and occiput-wall distance, proximal femur BMD and body weight, lumbar spine BMD and body height and lumbar spine BMD and rib-pelvis distance. Fourteen patients who suffered vertebral fractures had their T-score values suggestive of osteopenia. Two vertebral fracture patients had normal bone density.

Our results show that the most predictive parameter for decreased BMD is the occiput-wall distance or the presence of kyphosis. With a larger group of patients, the parameters showing the closest correlation with vertebral deformities might serve as indication criteria for morphometry scans.

*Keywords: osteoporosis, compressive fracture, physical examination, morphometry*

*Osteologický bulletin 2007;12 (2):58-61*

**Adresa:** MUDr. Daniel Čierny, V. Interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava, pracovisko Ružinov, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, tel.: +421-(0)2-48 234 108, fax: +421-(0)2-48 234 110, e-mail: interne.sekretariat@ruzinov.fnspsba.sk

Došlo do redakcie: 1. 2. 2007

Prijato k tisku: 2. 4. 2007

## Úvod

Kompresívne fraktúry chrbtice sú častou manifestáciou osteoporózy a sú spojené so signifikantne zvýšenou morbiditou a mortalitou. Pacientky s už prítomnou kompresívnou fraktúrou stavcov majú päťnásobné riziko vzniku ďalšej fraktúry stavca a 20 % pacientiek utrpí ďalšiu fraktúru stavca do jedného roka. Napriek tomu sa diagnostike fraktúr nevenuje dostatočná pozornosť a tak veľká časť pacientiek ostáva nediagnostikovaná a tým aj neliečená [1]. Dôvodom nedostatočnej diagnostiky je viacero a skutočnosť komplikuje aj fakt, že cca u 2/3 pacientov je fraktúra stavca asymptomatická a títo pacienti sa nedostanú na ciele rontgenologické vyšetrenie. Navyše, podľa viacerých prieskumov vyplýva, že u viac ako 1/3 pacientiek sa diagnóza deformity stavca pri rontgenologickom vyšetrení buď nestanoví,

alebo sa popis deformity nedostane do definitívneho lekárskeho záveru [2]. Posledným nepriaznivým faktom v tejto kaskáde je skutočnosť, že už aj diagnostikovaná fraktúra nevedie vždy k nasadeniu adekvátnej terapie.

Z týchto dôvodov je potrebné dôslednejšie a aktívne pátrať po pacientoch s deformitami stavcov. Jednou z možností ako včas, rýchlo a neinvazívne diagnostikovať fraktúry stavcov je vykonanie bočného morfometrického skenu u pacientov priamo počas denzitometrického vyšetrenia. Ide o pomerne novú možnosť, ktorú umožňujú niektoré typy denzitometrov a jej klinické využitie je stále predmetom diskusií. Táto technika dokáže v priebehu niekoľkých sekúnd zoskenovať oblasť chrbtice od Th4 až po L4. Zobrazený skelet v bočnej projekcii je možné potom na obrazovke počítača ďalej analyzovať. Kvalita skenu je u väčšiny paci-

entov hlavne v dolnom úseku chrbtice dobrá. V hornej časti Th chrbtice u časti pacientov nie sú vždy hodnotiteľné všetky zobrazené stavce. V prípade podozrenia na fraktúru v tejto oblasti je potrebné doplniť ďalšie zobrazovacie techniky. Rovnako aj v prípadoch ak je podozrenie na inú etiológiu deformity stavca ako je osteoporóza je nutné diferenciálne diagnostické doriešenie inými vyšetreniami. Napriek tomu ide o perspektívnu metódu, ktorá by mohla v klinickej praxi osteologických ambulancií výrazne prispieť k selekcii vysoko rizikových pacientov, ktorí by najviac profitovali zo špeciálnej antiporotickej terapie.

Na cielenejší výber pacientiek vhodných na toto vyšetrenie by preto bolo vhodné stanoviť špecifické rizikové faktory, ktoré by prispeli k správne mu výberu pacientov s vysokým rizikom výskytu fraktúr. Títo pacienti by absolvovali DXA morfometrický sken resp. podstúpili podľa potreby aj ďalšie diagnostické vyšetrenia [3].

Takéto špecifické klinické ukazovatele však doposiaľ nemáme k dispozícii napriek tomu, že starostlivo vykonané fyzikálne vyšetrenie môže lekárom pomôcť predpokladať riziko osteoporotických zlomenín niekoľkými spôsobmi[4]. Môže identifikovať pacientov s potenciálne nízkou kostnou denzitou, u ktorých doposiaľ denzitometrické vyšetrenie nebolo robené. Okrem toho z fyzikálneho vyšetrenia môže vplynúť podozrenie na asymptomatickú fraktúru stavca [5].

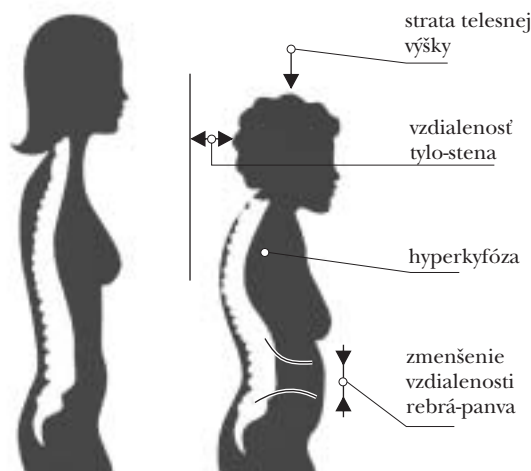
Z literatúry je známych niekoľko fyzikálnych a antropometrických prediktorov rizika osteoporózy a hlavne fraktúry stavcov, ktoré však majú rôznu výpovednú hodnotu. K najčastejšie uvádzaným vyšetreniam patrí meranie telesnej výšky a hmotnosti, strata telesnej výšky, rozdiel medzi rozpätím horných končatín a telesnou výškou, prítomnosť kyfózy, určovanie vzdialenosti medzi stenou a tylom a medzi posledným rebrom a horným okrajom panve (obr. 1), počet zubov. Tieto vyšetrenia sú ľahko vykonateľné, nevyžadujú použitie komplikovaných prístrojov a sú dostupné prakticky každému lekárovi.

### Cieľ práce

V Osteocentre pri V. Internej klinike Fakultnej nemocnice v Bratislave využívame vo vybraných prípadoch DXA morfometrický bočný sken chrbtice na odhalenie prítomnosti fraktúr stavcov (obr. 2). Z časových, finančných a technických dôvodov nie je v súčasnosti v klinickej praxi možné robiť bočný morfometrický sken štandardne každému pacientovi. Pokúsili sme sa preto zistiť, či výber pacientov, u ktorých sa morfometrický sken vykoná, je na základe vyššie spomínaných klinických a antropometrických ukazovateľov dostatočne senzitívny. Zároveň sme stanovovali korelácie jednotlivých sledovaných parametrov hodnoty kostnej denzity a výskytu fraktúr stavcov diagnostikovaných pomocou DXA morfometrie. Naším cieľom bolo určenie parametrov, ktoré vykazujú najužšiu koreláciu s hodnotou BMD, resp. výskytom fraktúr, a ktoré by následne mohli viesť lekára k podozreniu na osteoporózu, eventuálne na prítomnosť fraktúr stavcov.

Ďalším cieľom bolo stanoviť výskyt a závažnosť fraktúr stavcov v takto vyselektovanom súbore pacientov a zistiť u koľkých pacientov s kompresívnou fraktúrou stavcov sa na základe denzitometrie nepotvrdila osteoporóza.

Obr. 1  
Klinické známky fraktúr chrbtice



Obr. 2  
Záchyt kompresívnych fraktúr pomocou IVA



**Metodika**

Náš súbor pozostával z pacientiek s podozrením na osteoporózu. Odosielajúcimi lekármi boli prevažne ambulatní reumatológovia, ortopédi a endokrinológovia. Do súboru

Tabulka 1  
Charakteristika súboru

Počet pacientiek	85
Priemerný vek	72 rokov
Vekové rozpätie	56 až 87 rokov
Priemerný odstup od menopauzy	24 rokov

Tabulka 2  
Stupeň závažnosti fraktúr (hodnotený podľa Genanta)

Počet pacientiek s kompresívnou fraktúrou	48
Celkový počet kompresívnych fraktúr	88
Lahký stupeň	40
Stredný stupeň	29
Ťažký stupeň	19

Tabulka 3  
Štatisticky významné korelácie medzi sledovanými parametrami

BMD femur/tylo-stena	$p < 0,0015$
BMD femur/váha	$p < 0,0029$
BMD chrbtica/výška	$p < 0,0163$
BMD chrbtica/rebro-panva	$p < 0,0185$

sme zaradili len tie pacientky, u ktorých sa zistil aspoň jeden zo sledovaných znakov. Išlo teda o cieľnú podskupinu s vyšším rizikom pre suponanú fraktúru.

Súbor tvorilo 85 pacientiek po menopauze s priemerným vekom 76 rokov /vekové rozpätie bolo 56 až 87 rokov/, s trvaním menopauzy v priemere 24 rokov (tabulka 1). Z klinických ukazovateľov, sme sledovali telesnú výšku, telesnú hmotnosť, stratu výšky v porovnaní s výškou v období do 30 rokov, prítomnosť hrudnej kyfózy, zisťovali sme počet zubov, stanovovali vzdialenosť medzi tylom a stenou a vzdialenosť medzi spodným okrajom rebier a horným okrajom panvy. Vzdialenosť medzi tylom a stenou bola meraná medzi protuberantia occipitalis externa a stenou u pacientky rovnostojacej, dotýkajúcej sa steny päťami a chrbtom.

Za pozitívny nález sme považovali už neschopnosť dotknúť sa tylom steny [6]. Vzdialenosť medzi posledným rebrom a horným okrajom panvy sme merali u vzpriamene stojacej pacientky, pričom vyšetrujúci stál za pacientkou a v strednej axilárnej čiare vložil prsty do priestoru vymedzeného spodným okrajom rebier a horným okrajom panvy [7]. Vzdialenosť sme vyjadrovali najbližším celým číslom, určujúcim počet prstov, ktoré bolo možno do tohto priestoru vložiť. Za patologické nálezy sme považovali stratu výšky o viac než 3 cm, telesnú hmotnosť menej než 51 kg, prítomnosť kyfózy, respektívne vzdialenosť medzi tylom a stenou väčšiu než 0 cm, vzdialenosť medzi rebrami a panvou na dva prsty a menej a počet zubov nižší než 20. Vyčádzali sme z publikovaných hodnôt a odporúčaní [8].

Hodnota BMD bola meraná na prístroji Hologic Discoverystandardne v oblasti L-chrbtice a v oblasti proximálneho femuru nedominantnej končatiny. Bočný morfometrický sken bol robený na rovnakom prístroji použitím špeciálneho softvéru IVA (Instant Vertebral Assessment). Stupeň zistených fraktúr stavcov sme posudzovali semikvantitatívnym hodnotením podľa Genanta (obr. 3).

Zo štatistických metód boli pri spracovaní výsledkov použité Pearsonove korelácie, neparametrická analýza rozptylu a Kruskal-Wallisov test.

**Výsledky**

Priemerná hodnota T-skóre v oblasti lumbálnej chrbtice bola  $-2.75 (0,746 \text{ g/cm}^2)$  a v oblasti proximálneho femuru  $-2.51 (0,533 \text{ g/cm}^2)$ .

V súbore sme zistili fraktúru stavcov u 42 pacientiek, čo predstavuje 49 % pacientov. Celkový počet stavcov s fraktúrou bol 88.

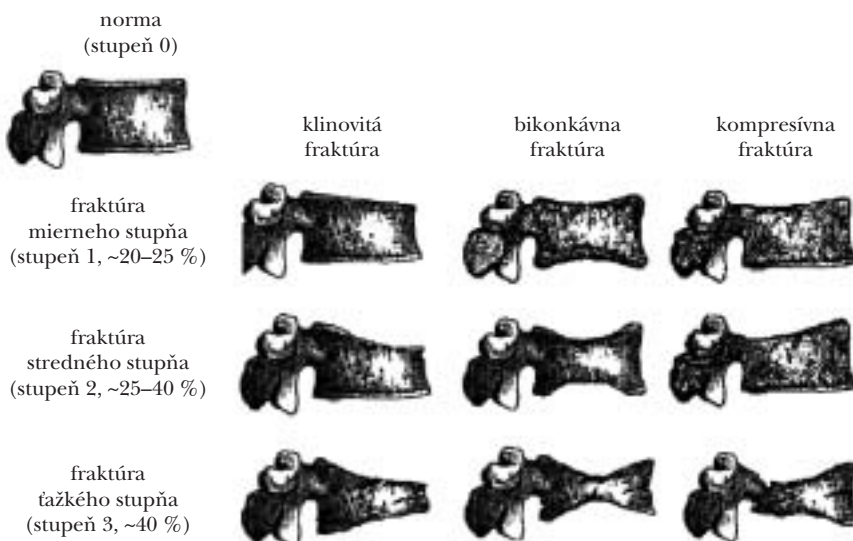
Podľa stupňa závažnosti sme zistili 40 ľahkých fraktúr, 29 fraktúr stredného stupňa a 19 fraktúr ťažkého stupňa (tabulka 2).

U 14 pacientiek s fraktúrou stavca sa hodnoty BMD pohybovali v pásme osteopénie a 2 pacientky s fraktúrou stavca mali normálnu hodnotu BMD.

Po spracovaní dát sme zistili štatisticky významnú koreláciu medzi BMD proximálneho femuru a vzdialenosťou tylo-stena ( $p < 0,0015$ ), BMD L-chrbtice

Obr. 3

Semikvantitatívne hodnotenie kompresívnych fraktúr chrbtice podľa Genanta



a stratou výšky ( $p < 0,0163$ ), BMD L-chrbtice a vzdialenosťou medzi rebrami a panvou ( $p < 0,0185$ ) a medzi BMD proximálneho femuru a váhou ( $p < 0,0029$ ).

## Diskusia

Jednoducho vyšetriteľné a zistiteľné fyzikálne a klinické ukazovatele by sa mohli stať významnou pomocou pri vyhľadávaní rizikových skupín pacientiek, ohrozených kompresívnou fraktúrou chrbtice. Z výsledkov našej práce vyplýva, že selekcia pacientov k morfometrickému vyšetreniu na základe vyššie uvedených klinických parametrov je dostatočne senzitivná. Svedčí o tom 49% prevalencia fraktúr v selektovanom súbore pacientov. Schosboe v súbore pacientov s osteoporózou zistil v priemere 32,6 % fraktúr avšak priemerný vek jeho súboru bol 58,7 roka čo je podstatne menej ako v našom súbore. V podskupine pacientov nad 70 r. však tento výskyt činil až 52,6 %, čo je údaj porovnateľný s výskytom fraktúr v našom súbore. Taktiež zistil výskyt fraktúr u 14,2 % pacientov s osteopéniou. V podskupine nad 70 rokov to bolo dokonca 44,9 %. [9]. V našom súbore sme zistili fraktúru stavca u 19 % pacientiek s denzitometriou v pásme osteopéniou alebo normy. Výskyt fraktúr v jednotlivých dekádach sme vzhľadom na veľkosť súboru zatiaľ nehodnotili. Táto skutočnosť je dôležitá najmä z toho dôvodu, že u pacientiek s osteopéniou by sa špeciálna antioporotická liečba bez nálezu deformít stavcov neindikovala.

Viaceri autori sledovali koreláciu medzi viacerými rizikovými faktormi a výskytom vertebrálnych deformít s rôznymi závermi. Green a kol. zdôrazňuje fakt, že žiadny jednotlivý klinický parameter nemôže sám osebe potvrdiť ani vylúčiť osteoporózu či výskyt fraktúry stavca. V analýze spracovaných dát však poukazuje na významnú koreláciu medzi výskytom fraktúr a hmotnosťou pod 51 kg, vzdialenosťou rebro-panva menšou ako 2 prsty, vzdialenosťou medzi stenou a tylom viac ako 0 cm, počtom zubov menej ako 20 a s anamnestickým údajom pacienta o zaguľatovaní chrbta [8]. V našom súbore sme zistili významnú koreláciu medzi nameranou denzitou a telesnou hmotnosťou, vzdialenosťou medzi tylom a stenou, respektíve už prítomnosťou kyfózy. Ako málo významný ukazovateľ sa z našich výsledkov zatiaľ javí počet zubov, a nezistili sme ani štatisticky významné korelácie sledovaných parametrov s fraktúrami stavcov, čo však môže byť aj na vrub viacerých limitácií nášho sledovania.

Hlavná limitácia našej práce spočívala vzhľadom na charakter sledovaných parametrov v zatiaľ pomerne malom súbore pacientiek. Ďalšou limitáciou je sťažené hodnotenie deformít stavcov v hornej tretine torakálnej chrbtice, kde boli stavce na morfometrickom skene menej čitateľné. V budúcnosti plánujeme preto rozšíriť súbor pacientiek, ako aj doplniť koreláciu medzi fraktúrami zistenými DXA skenom a klasickým RTG snímkom.

## Záver

Našu prácu pokladáme za úvod k hlbšiemu štúdiu danej problematiky. Po rozšírení súboru pacientiek sa chceme za-

merať na sledovanie vzťahu medzi fyzikálnymi ukazovateľmi a počtom a stupňom závažnosti fraktúr chrbtice.

Pri zistení štatisticky významných korelácií medzi sledovanými klinickými parametrami a prítomnosťou fraktúr stavcov by výskyt týchto parametrov u pacienta pri ambulantnom vyšetrení mohol slúžiť aj ako indikačné kritérium pre realizáciu DXA morfometrického skenu, ktorý by bol tým pádom aj uhrádzaný z verejného zdravotného poistenia. Táto metodika by mohla z časti nahradiť rontgenovú snímku chrbtice, nakoľko sken je pomerne rýchly a radiačná záťaž je v porovnaní s klasickou RTG snímku veľmi nízka a hlavne indikácia k vyšetreniu ako aj samotný sken by sa realizovali ihneď v osteologickej ambulancii pri meraní kostnej denzity. Pri správnej indikácii vyšetrenia by sa tak mohla v osteologických ambulanciách podstatne zvýšiť záchytosť pacientov s fraktúrami, ktorí by najviac profitovali z antioporotického terapie [10].

Naviac by štandardizované fyzikálne vyšetrenia mohli slúžiť i lekárom prvého kontaktu k tomu, aby včas odhalili pacientky so zvýšeným rizikom osteoporózy a kompresívnej fraktúry chrbtice. Pri podozrení na osteoporózu, vysloveného na základe fyzikálneho vyšetrenia, doporučujeme preto aktívne pátrať po eventuálnej prítomnosti kompresívnych fraktúr i napriek relatívne dobrej hodnote BMD. U pacientiek s prítomnosťou kyfózy, stratou výšky viac než 3 cm a vzdialenosťou medzi rebrami a panvou menšou než dva prsty odporúčame uskutočnenie DXA morfometrického skenu. Ide o pomerne jednoduchú a rýchlu možnosť, ako priamo v osteologickej ambulancii diagnostikovať asymptomatickú kompresívnu fraktúru stavca.

## Literatúra

1. Payer J, Killinger Z, Čierny D et al. Metabolické osteopatie. II.časť. Interná med. 2006;6:333–340.
2. Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP et al. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporosis Int.* 2007;18:35–43.
3. Cooper C, Shah S, Hand DJ, et al. Screening for vertebral osteoporosis using individual risk factors. The multicentre Vertebral Fracture Study Group. *Osteoporosis Int.* 1991;2:48–53.
4. Weinstein L, Ullery B. Identification of at risk women for osteoporosis screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:547–549.
5. Roux C, Priol G, Fechtenbaum J et al. A clinical tool to determine the necessity of spine radiography in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain. *Ann Rheum Dis* 2007;66:81–85.
6. Ettinger B, Black DM, Palermo L, et al. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia-the study of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 1994;4:55–60.
7. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H. Accuracy of physical examination using the rib-pelvis distance for detection of lumbar vertebral fractures. *Am J Med* 2003;115:233–236.
8. Green AD, Colón-Emeric CS, Drake MT. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004;292:2890–2900.
9. Schousboe JT, De Bold CR, Bowles C et al. Prevalence of vertebral compression fracture deformity by X ray absorptiometry of lateral thoracic and lumbar spines in population referred for bone densitometry. *J. Clin. Densitometry* 2002;5:239–246.
10. Killinger Z, Payer J, Hružíková P et al. Diagnostika osteoporózy. *Via practica* 2005;11:442–445.



# Vitamín D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu

B. KALVACHOVÁ

Endokrinologický ústav Praha

## SOUHRN

Kalvachová B.: **Vitamín D – nové poznatky a endokrinní mikrosystémy kalcitriolu**

Vitamín D jako rybí tuk byl odedávna používán k prevenci křivice u kojenců. Až poté, kdy v šedesátých letech minulého století byla objevena chemická struktura provitaminů D a jejich transfer na účinné metabolity, se postupně odvíjelo chápání komplexního vlivu tohoto vitamínu na lidský organizmus. Některé z těchto poznatků se již uplatnily v praxi, jiné figurují v klinických studiích. Informace o lokálním vzniku, vazbě na jaderné receptory a místním tkáňovém působení kalcitriolu vedly k poznání endokrinních mikrosystémů vitamínu D. Tyto poznatky a sofistikovaná revize potřebné denní nabídky provitaminu D pro dospělého člověka nabízejí možnou prevenci mnoha onemocnění především přirozenou cestou, která nenavyšuje léčebné náklady.

*Klíčová slova: provitamíny D, kalcitriolové endokrinní mikrosystémy, faktory saturace, denní potřeba cholekalciferolu*

## SUMMARY

Kalvachová B.: **Vitamin D – new findings and endocrine microsystems**

For a long time, vitamin D contained in cod liver oil has been used to prevent rickets in infants. Yet only after the chemical structure of provitamins D and their transfer to effective metabolites were discovered in the 1960s, the complex impact of this vitamin on the human organism has been gradually understood. Some of these findings have already been utilized in practice, others are used in clinical studies. Information on calcitriol, its local formation, binding to nuclear receptors and local effect in tissues has resulted in understanding vitamin D endocrine microsystems. These findings, together with a sophisticated revision of the recommended daily intake of vitamin D in adults, provide potential prevention of many diseases in a natural way that does not increase treatment costs.

*Keywords: provitamins D, calcitriol endocrine microsystems, saturation factors, daily need of cholecalciferol*

*Osteologický bulletin 2007;12(2):62–67*

**Adresa:** MUDr. Božena Kalvachová, CSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: bkalvachova@centrum.cz

Došlo do redakce: 11. 4. 2007

Přijato k tisku: 26. 5. 2007

## Vitamín D – základní pojmy

Vitamín D je v tuku rozpustný nutrient obsažený bohatě v tresčích játrech a v mase tučných mořských ryb, v malém množství v játrech, vejcích a mléce savců. Touto živočišnou formou je cholekalciferol (D3). V rostlinách a plísních z ergosterolu vzniká vitamín D2, ergokalciferol. Hlavním zdrojem pro člověka, až z 80 %, je fotokonverze 7-dehydrocholesterolu, steroidu fyziologicky přítomného v cytoplazmě buněk spodní vrstvy epidermis. Kontaktem se slunečním zářením UVB o vlnové délce 290–315 nm se 7-dehydrocholesterol mění na **cholekalciferol**.

Kolik cholekalciferolu vznikne závisí na ploše, délce a intenzitě UVB expozice, schopnosti průniku záření atmosférou i skrz horní vrstvy epidermálních buněk a samozřejmě na množství substrátu v kůži. Kolik vitamínu D se vstřebá z enterocyty a dále se lymfatickou cestou dostane do cirkulace závisí na nabídce, absorpční a transportní schopnosti organismu. Takže dostupnost provitaminů je hodně individuální.

Metabolity ergokalciferolu se v krvi vyskytují jen minimálně. **Cholekalciferol**, pro organizmus významnější než ergokalciferol (biologický účinek 1 µg D3 odpovídá účinku 4 µg D2), je považován za **přirozenou a fyziologickou for-**

**mu provitaminu D u savců a představuje základní surovinu pro další metabolické zpracování** [1]. Navázán na transportní bílkovinu se dostává do jater, kde je hydroxylován 25. uhlík jeho sekosterolové molekuly a vznikne 25 OH D3 – **kalcidiol**. Hladina kalcidiolu je **ukazatelem potřebné saturace** organismu. Tvorba kalcidiolu v játrech je přímo úměrná nabídce provitaminu. Koncentrace v plazmě ale nezrcadlí celkové množství kalcidiolu v těle, ten se v přebytku ukládá v tukové a svalové tkáni jako rezerva a ochrana před možnou toxicitou, další pojistkou je tvorba neaktivních metabolitů, jestliže nadměrná expozice UVB záření přetrvává.

Dalším krokem je připojení druhé hydroxylové skupiny na 1. uhlík, čímž vzniká 1,25 (OH)<sub>2</sub> D3, **kalcitriol**. Hydroxyláza cytochromu P450-1alfa ve vnitřní mitochondriální membráně buněk proximálních tubulů ledvin je odpovědná za vznik kalcitriolu, který je angažován v **úloze systémové** – je jedním ze tří hlavních regulátorů **kalciumfosfátové homeostázy**. Hladina cirkulujícího kalcitriolu dosahuje řádově nižších hodnot, kolísá v malém rozmezí a podléhá přísným regulacím. Zvyšuje ji parathormon (PTH), který reaguje na výkyvy ionizovaného kalcia v krvi, pokles fosfátu a na momentální saturaci vitamínem D, méně intenzivně také jiné hormony, například estrogeny, prolaktin, inzulin a růstový

hormon. Snižuje ji nadměrný přívod fosfátu, zvýšená koncentrace kyseliny močové, xantinu a teofylinu, přirozeně klesá s věkem [2]. Kalcitriol také umí tvořit makrofágy, některé typy B a T lymfocytů, placenta a keratinocyty, vzniká též v kostní tkáni. Kromě zmíněných dvou přirozených metabolitů provitaminu D je známo 35 dalších. Degradční variantou kalcitriolu je 1-alfa 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, který vzniká působením 24-hydroxylázy. Tento enzym je přítomný v ledvinách a řadě tkání a jeho dalším úkolem je tvorba 24,25(OH)<sub>2</sub>D, biologicky rovněž aktivního metabolitu, který podle současných znalostí zvyšuje objem a mechanickou odolnost kostí a pravděpodobně se angažuje v metabolismu lipidů.

Nově objevenými místy tvorby a lokálního působení kalcitriolu jsou vlasové folikuly, ostrůvkové buňky pankreatu, buňky endotelu a hladké svaloviny cévní stěny, lymfatické uzliny, nadledviny, tlusté střevo, mozek, epiteliální buňky prostaty a mléčné žlázy. Aktivita 1-alfa hydroxylázy v těchto místech je substrát-dependentní a na rozdíl od renální je lokálně vznikající a působící 1-alfa OH láza nezávislá na sérové hladině kalcia a PTH [1]. Autokrinní a parakrinní rovina působení kalcitriolu je označována jako endokrinní mikrosystém.

V buněčných jádrech mnoha tkání je přítomen receptor pro vitamín D (VDR). Patří do superrodiny nukleárních receptorů, do podskupiny společné pro trijodtyronin (T<sub>3</sub>), PPAR a kyselinu retinovou. VDR s navázaným kalcitriolem funguje jako významný transkripční faktor vitamín D – responzivních genů [3].

Moderní definice vitamínu D může tedy znít takto: jde o skupinu 37 přirozených metabolitů základní sekosterolové molekuly více či méně soutěžících o vazbu na jaderný VDR. Biologicky nejúčinnějším je kalcitriol, steroidní hormon, který se podílí na řízení kalciumfosfátového metabolismu a po navázání na VDR reguluje více než 60 genů angažovaných zejména v oblasti regulace buněčných cyklů a imunitních reakcí.

### Vitamín D – kalcitropní regulace

Homeokinética kalcia v rovině systémové, oběhové a buněčné je řízena PTH, kalcitoninem a kalcitriolem. Jde o složitý, vzájemně propojený mechanismus, v posledních letech probádaný [4], který není předmětem tohoto sdělení, pro přehled viz tabulka 1. Dostatek kalcitriolu je nezbytný pro růst kostí do délky. V epifyzárních šterbinách se účastní fáze mineralizace chrupavky a diferenciaci novotvořené kostní tkáně. V období fetálním a kojeneckém je významným faktorem budoucí kvality kostí [5] a celoživotně procesu remodelace kostní tkáně.

### Vitamín D a svaly

Slabost svalová je záluďným dopadem hypovitaminózy D, který může vést až ke ztrátě svalových vláken II. typu a přispívat k atrofii proximálních svalových pletenců. Zvyšuje se tak riziko pádů, instability a následných fraktur především u seniorů, více u žen. Normalizace zřetelně snížené hladiny kalcidiolu signifikantně zvyšuje svalovou sílu a výkon. Diamond [6] zjišťuje subklinický deficit vitamínu D u seniorů s frakturou krčku stehenní kosti v 63 % a definuje jej jako nejsilnější prediktor pádů s následnou zlomeni-

nou ve spektru všech známých rizikových faktorů. Glerup [7] porovnal soubory arabských a dánských žen středního věku. Klidová bolest ve svalech, svalové křeče a slabost se u Arabek projevila zřetelně častěji a v 57 % byl u nich prokázán sekundární hyperparatyroidismus při deficitní hladině kalcidiolu.

### Vitamín D a renální insuficience

U pacientů se sníženou funkcí ledvin se dříve či později vyvine porucha kalciumfosfátové rovnováhy. Jednou z forem renální osteopatie je osteodystrofie vznikající na podkladě sekundární hyperparatyreózy. Jde o vysokoobratovou kostní patologii navozenou poklesem renálních funkcí. Adynamická (aplastická) osteopatie představuje nízkoobratovou formu s narůstajícím výskytem u dialyzovaných pacientů, často jde o formy smíšené. Obávané je riziko kalcifikací, z nichž cévní a chlopní přispívají k vysoké kardiovaskulární morbiditě. Při poklesu ledviné clearance se snižuje aktivita 1-alfa hydroxylázy a klesá hladina kalcitriolu v krvi. Zdálo by se, že těmto pacientům je určeno výhradně korekční podávání alfa-kalcidiolu nebo kalcitriolu. Jak potvrzuje Sulková [8], v případě renální insuficience se aktivita enzymu stává substrát-dependentní, tedy přímo úměrná nabídce kalcidiolu, takže je v zájmu pacientů v počátečních stadiích renálního selhávání doplnit především cholekalciferol. Také práce Chonchola a Scragga potvrzuje signifikantně nízkou hladinu kalcidiolu jen u pacientů s těžkým poklesem glomerulární filtrace [9]. U dialyzovaných je třeba se soustředit na hladinu kalcitriolu. Sulková pouze u třetiny sledovaných dlouhodobě dialyzovaných pacientů našla normální hladinu, přičemž ne všichni měli současně zvýšený PTH. Ve vztahu kalcitriol – PTH se jistě uplatňují ještě další mechanismy. Fosfatoniny přispívající k pochopení

Tabulka 1  
Kalcitropní účinky kalcitriolu

- vstřebání kalcia ze střeva do oběhu a další transport
- mineralizace kosti
- tvorba nekolagenních bílkovin – osteoblasty
- reabsorpce kalcia v ledvinách
- membránový transfer kalcia
- mobilizace kalcia z kostí

Tabulka 2  
Faktory saturace organismu vitamínem D

- Vnější: zeměpisná šířka, roční období, expozice slunečnímu záření (fototyp, solární alergie, použití ochranných filtrů, smogová vrstva ...), výživa
- Vnitřní: kožní pigment, věk, malabsorpce, aktivační schopnost (hydroxylázy v játrech, ledvinách a lokálně), transplacentární přenos, receptorová rovina – VDR, postreceptorová odpověď

patogeneze a nová syntetická analoga vitamínu D (např. parikalciol) v oblasti terapie představují aktuální směry výzkumu v této oblasti.

### Analoga kalcitriolu a psoriáza

Psoriáza s výskytem ve 2–3 % v populaci je chronické, geneticky determinované onemocnění epidermis, kdy je významně porušena rovnováha mezi proliferací a diferenciací keratinocytů. Její patogenese je dosud objasněna pouze zčásti, významnou roli hrají imunitní mechanismy. Zvyšuje se tvorba cytokinů, zejména interleukin 2 a 6, narůstá proliferace keratinocytů, připojuje se zánětlivý proces v dermis se zvýšeným počtem CD4+ a CD8+ buněk, které se objevují i v kůži nepostižené. Protože VDR v keratinocytech přítomen je, byla zkoušena lokální aplikace kalcitriolu. Ukázalo se, že uměle připravený analog, 1alfa 24(OH) D3 – **takalcitol**, má ještě větší afinitu k VDR a díky této vazbě je proliferace keratinocytů inhibována ve prospěch jejich terminální diferenciace. Narušení kalciové homeostázy při udržení aplikačních postupů nebylo pozorováno. Podobně účinný je i další derivát kalcitriolu, **calcipotriol**.

### Kalcitriol a imunitní systém

Empirická souvislost je obsažena ve rčení: kam nechodí slunce, tam chodí lékař. Kromě **makrofágů** také další imunokompetentní buňky jsou vybaveny VDR, zejména **kmenové buňky thymu a zralé T CD-8 lymfocyty**. Kalcitriol se podílí na tvorbě ochranných cytokinů, má stimulační vliv na tvorbu TGF beta-1 (Transforming Growth Factor) a interleukinu 4 (IL-4). Experimentální studie na zvířatech dokládají schopnost kalcitriolu zabránit vzniku nebo zmírnit průběh autoimunní encefalomyelitidy, revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses, diabetu I. typu a zánětlivých střevních onemocnění. Kalcitriol by se mohl uplatnit též v transplantologii, protože stimuluje T supresory udržující imunotoleranci [10].

### Vitamín D a diabetes mellitus

**Zvýšený výskyt diabetu 1. typu** na polokouli **severním směrem**, podobně jako s přibývajícím rozbíháním narůstající prevalence sclerosis multiplex a revmatoidní artritidy, vedl ke zkoumání vztahů mezi zeměpisnou polohou, klimatem a autoimunními chorobami. Epidemiologická souvislost mezi **UV radiací, hladinou vitamínu D** a výsledky fotoimunologických výzkumů byla opakovaně potvrzena [11]. Hypovitaminóza D je **spojena s dysfunkcí beta buněk pankreatu a s inzulinovou rezistencí**, které se po léčbě zlepšují. Je to doloženo v řadě klinických studií [12,13], např. Borissova [14] u diabetiček 2. typu nalezla nízkou hladinu kalcitriolu u 70% pacientek. Po měsíčním podávání 1 330 IU cholekalciferolu se u nich souběžně s normalizací hladiny snížila inzulinová rezistence v průměru o 21 %. Deficit vitamínu D je též zahrnován mezi faktory, které se podílejí na rozvoji metabolického syndromu. Chybí-li v období prenatálním, může přispívat k nízké porodní hmotnosti a nesprávnému programování budoucí funkce pankreatických buněk [15].

### Vitamín D a kardiovaskulární systém

Nedostatek vitamínu D omezuje vstřebávání kalcia a tak přispívá ke zvýšení sekrece PTH. **Sekundární hyperparatyreóza** může být provázána vzestupem krevního tlaku. **Suplementace chybějícího vitamínu D přispívá ke snížení tlaku u již existující hypertenze**.

Významnou roli v regulaci krevního tlaku a elektrolytové rovnováhy hraje renin-angiotenzinový systém (RAS), jehož výkonnou složkou je angiotenzin II, potentní vazokonstriktor s antinatriuretickým účinkem. RAS se aktivuje kaskádovitě, začíná **renin**, aspartylóva proteáza měnící angiotenzinogen na angiotenzin I. Jak prokázal Li [16], **kalcitriol je negativním endokrinním regulátorem RAS**, protože **tlumí biosyntézu reninu**. Potlačení reninové exprese je nezávislé na faktorech kalciové homeostázy, na volumových a ionto-

Tabulka 3

Skupiny populace (pacientů) ohrožené nedostatkem vitamínu D

---

Plody in utero
Těhotné a kojící ženy
Novorozenci a kojenci
Děti: rostoucí a vyvíjející se organismus, děti s opakujícími se infekty a nízkou sideremií
Vegetariáni a vegani
Pacienti s malabsorpcí (celiakie, m.Crohn, pankreatická insuficience ...) a s chorobami jater a ledvin
Pacienti s nefrotickým syndromem a exsudativní enteropatií – ztráty bílkovin
Pacienti léčení dlouhodobě antikonvulzívy a léky ovlivňujícími aktivitu enzymů cytochromu P 450
Senioři, ženy po menopauze
Stavy po centrální mozkové příhodě s parézami
Pacienti s dispozicí ke kostním chorobám, opakovanými zlomeninami, osteopenií a porózou
Kardiáci, hypertonicí, diabetici – i riziková
Pacienti s poruchou kalciumfosfátového metabolismu – hypo a pseudohypoparatyreóza, tetanie
Všichni, kteří se vyhýbají přirozené expozici slunci

---

vých mechanizmech, ani nesouvisí zpětnovazebně s hladinou angiotenzinu II. I když regulace transkripce genu pro renin je určitě složitější, očekává se, že analoga kalcitriolu s omezeným vlivem na kalcitropní rovnováhu se stanou novou perspektivní skupinou hypotenzivních léčiv.

U pacientů s kongestivním srdečním selháním (NYHA II-IV) byla prokázána negativní korelace mezi proatriálním N-terminálním natriuretickým peptidem a hladinou kalcidiolu i kalcitriolu. **Nízká saturace** organismu **vitamínem D** může být faktorem, který **příspívá k patogenezi chronického kongestivního srdečního selhávání** [17,18].

Kardiologie zajímá klidová hladina C reaktivního proteinu (CRP). Tato bílkovina akutní fáze zánětu je detekována v ateromových plátech cév ve vazbě na degradovaný LDL a v diagnostice ischemické choroby srdeční představuje její zvýšená hladina nepříznivou prognózu. **Vyšší hladina CRP** byla pozorována u **D vitamín deficitních zdravých lidí a po saturaci cholekalciferolem se snížila k normě**.

VDR je přítomen v kožních kapilárách, v buňkách endotelu a hladké svaloviny cévní stěny, kde se také tvoří 1-alfa hydroxyláza. Kalcitriol vzniklý v těchto strukturách stimuluje produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru, myosinu a strukturálních bílkovin elastinu a kolagenu I. typu. Po přidání kalcitriolu do endoteliálních tkáňových kultur se snižuje adhezivita monocytů a snižuje se proliferace endotelových buněk. V adventicii cév jsou přítomné makrofágy a T lymfocyty, obojí rovněž vybaveny VDR. Kalcitriol v těchto místech ovlivňuje tvorbu cytokinů a tím i zánětlivé procesy a také migraci, proliferaci a genovou expresi buněk hladké svaloviny cévní stěny [19]. Kromě genomového působení má kalcitriol po vazbě na membránový receptor v cévách ještě jiné a rychlé účinky. Zvyšuje intracelulární kalcium a aktivuje mechanismy, které spoluregulují cévní tonus. Tato skutečnost se může promítnout do léčby některých typů migrén, zejména katameniálních. Je-li nízká hladina kalcidiolu, pak podání kalcia a cholekalciferolu deklaruje velmi dobrý léčebný efekt.

Můžeme shrnout, že **kalcitriol je důležitý pro vývoj a udržení zdravé a funkční cévní stěny**.

### Kalcitriol a nádory

Kalcitriol inhibuje buněčné cykly, a tím proliferaci mnoha buněčných typů včetně lymfocytů. Po kontaktu s VDR se v dané buňce utlumí aktivita proteinkináz a proliferační pochody jsou vystřídány diferenciačními, v tumorozních buňkách dochází k apoptóze. Nejvíce jsou prostudovány **karcinomy prostaty, prsu a tlustého střeva**. Nejvyšší prevalence Ca prostaty je ve skandinávských zemích, kde v zimě a na jaře je zaznamenáván v cirkulaci u mužů silný pokles kalcidiolu. U pacientů po prostatektomii, u kterých se opět zvyšovala hladina PSA, po několikaměsíčním podávání cholekalciferolu v dávce 2 000 IU (50 µg) se PSA stabilizovalo a žádné vedlejší účinky nebyly deklarovány [20].

Kalcitriol /VDR komplex se účastní negativní růstové regulace epitelu mammárních buněk a možná i oponuje proliferativnímu vlivu estrogenů. Lokální kalcitriol může hrát významnou roli v prevenci karcinomu prsu, syntetické analogy vitamínu D jsou nadějí cílené léčby [21]. Také epitel tlustého střeva je vybaven VDR a lokální 1-alfa OH lázou. Protinádorový efekt v těchto buňkách se odehrává

v genomové a postgenomové rovině – je prokázána tvorba lokálních cytokinů, indukce zástavy G1 buněčné fáze a apoptózy adenokarcinomové buněčné linie.

### Kalcitriol a vývojové aspekty civilizačních a nádorových onemocnění

Věrohodné epidemiologické statistiky uvádějí, že dostupnost slunečního UV záření, která se zmenšuje s přibýváním stupňů zeměpisné šířky, má vliv na výskyt řady chorob. Konkrétně roztroušené sklerózy, schizofrenie, cukrovky 1. typu a rakoviny prsu, tlustého střeva a prostaty. Také zvýšená prevalence těchto onemocnění u druhé generace imigrantů z Afriky nebo karibské oblasti a u obyvatel měst ve srovnání s venkovskou populací, potvrzuje tuto souvislost. Podání vitamínu D experimentálním zvířatům rizika vzniku těchto chorob snižuje. Uvedené skutečnosti vedly k formulování **teorie metabolického imprintingu**: zevní faktory mohou v určitém „kritickém“ období vývoje plodu vést ke změnám nebo naladění některých struktur, které persistují do konce života. Waterland a Garza [22] konkrétně uvádějí změny ve vaskularizaci a/nebo inervaci během organogeneze a změny v počtu buněk mechanismem klonální selekce a metabolické diferenciace. Klonální selekce zvýhodňuje díky nutriční nebo hormonální expozici některé buněčné linie, které se pak odlišují v enzymatické výbavě, receptorech nebo jiných komponentách molekulární biologie. Metabolická diferenciace způsobuje změny v chromatinové struktuře a DNA. Recentní statistické analýzy vykazují signifikantní vztah mezi nízkou expozicí slunečnímu záření a vyšším výskytem dalších chorob: lymfomu non-Hodgkinova typu, rakoviny močového měchýře, jícnu, ledvin, plic, slinivky, konečníku, žaludku a těla děložního[23]. Sumarizace výše uvedeného vedla McGratha [15] k hypotéze, že **vitamín D je kandidátním riziko modifikujícím faktorem pro uvedená onemocnění**. Ověření této hypotézy vyžaduje samozřejmě další studie retro i prospektivní.

Receptory vitamínu D jsou přítomné v **mozku**. Kalcitriol je významným induktorem tvorby nervového růstového faktoru, účastní se proliferace, diferenciace a migrace neuronů. Spolu s tyroidálními hormony a IGF I tak představuje významný regulační faktor embryogeneze a dalšího fetálního a raně postnatálního vývoje centrální nervové soustavy. V průběhu života je spojován s detoxifikačními účinky v CNS.

### Které faktory ovlivňují saturaci organismu vitamínem D?

Můžeme je rozdělit do skupin podle toho, zda ovlivňují: 1) **nabídku** provitaminů pro transdermální a perorální vstup do organismu, 2) **transport**, 3) **aktivaci**, 4) **receptorové zpracování**.

V zásadě se jedná o **faktory vnější nebo vnitřní**, viz *tabulka 2*.

**Roční období** a výkyvy hladin kalcidiolu testoval také u nás Barták (2003), který vyšetřil zdravé dárce krve. V souboru 241 testovaných našel hladinu kalcidiolu pod 50 nmol/l u 43 %, a to především v měsících březnu, dubnu a květnu.

**K expozici slunečnímu záření**: dermatologové razí heslo, že zdravé opalování neexistuje. Myslí tím ovšem nepřiměřené vystavování se slunci zejména v létě, což vede k urychle-

nému stárnutí kůže a nárůstu kožních nádorů. Pro přirozenou tvorbu provitaminu D je důležitý **fototyp** člověka. Světlovlasy s nízkým fototypem vytvářejí za stejných podmínek 6x více cholekalciferolu v kůži než tmavovlasí. Vrstva pigmentu představuje překážku prostupu, takže lidé s tmavou pletí potřebují delší expozici. Omezující je také **sluneční alergie**, zvýšená citlivost kůže na záření vyvolaná např. působením léků – hypotenzívy, diuretiky, nesteroidními antiflogistiky v tabletách i gelech, antibiotiky, antikoncepcí, antidiabetiky. I některé rostliny nebo parfémovaná kosmetika mohou solární alergii vyvolat. Používání **ochranného solárního filtru** se stupněm vyšším než 8–12 blokuje vstup UVB příslušné vlnové délky do hlubších vrstev epidermis, takže se k substrátu pro tvorbu cholekalciferolu nedostane. Filtr však může znamenat i smogová vrstva, vznášející se nad lokalitou a zachycující potřebné spektrum záření. **Kožní depozitum 7-dehydrocholesterolu** dosahuje vrcholu v rané dospělosti, potom plynule ubývá. U seniorů je množství substrátu ve srovnání s dvacetiletými o 50 % nižší, takže expozice slunci stejně dlouhá vytvoří podstatně nižší množství cholekalciferolu [1].

Dalším faktorem je **schopnost vstřebat provitamíny** dodávané per os. Ať již jde o přirozené zdroje, nebo léky či potravní doplňky, biologická dostupnost je vždy **individuální** a závisí na emulzifikaci, výkonnosti střevní sliznice, tvorbě chylomikronů a lymfatickém transportu do cirkulace, významně také na vehikulu daného léčiva či přípravku. Vitamin D patří mezi v tuku rozpustné, provitamin D3 se vstřebává lépe než D2, absorpce ze suplement kolísá mezi 55–99 %, z potravy je nižší [24]. Vstřebávání snižuje i nízká nabídka železa. Rychlejší obrát a vylučování provitaminů D nastává u vysokovláknité diety, což **u vegetariánů a veganů** v kombinaci s nedostatečným perorálním příívodem snadno vede k deficitu. Kritická situace a vysoké riziko rachitis je u dětí kojených těmito matkami, zejména v zimních a jarních měsících.

Každá **malabsorbce** znamená ohrožení, v literatuře je zvláště kladen důraz na pacienty s M. Crohn, také pacienti s cystickou fibrózou a jinými typy chronické pankreatické insuficience vyžadují pozornost. **Aktivační schopnost** jaterních enzymů může být narušena řadou léčiv, které kompetují s enzymy cytochromu P450 ve smyslu indukce či blo-

kace, a to činí vysoké procento běžně podávaných léků. Nechvalně známá je v této souvislosti dlouhodobá **antikonvulzivní léčba** epilepsií zejména staršími antiepileptiky ( fenytoin, fenobarbital, primidon ), které jsou silnými induktory jaterních hydroxyláz.

**Transplacentární přenos** vitamínu D, tak důležitý ve světle prezentovaných hypotéz, může být narušen řadou mechanismů, z nichž některé se dají ovlivnit, jiné nikoliv. Požadavek správné saturace těhotných a kojících žen je vysoce aktuální. Skupiny populace ohrožené nedostatkem vitamínu D sumarizuje *tabulka 3*.

### Kolik vitamínu D tedy potřebujeme?

Protože homo sapiens se vyvíjel jako nahý primát v zeměpisné šířce pod 30. stupněm od rovníku, lze předpokládat, že náš genom byl selektován v podmínkách vysoké D vitamínové nabídky. Její pokles musí být, zejména v poslední době, provázen biologickými kompromisy [1]. Kutánní produkce cholekalciferolu u dospělých bělochů krátce po celotělové expozici letnímu slunci (po dobu 10–20 minut, než se objeví erytém) odpovídá dávce 250–500 µg, tedy 10 000–20 000 IU. Hladina kalcidiolu poté dosahuje hodnot 235–250 nmol/l, aniž se objeví hyperkalcémie. Krátkodobá expozice hlavy, rukou a paží slunci (20–30 minut, 2–3x týdně) na jaře, v létě a na podzim umožní vznik 1 000 IU cholekalciferolu, což odpovídá hladině 75–80 nmol/l kalcidiolu. Zdá se tedy, že **přiměřený a častý pobyt na slunci je dostatečnou zárukou správné saturace**. Otazníkem zůstává zimní období a individuální rozdíly jak ve schopnosti transdermální tvorby tak v momentálně potřebném množství vitamínu D.

Dosud v řadě zemí **platná doporučení denní dávky vitamínu D** jsou tato: kojenci 5–20 µg (200–800 IU), dospělí do 50 let 200 IU, mezi 50 a 70 lety 400 IU a nad 70 let 600 IU, přičemž není zdůrazněno, že jde o cholekalciferol. Mnohé studie dokládají, že toto nízké dávkování **u dospělých nevede k dostatečným hladinám kalcidiolu** a že testování zůstávají riziková k deficitu. U nás **u dětí** respektujeme doporučení Pracovní skupiny pro osteologii a fosfokalciový metabolismus při ČPS, uvedená v Osteologickém Bulletinu v roce 1997, která od 14 dnů věku dítěte uvádějí suplementaci 700–800 IU cholekalciferolu u kojených, u uměle živých je dávka přizpůsobena obsahu vitamínu D v typu užívaného mléka. Dítě narozené na jaře by mělo dostávat cholekalciferol do 1 roku věku, dítě narozené na podzim do 18 měsíců věku. V zimních měsících je vhodné podávat tutéž dávku až do školního věku a také adolescentům při zajištění doporučených denních dávek kalcia.

Symposium odborníků, kteří se sešli v roce 2004 ve Washingtonu, formulovalo nová doporučení pro optimální dávkování u dospělých a to ve vztahu k objektivně stanoveným biomarkerům saturace [25]. Těmito biomarkery jsou intaktní hladina PTH, absorpce kalcia, ukazatelé kostní remodelace a hustota kostní. **Hladina kalcidiolu je považována za dostatečnou, dosahuje-li 30 µg/l (75 nmol/l) a výše [26,27].** Tomu odpovídá **denní příívod nebo tvorba 800–4 000 IU cholekalciferolu**. Toto značné rozmezí se vztahuje ke stávající hladině kalcidiolu, tedy stupni deficitu. Čím nižší výchozí hladina, tím vyšší doporučená denní dávka pro první týden až měsíce léčby.

Tabulka 4

Denní dávka cholekalciferolu (D3) nutná k dosažení a udržení doporučené hladiny 25OH D – 80 nmol/l ve vztahu k naměřené stávající hladině kalcidiolu (Upraveno podle Heaney R.P., cit. 31).

Hladina 25 OHD (nmol/l)	denní dávka cholekalciferolu
20–40	55 µg = 2 200 IU
40–60	45 µg = 1 800 IU
60–80	29 µg = 1 160 IU
nad 80	0 µg = 0 IU

## Toxicita vitamínu D a nové názory

Vitamín D může být u dospělých toxický tehdy, je-li dávkován 20 000–40 000 IU denně delší dobu (týdny), kdy dochází ke **kumulaci v organismu**, riziko je zvýšeno u osob s porušenou funkcí ledvin. **Klinické příznaky** jsou nechutenství, únava, bolesti hlavy, později nauzea, polydipsie a polyurie, pocení, průjmy a parestezie. **Laboratorně** nacházíme hyperkalcemii, hypernatremii, vysokou hladinu kalcidiolu a v moči zvýšený odpad kalcia a fosforu. **Rtg** prokáže kalcifikace měkkých tkání, ledvinných tubulů a stěny cévn.

Jak uvádí Vieth [1], příznaky toxicity je možno očekávat u dospělého, 75 kg vážícího člověka po **jednorázovém** požití 100 000 kapslí s obsahem 1 000 IU cholekalciferolu. Farmakologická množství vitamínu D jsou toxická, protože vyštíří vazebnou kapacitu VDBP a vzroste volná frakce.

**Jako horní tolerabilní denní dávku cholekalciferolu** (Tolerable Upper Intake Level, **TUIL**) doporučuje Heaney [28] **6 700 IU (167 µg)** pro ty, kteří mají normální hladinu kalcidiolu a **10 000 IU (250 µg)** pro D vitamín deficitní.

**Opatrnosti** je třeba u pacientů se sarkoidózou a jinými granulomatózami zejména v aktivní fázi choroby, s lymfomy a hyperparatyroidizmem. Jsou ohroženi syndromem hypersenzitivity – kdy se objevuje porucha kalciové homeostázy již po malých dávkách vitamínu D, což není totéž co toxicita [1]. Kontraindikací podání jakéhokoli přípravku vitamínu D je hyperkalcémie a hyperkalciurie.

## Závěr

K uvedeným novým poznatkům lze přistupovat s různou měrou kritičnosti jako ostatně ke všemu, co není ještě důkladně prověřené a doložené. Jisté je, že zde citované práce představují jen zlomek toho, co je v posledních letech o vitamínu D publikováno. Umělých analog základní molekuly jsou stovky, některé v praxi již používané, některé v konečných fázích klinického výzkumu. O existenci D vitamín-endokrinních mikrosystémů pochybovat nemusíme. Skutečnost, že využívají kalcidiol in situ a že většinou neovlivňují systémovou homeostázu vápníku, je staví do samostatného endokrinního světa a velmi **posiluje roli přirozeného provitamínu cholekalciferolu**. Potvrdí-li se vývojové hypotézy, pak sofistikovaná saturace těhotných, kojenců, případně i starších dětí, by mohla významně přispět k ozdravení populace. Také zaměření na seniory v těchto souvislostech je nanejvýš aktuální.

Pro současnou praxi je **důležité vědět, že přiměřená a častá expozice slunci u zdravých plně pokryje potřebu provitamínu D během větší části roku, v zimě a časně zjara je na místě doplňková suplementace**. U nemocných a rizikových osob nejlepším dávkovacím vodítkem se jeví **hladina kalcidiolu**.

Celospolečenské řešení by přinesla **fortifikace** některých potravin či nápojů, např. pečiva nebo džusů, a také **zvýšená informovanost obyvatel**, což se osvědčilo v USA a v Kanadě, jak se lze dozvědět na stránkách [www.cholecalciferol-council.com](http://www.cholecalciferol-council.com).

## Literatura

- Vieth R. Vitamin D Nutrition and Its Potential Health Benefits for Bone, Cancer and Other Conditions. *Journal of Nutritional Environmental Medicine* 2001;11: 275–291.
- Spustová V, Džurík R. Vitamín D: syntéza, metabolismus, regulácie a hodnotenie deficitu u pacientov s chronických ochorením obličiek. *Vnitř Lék* 2004;7: 537–543.
- Blahoš J. Význam vitamínu D. *Lékařské listy* 2006;25–26.
- Blahoš J. Kalcitropní hormony a kalciofosfátový metabolismus. In: Kreze A, Langer P, Klimeš I, Stárka L, Payer J, Michálek J. eds: *Všeobecná a klinická endokrinologie*. Bratislava, AEP 2004:316–317.
- Keen RW, Egger P, Fall C, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD, Cooper C. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor, Infant Growth and Adult Bone Mass. *Calcif Tissue Int* 1997;60:233–35.
- Diamond T, Smerdely P, Kormas N. et al. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169:138–141.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al. Hypovitaminosis D myopathy without osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66:419–424.
- Sulková S, Fořtová M, Uhrová J, Zima T. Význam stanovení metabolitů vitamínu D u pacientů se sníženou funkcí ledvin. *Vnitř Lék* 2004;7:510–518.
- Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71(2):134–139.
- Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49(2): 277–300.
- Posonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;27:71–78.
- Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39–48.
- Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114(10):577–583.
- Borissova AM, Tankova T, Kirilov G. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003;57(4):258–261.
- McGrath J. Does „imprinting“ with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Medical Hypotheses* 2001;56:367–371.
- Li YCh, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Journal of Cellular Biochemistry* 2004;89–90:387–392.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105–112.
- Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? *Heart Fail Rev* 2006;11(1):25–33.
- Woo TC, Choo R, Jamieson M. Potential Role of Vitamin D (cholecalciferol) in Patients with PSA Relapse after Definitive Therapy. *Nutr Cancer* 2005; 51(1):32–36.
- Norman PE, Powell JT. Vitamin D, Shedding Light on the Development of Disease in Peripheral Arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:39–46.
- Welsh JE, Wietzke JA, Zinser GM et al. Vitamin D3 Receptor as a Target for Breast Cancer prevention. *J Nutr* 2003;133:24255–24335.
- Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 1999;69:179–197.
- Grant WB. An estimate of excess cancer mortality in the US due to inadequate exposure to solar UV-B radiation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:142.
- Calvo MS, Whiting SJ. Overview of the Proceedings from Experimental Biology 2004 Symposium: Vitamin D Insufficiency: A Significant Risk Factor in Chronic Diseases and Potential Disease-Specific Biomarkers of Vitamin D Sufficiency. *J Nutr* 2005;135:301–303.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317–322.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier JP, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713–716.
- Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1–2):13–19.

# Hladiny vitamínu D a ostatních parametrů kalciofosfátového metabolismu v prvních dnech života u zdravých donošených novorozenců

J. DORT, M. BAYER<sup>1</sup>, E. DORTOVÁ, V. HADRAVOVÁ

Neonatologické oddělení Fakultní nemocnice v Plzni  
<sup>1</sup>Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK v Praze

## SOUHRN

Dort J., Bayer M., Dortová E., Hadravová V.: **Hladiny vitamínu D a ostatních parametrů kalciofosfátového metabolismu v prvních dnech života u zdravých donošených novorozenců**

**Úvod:** Informace o saturaci novorozenců vitamínem D jsou v odborné literatuře sporé. Hladiny vitamínu D u zdravých donošených novorozenců nebyly dosud v ČR vyšetřovány. Míra zásobení organismu novorozence vitamínem D závisí především na saturaci matky během gravidity, jež vzhledem k výživovým zvyklostem a ke klimatickým podmínkám v ČR může být snižena.

**Cíl práce:** Získání srovnávacích hodnot pro vyšetřování kostního metabolismu u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností.

**Soubor a metodika:** Prospektivní studie, provedená v jarním období od dubna do června 2006, na souboru 28 zdravých donošených novorozenců kavkazské etnické skupiny s normální porodní hmotností (v rozmezí 3 000–4 000 g). Ve věku 3–7 dnů u nich byl po předchozím písemném souhlasu rodičů proveden odběr krve a moči na vyšetření plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25/OH/D), kalcia (Ca), fosforu (P), osteokalcinu (OC), intaktního parathormonu (PTH), stanovení aktivity alkalické fosfatázy (ALP) a koncentrace Ca a P ve vzorku moči.

**Výsledky:** Základní parametry kalciofosfátového metabolismu u sledovaných novorozenců nevybočily z normálních hodnot. Hladiny 25/OH/D byly však nižší než běžné referenční rozmezí uváděné v této věkové skupině. S koncentrací 25/OH/D jednotlivých dětí významně korelovala hladina OC, současně byla zachycena negativní (ale statistické významnosti nedosahující) korelace koncentrace 25/OH/D a hladiny PTH.

**Závěr:** Donošení novorozenci se v České republice v jarních měsících zřejmě rodí s nedostatečnou zásobou vitamínu D. Významná závislost mezi koncentrací 25/OH/D a OC, ukazatelem kostní formace, a zachycený trend vyšších hodnot koncentrace PTH při nižších hladinách 25/OH/D podporují předpoklad, že tato situace může nepříznivě ovlivnit další vývoj kostní hmoty.

*Klíčová slova: vitamín D, novorozenci, vývoj skeletu*

## SUMMARY

Dort J., Bayer M., Dortová E., Hadravová V.: **Vitamin D and other parameters of calcium and phosphate metabolism in healthy term newborns after birth**

**Background:** The literature concerning vitamin D saturation in newborns is sparse. The levels of vitamin D in healthy term newborns in the Czech Republic have not been examined yet. Vitamin D saturation in newborns depends mainly on maternal saturation during pregnancy that may be decreased due to nutritional habits and climatic conditions in the Central Europe.

**Objective:** To get comparative values for bone metabolism assessment in newborns with very low birth weight.

**Design:** A prospective study carried out in the spring period (from April to June 2006) in a cohort of 28 healthy term Caucasian newborns with normal birth weight (limits 3 000–4 000g). Blood and urine samples were drawn at the age of 3–7 days for examination of 25-hydroxyvitamin D (25/OH/D), calcium (Ca), phosphate (P), alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC), intact parathormone (PTH) in serum and calcium and phosphate in urine. Parental informed written consent was obtained.

**Results:** Though other parameters of calcium and phosphate metabolism were in normal ranges. However, levels of 25/OH/D were considerably lower than reference values for this age group as stated in the literature. A significant correlation was found between 25/OH/D and OC levels and a negative (but not significant) correlation of 25/OH/D and PTH.

**Conclusion:** Term newborns in the Czech Republic are born with an insufficient supply of vitamin D in the spring period obviously. The significant correlation of 25/OH/D level with bone formation marker (OC) and the tendency to higher PTH concentrations in newborns with lower 25/OH/D levels support the premise of an adverse effect of low vitamin D supply on long-term bone development.

*Keywords: vitamin D, newborn, skeletal development*

*Osteologický bulletin 2007;12 (2):70–73*

**Adresa:** MUDr. Jiří Dort, PhD., Neonatologické oddělení Fakultní nemocnice v Plzni, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň, tel.: 377 402 287, e-mail: dortj@fnplzen.cz

Došlo do redakce: 10. 4. 2007

Přijato k tisku: 31. 5. 2007

## Úvod

Informace v odborné literatuře o saturaci novorozenců vitamínem D jsou nedostatečné. V České republice podobná studie dosud provedena nebyla, takže o sérových koncentracích 25/OH/D u zdravých donošených novorozenců v tomto regionu nemáme údaje.

Mléčné výrobky nejsou v ČR fortifikovány vitamínem D, jejich konzumace je obecně nižší a také geografické podmínky jsou z hlediska množství slunečního svitu nepříznivé, a proto je možné se domnívat, že těhotné ženy, a tedy i jejich děti mohou mít deficit vitamínu D.

## Cíl práce

Cílem této studie bylo stanovit hodnoty vitamínu D i dalších parametrů fosfokalciového metabolismu u donošených novorozenců, narozených v jarních měsících. Kromě toho však byly také získány výchozí hodnoty použitelné k porovnání parametrů kostního metabolismu u novorozenců s velmi nízkou porodní hmotností narozených v odpovídajícím ročním období.

## Soubor a metodika

Prospektivní studie se zúčastnilo 28 donošených zdravých novorozenců kavkazské etnické skupiny s normální porodní hmotností (3 000–4 000g), narozených v jarním období (duben–červen 2006). Základní charakteristika souboru je uvedena v *tabulce 1*. Kromě novorozeneckého ikteru bez nebo s biochemicky potvrzenou hyperbilirubinemií, léčenou pouze fototerapií, nemělo žádné z dětí jiný klinicky významný nálezk.

Ve věku 3–7 dnů byl u nich po předchozím písemném souhlasu rodičů proveden odběr krve (současné s klinicky indikovaným odběrem) na vyšetření sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D (25/OH/D, chemiluminiscenční imunoanalytická metoda na přístroji Liaison, souprava Liaison 25 OH vitamín D, DiaSorin Inc., USA), kalcia, fosforu, osteokalcinu (imunoradiometrická metoda, měřeno na přístroji Stratec SR 300, souprava Osteo-Riact, Schering – Cis Bio International, Francie), intaktního parathormonu (iPTH, chemiluminiscenční imunoanalytická metoda, měřeno na přístroji UniCel DxI 800, souprava Intact PTH, Immunotech, Beckmann Coulter Company, USA), stanovení aktivity alkalické fosfatázy (ALP) a získán vzorek moči na stanovení koncentrace Ca a P.

Hodnoty U-Ca/Cr a U-P/Cr u dětí, a zejména u nejmenších dětí, mají poměrně velké rozpětí hodnot [1]. Na základě dlouholetých zkušeností vlastních a z jiných pracovišť se nezdá, že by použití uvedených indexů u zdravých novorozenců bylo přínosné. Těžko se hledá vztah k natriurii a někteří autoři je nedoporučují užívat vůbec [2,3]. 24 hodinový sběr je považován za nepoměrně přesnější, avšak je u novorozenců obtížný, a proto nespolehlivý.

Matky byly převážně zdravé ženy. Jejich průměrný věk a další charakteristiky jsou v *tabulce 2*. Rozložení souboru není zcela normální, proto byly ke zhodnocení použity pořadové testy a korelace určeny pomocí Spearmanova pořadového korelačního koeficientu. Za hranici statistické významnosti bylo stanoveno  $p = 0,05$ .

## Výsledky

Základní parametry fosfokalciového metabolismu u vyšetřených novorozenců nevybočovaly z normálních rozmezí pro daný věk. Oproti referenčnímu rozmezí, uváděnému v literatuře [4,5] jsme našli nižší hodnoty plazmatické koncentrace 25/OH/D. Viz *tabulka 3*. Korelace hladin 25/OH/D s ostatními měřenými parametry je uvedena v *tabulce 4*. Statisticky významný je pozitivní vztah mezi plazmatickou koncentrací 25/OH/D a osteokalcinu. Současně byla zachycena negativní (ale statistické významnosti nedosahující) korelace koncentrace 25/OH/D a hladiny PTH.

## Diskuze

Abnormality kostního metabolismu plodu a novorozence byly popsány v dřívějších studiích u matek s nedostatečnými zásobami vitamínu D [6,7,8]. Dítě matky s významnou malnutricí se již může narodit s příznaky křivice a utrpět fraktury kostí v novorozeneckém věku [9]. Další studie ukázaly, že kostní hmota novorozence může být v korelaci se zásobou vitamínu D u matky. Bylo prokázáno, že význačná redukce obsahu kostního minerálu u novorozenců v zimních měsících koreluje se stavem vitamínu D u matek [10]. Při podávání vitamínu D v dávce 1 000 IU denně těhotným ve 3. trimestru klesl počet dětí klasifikovaných jako růstově retardované o 50 %. Skupina byla sledována až do 1 roku, kdy děti, jejichž matky dostávaly vitamín D ve 3. trimestru, byly v průměru o 0,4 kg těžší a o 1,6 cm delší [11]. V zemích, kde mléčné výrobky nejsou obohacovány vitamínem D a kde expozice slunečnímu záření je nízká, doporučil National Research Council, Food and Nutritional Board již v roce 1981 podávat vitamín D během celé gravidity v dávce 400 IU/den nebo v posledních třech měsících těhotenství 1 000 IU/den.

Tabulka 1  
Gestační věk, porodní hmotnost a postnatální věk v době odběru

položka	N	medián	kvartilové rozpětí
GV (dny)	28	277	271–284
PH (g)	28	3 400	3 200–3 700
postnatální věk (hod)	28	81,5	69,0–117,0

Tabulka 2  
Základní charakteristiky souboru matek

počet matek	28	100 %
věk (průměr a sd)	30,3 ± 4,5	
chronické komplikace	5	18 %
z toho astma bronchiale	2	
gest. DM	3	
užívání multivitaminů	10	36 %



V České republice dosud není známo, jaké hladiny vitamínu D jsou běžné u zdravých donošených novorozenců. Naše výsledky ukazují, že tyto děti, narozené v jarních měsících, mají sérové koncentrace 25/OH/D nižší než jsou doporučené normální hladiny pro starší děti a dospělé. Definice nízké hladiny vitamínu D nebyla dosud stanovena jednoznačně, avšak ve většině zdrojů je hladina 25/OH/D nad 50 nmol/l považována za dostatečnou. Podle posledních zpráv (Bouillon R; Holick MF – kongres ECTS v dubnu 2007) se považují hodnoty pod 25 nmol/l za těžký deficit, 25–50 nmol/l za mírný deficit a žádoucí jsou hladiny nad 50 nmol/l. V citaci [2] jsou uvedeny hodnoty u dospělých žen i rostoucích nedonošených novorozenců na plné enterální výživě.

Protože zásobením plodu vitamínem D je přímo závislé na saturaci mateřského organismu, svědčí pravděpodobně naše nálezy i pro deficit vitamínu D u gravidních žen. Toto je překvapující zjištění, neboť těhotné ženy často užívají multivitaminové preparáty s obsahem vitamínu D. Podrobnější

sledování jednotlivých mateřských faktorů (tj. výživové zvyklosti a dávka vitamínu D ve formě vitamínových preparátů) jsme neprováděli, neboť studie byla cílena na stanovení hladin u novorozenců, nikoli na zjišťování faktorů možného mateřského deficitu, o němž jsme předem nevěděli. Striktní korelace hladiny 25/OH/D u novorozence s mateřskými hladinami byla zjištěna již dříve [12]. Běžný příjem vitamínu D nefortifikovanou potravou je nízký. Lze důvodně předpokládat, že v České republice bude zejména v zimních měsících při snížené expozici slunečnímu záření u těhotných žen příjem vitamínu D nedostačující. Přitom metabolismus kalcia a fosfátu u plodu a novorozence je důležitým východiskem pro další postnatální růst a vývoj skeletu [12], s možným pozdním vlivem dokonce až na riziko rozvoje osteoporózy v pozdním věku.

Je prokázáno, že cílená suplementace těhotných žen vitamínem D vede ke zvýšení zásoby kalcia a vitamínu D plodu a ke zvýšení porodní hmotnosti dítěte [13]. V podobné situaci se nacházejí také kojící ženy a jejich děti (které nedostávaly přídavek vitamínu D), u nichž teprve denní dávka 4 000 IU vitamínu D (3 600 IU D2 + 400 IU D3) vedla ke zlepšení zásobením jak mateřského organismu tak kojeného dítěte vitamínem D [14].

U naší skupiny zdravých donošených novorozenců jsme zjistili hladiny 25/OH/D nižší než se uvádí v literatuře. Dále jsme našli statisticky významnou korelaci mezi plazmatickou koncentrací 25/OH/D a osteokalcinu, jednoho z ukazatelů kostní formace. Současně byla zachycena negativní korelace koncentrace 25/OH/D a hladiny PTH, která však statistické významnosti nedosáhla. To znamená, že nedostatečná intrauterinní zásoba vitamínu D může mít omezující vliv na tvorbu kostní hmoty u plodu. Právě zvyšující se hladina iPTH je tím ukazatelem, který signalizuje, že hladina 25/OH/D je nižší než fyziologická, tj. méně než 50 nmol/l.

### Závěr

1. Donošení novorozenci se v České republice v jarních měsících zřejmě rodí s nedostatečnou zásobou vitamínu D.
2. Významná závislost mezi koncentrací 25/OH/D a ukazatelem kostní formace a zachycený trend vyšších hodnot koncentrace PTH při nižších hladinách 25/OH/D podporují předpoklad, že tato situace může v případě nedostatečné postnatální suplementace vitamínem D nepříznivě ovlivnit další vývoj kostní hmoty.
3. Nejen děti a dospívající, ale také gravidní ženy by měly v zimním období pravidelně dostávat vitamín D.

### Poděkování

Autoři děkují pracovníkům na Ústavu klinické biochemie a Oddělení imunodiagnostiky Fakultní nemocnice v Plzni, kde byla provedena uvedená vyšetření a RNDr. F. Šefrnovi za statistické výpočty.

### Literatura

1. Janda J, Feber J, Šikut M, Čarková S, Smíšková R. Stanovení indexu kalcium/kreatinin v moči u zdravých novorozenců, kojenčů a dětí. Čs. Pediatr 1992;47(6):353–6.
2. Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. J Pediatr. 1993 Sep;123(3):393–7.

Tabulka 3

Parametry kalciofosfátového metabolismu zjištěné v souboru

položka	N	medián	kvartilové rozpětí
U-Ca (mmol/l)	27	0,29	0,19–0,58
U-P (mmol/l)	26	2,60	0,30–7,20
S-Ca (mmol/l)	27	2,51	2,41–2,65
S-P (mmol/l)	27	2,42	2,24–2,67
ALP $\mu$ kat/l	28	3,30	2,92–3,93
PTHi (pg/ml)	23	52,0	27,0–66,0
25(OH)D vit nmol/l	28	17,8	14,5–32,5
OSTEOKALCIN $\mu$ g/ml	27	55,4	44,6–63,3

Tabulka 4

Korelace hladiny 25(OH)D s ostatními parametry

položka	N	Spearman	p
PH	28	–0,0402	83,5
věk	28	–0,2300	23,3
U-Ca	27	0,0446	82,2
U-P	26	0,1898	34,4
S-Ca	27	0,0663	73,6
S-P	27	–0,1539	43,3
ALP	28	0,0490	79,9
PTHi	23	–0,2751	19,8
GV	28	–0,3047	11,4
OSTEOKALCIN	27	0,4727	1,6 +

+ hladina významnosti 5 %

3. Alconcher LF, Castro C, Quintana D, Abt N, Moran L, Gonzalez L, Cella M, Torelli M. Urinary calcium excretion in healthy school children. *Pediatr Nephrol*. 1997 Apr;11(2):186–8.
4. Pittard WB, Geddes Kitty M, Hulsey TC, Hollis BW. How much vitamin D for Neonates? *Am J Dis Child* 1991;145:1147–1149.
5. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:1317S–1324S.
6. Specker B. Vitamin D during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1740S–1747S.
7. Schroth RJ, Lavelle CL, Moffatt ME. Review of vitamin D deficiency during pregnancy: who is affected? *Int J Circumpolar Health* 2005;64(2):112–120.
8. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003;333(1):1–11.
9. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust*. 2006;185(5):268–272.
10. Namgung R, Tsang RC, Lee C, Han DG, Ho ML, Sierra R. Low total body bone mineral content and high bone resorption in Korean winter-born versus summer-born newborn infants. *J Pediatr* 1998;132:421–424.
11. Maxwell JD, Ang L, Brooke OG, Brown IR. Vitamin D supplements enhance weight gain and nutritional status in pregnant Asians. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:987–991.
12. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006;367:36–43.
13. Chan GM, McElligott K, McNaught T, Gill G: Effects of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:565–571.
14. Hollis BW, Wagner CL: Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1752S–1758S.

# Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II

## ČÁST DRUHÁ

(pracovní verze)

Zpracovali členové výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, v březnu 2007.

Koordinátor materiálu: J. Rosa.

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, J. Jeníček, I. Kučerová, V. Palička, Š. Kutílek, J. Rosa

Korespondence: MUDr. Jan Rosa, Osteocentrum DC Mediscan, 14800 Praha 11, e-mail: rosaj@mediscan.cz

### Farmakologická terapie

#### Hormonální substituční léčba ATC skupina

G03FA01, G03FA12, G03FA14, G03FB05, G03FB08, G03FB09, G03CA03, G03CA03, G03HB01, G03DC05

#### Indikační skupina

Hormonální substituční léčba (HRT)/estrogenní substituční léčba (ERT) u žen po menopauze s příznaky deficitu estrogenu.

Prevence osteoporózy u žen po menopauze se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin s intolerancí nebo kontraindikací jiných léčivých přípravků schválených pro prevenci osteoporózy.

Léčba klimakterických obtíží a prevence osteoporózy (tibolon).

#### Dostupné formy

Estrogeny pro celkové terapeutické podání jsou v ČR dostupné ve dvou typech (estradiolvalerát, 17 $\beta$ -estradiol) a několika aplikačních formách (perorální, transdermální, gelová, podkožní implantát).

Zvláštní skupinu v hormonální léčbě zastupuje tibolon – selektivní regulátor tkáňové estrogenní aktivity (STEAR), aplikovaný v dávce 2,5 mg denně.

Trendem v hormonální léčbě jsou nízkodávkované preparáty [1] a preparáty s moderními gestageny s přidáním efektem [2].

#### Účinnost

Efekt HRT/ERT na skelet je dávkově závislý. I nízkodávkovaná HRT/ERT dokáže zabránit poklesu BMD [10], přičemž nízké dávky estrogenu jsou účinné i v ovlivnění klimakterického syndromu [11].

Údaje o vlivu HRT/ERT na snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin pocházejí z velice rozdílných populačních vzorků, často z klinických studií, které primárně sledovaly jiné terapeutické cíle. Většina těchto studií hodnotila pouze malé počty pacientů. Proto řada malých studií, v důsledku nedostatečné statistické síly, prokazovala

pouze nevýznamné efekty a v tomto kontextu je nutno interpretovat i výsledky malé studie prokazující významné snížení rizika zlomenin obratlových těl (RR 0,39; 95% CI 0,16–0,95) [16].

Přínosnější informace poskytly dvě velké prospektivní, placebem kontrolované studie postavené k průkazu účinku HRT/ERT na riziko koronárních příhod (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study – HERS) [17], resp. na hlavní zdravotní přínosy a rizika (Women's Health Initiative – WHI) [5]. Tyto studie nezařazovaly pacientky s osteoporózou či rizikovými faktory zlomenin. Ve studii HERS nebyl pozorován rozdíl ve výskytu zlomenin proximálního femuru (RR 1,1; 95% CI 0,49–2,50) ani všech zlomenin (RR 0,95; 95% CI 0,75–1,21). Aplikace kombinované HRT ve studii WHI však vedla k významnému snížení rizika zlomenin proximálního femuru (RR 0,66; 95% CI 0,45–0,98), zlomenin obratlů (RR 0,66; 95% CI 0,44–0,98) i všech zlomenin souhrnně (RR 0,76; 95% CI, 0,69–0,85) [12]. Výsledky estrogenní větve WHI (4) po 6,8 letech léčby ukázaly v porovnání s placebem statisticky významně snížené riziko zlomenin obratlů (RR 0,62; 95% CI 0,42–0,93) a proximálního femuru (RR 0,61; 95% CI 0,41–0,91).

Tibolon zvyšuje BMD bederní páteře i proximálního femuru po dobu až 8 let [14].

První uvolněné výsledky studie LIFT (Long term Intervention on Fractures with Tibolone) potvrdily účinnost tibolonu v prevenci zlomenin obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou [6].

#### Dávkování a doba podávání

K prevenci osteoporózy by mělo být podávání estrogenu zahájeno co nejdříve po menopauze a mělo by být dlouhodobé. Dávka estrogenu je individuální a měla by být volena dle klinického stavu pacientky. U žen se zachovanou délkou musí být podávání estrogenu doprovázeno podáváním gestagenů. Zvláštní význam má podávání estrogenu u žen s předčasnou menopauzou nebo po kastraci ve fertilním věku. Rizika léčby se liší v případě samotné estrogenní léčby a léčby kombinované, resp. při zahájení léčby v časně a pozdní menopauze [3].

### Vedlejší účinky a rizika léčby

Výsledky randomizovaných kontrolovaných studií, především studie HERS, resp. WHI a epidemiologické studie Million Women Study (MWS), dokládají stejný, resp. zvýšený výskyt koronárních a cerebrovaskulárních příhod [4,5,7,13], zpochybnily přínos HRT/ERT v prevenci kardiovaskulárních příhod. To vedlo ke změně doporučení odborných společností i regulačních orgánů týkajících se užívání HRT/ERT [8,18]. Podrobnější analýzou estrogenní větve studie WHI bylo zjištěno, že ženy ve věku 50–59 let (tedy pacientky, jimž je HRT/ERT v indikaci klimakterických obtíží předepisována nejčastěji), měly při užívání estrogenů riziko kardiovaskulárních příhod ve srovnání s placebovou skupinou obdobné nebo nevýznamně nižší [9,20].

Zvýšení rizika výskytu karcinomu prsu v závislosti na délce užívání HRT je dobře doloženo [15]. Ve studii WHI u žen s kombinovanou HRT bylo riziko karcinomu prsu hraničně významně zvýšeno (RR 1,26; 95% CI 1,00–1,51) po pětileté léčbě [5]. U žen léčených samotnými estrogény byl trend ke snížení rizika o 23 % (RR 0,77; 95% CI 0,59–1,01) [4].

Aplikace perorální ERT je spojena s vzestupem rizika žilních tromboembolických příhod (RR 3,5; 95% CI 1,8–6,8) zatímco transdermální ERT nebyla spojena se zvýšením rizika TEN (RR 0,9; 95% CI 0,5–1,6) [19].

Dlouhodobá bezpečnost léčby tibolonem byla ve studii LIFT zpochybněna významně vyšším výskytem cévních mozkových příhod u léčených pacientek [6], jejichž průměrný věk byl 68 let. Definitivní výsledky studie LIFT zřejmě potvrdí, že ani tibolon nelze z tohoto důvodu v indikaci léčby osteoporózy v pozdní postmenopauze a seniu plošně doporučovat.

### Kontraindikace

Neléčený karcinom prsu, neléčený karcinom endometria, akutně probíhající flebotrombóza, akutně probíhající zánět jater, nediagnostikované gynekologické krvácení.

### Souhrn

Dlouhodobé užívání ERT/HRT zřejmě snižuje riziko zlomenin u zdravých postmenopauzálních žen. V léčbě prokázané osteoporózy se v současnosti význam estrogenů snižuje. Léčba tibolonem je u postmenopauzálních žen s osteoporózou spojena se snížením rizika zlomenin obratlových těl. U postmenopauzálních žen je pozdní zahájení zejména estrogen-gestagenní HRT i tibolonu zatíženo jistým kardiovaskulárním rizikem.

Vhodnou indikací estrogenů i tibolonu zůstává prevence osteoporózy u žen časně po menopauze, které jsou v dlouhodobém výhledu osteoporózou ohroženy. Pro tuto věkovou skupinu je v dané indikaci možné hormonální substituční léčbu i podávání tibolonu považovat za relativně bezpečné. Délka užívání je individuální.

- Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric* 2002;5:135–139.
- Warning L, Ravn P, Nielsen T, Christiansen C. Safety and efficacy of drospirenone used in a continuous combination with 17 beta-estradiol for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2004;7:103–111.
- Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, et al. Mortality associated with hormone re-

placement therapy in younger and older women, a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804.

- The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women with Hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
- Cummings SR. LIFT study is discontinued. *BMJ* 2006;332:667.
- Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
- www.sukl.cz
- Faït T, Vokrouhlická J, Vrablík M et al. Současné postavení hormonální substituční terapie. *Čas Lék Čes* 2004;143:447–452.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–451.
- Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005;105:779–787.
- Caulley JA, Robbins J, Chen Z et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;13:1729–1738.
- Naftolin F, Taylor HS, Karas R et al. The Women's Health Initiative could not have detected cardioprotective effects of starting hormone therapy during the menopausal transition. *Fertil Steril* 2004;6:1498–1500.
- Kenemans P, Speroff L, Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005;51:21–28.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy. *Lancet* 1997;350:419–427.
- Lufkin EG, Riggs LB. Three-Year Follow-up on Effects of Transdermal Estrogen. *Ann Int Med* 1996;125:77.
- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–613.
- Skouby SO, Barlow D, Samsioe G, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas* 2004;48:19–25.
- Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the ESTrogen and Thrombo-Embolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428–432.
- Rossouw JE, Prentice RI, Manson JE et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.

### Alendronát

### ATC skupina M05BA04

Alendronát je zástupcem skupiny bisfosfonátů druhé generace, které ve své molekule obsahují atom primárně vázaného dusíku. Vazba na kostní minerál patří mezi všemi bisfosfonáty k nejpevnějším.

Preparát je od roku 1996 k dispozici ve formě tablet obsahujících 10 mg sodné soli kyseliny alendronové k dennímu užívání, od roku 2001 i ve formě tablet obsahujících 70 mg účinné látky k užívání 1x týdně.

### Indikační skupina

Léčba osteoporózy postmenopauzálních žen. Léčba snižuje riziko zlomenin obratlových těl a proximálního femuru.

### Účinnost na skelet

Alendronát u postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje úroveň markerů kostní remodelace o 50–80 % [1–3].

Třiletá léčba alendronátem v dávce 10 mg denně vede k vzestupu denzity kostního minerálu (BMD) o 8,8 % na bederní páteři a o 5,9 % na krčku femuru [4].

Vliv léčby alendronátem na riziko zlomenin byl zkoumán v řadě klinických studií. Základní data poskytly 2 studie FIT (Fracture Intervention Trial). V těchto studiích užívaly pacientky během prvních dvou let dávku 5 mg alendronátu denně, po dobu zbývajících dávkou dvojnásobnou (10 mg denně).

Ve studii s pacientkami s nízkým množstvím kostní hmoty bez předchozích zlomenin obratlových těl (FIT II, n = 4432) čtyřletá léčba alendronátem snížila ve srovnání s placebem riziko zlomenin obratlových těl o 44 % (RR 0,56; 95% CI 0,39–0,80) [5]. Ve studii s pacientkami s osteoporózou manifestovanou  $\geq 1$  zlomeninou obratlového těla (FIT I, n = 2 027) tříletá léčba alendronátem vedla ke snížení výskytu zlomenin obratlových těl o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,41–0,68) a zlomenin distálního předloktí o 48 % (RR 0,52; CI 95% 0,31–0,87). Studie byla předčasně ukončena pro dosažení statistické významnosti ve snížení výskytu zlomenin proximálního femuru (snížení relativního rizika o 51 %; RR 0,49; 95% CI 0,23–0,99) po 2,9 letech [6]. Ve studii FOSIT, primárně cílené na průkaz zvýšení BMD, bylo po roční léčbě alendronátem v dávce 10 mg denně ve srovnání s placebem pozorováno snížení rizika neobratlových zlomenin o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,1–0,7) [7].

Metaanalýza zahrnující pacientky s osteoporózou dle kritérií Světové zdravotnické organizace (BMD T-skóre  $\leq -2,5$  SD nebo přítomnost osteoporotické zlomeniny obratlového těla a nízké množství kostní hmoty), do níž bylo zařazeno 3 658 pacientek ze studií FIT, které těmto kritériím vyhověly, ukázala snížení rizika zlomenin obratlových těl o 48 % (RR 0,52; 95% CI 0,42–0,66), symptomatických zlomenin obratlových těl o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,36–0,82) a zlomenin proximálního femuru o 53 % (RR 0,47; 95% CI 0,26–0,79) po tříleté léčbě [8]. Terapeutická ekvivalence alendronátu aplikovaného 1x týdně v dávce 70 mg, 35 mg 2x týdně a alendronátu v denní dávce 10 mg byla prokazována srovnáním vlivu na náhradní markery účinnosti, tj. na BMD a markery kostní remodelace, v roční dvojité zaslepené multicentrické studii s ženami s postmenopauzální osteoporózou s prodloužením na další rok [9]. Vzestup BMD a míra suprese kostní remodelace byly v jednotlivých léčebných skupinách obdobné.

#### Dávkování a doba podávání

Léčba by měla být dlouhodobá. Účinky dlouhodobého podávání alendronátu pocházejí výlučně ze studií zkoumajících efekty denního podávání. U pacientek s osteoporózou bez předchozích zlomenin obratlových těl snižuje léčba alendronátem riziko první zlomeniny obratle po dobu čtyřletého sledování. U pacientek s osteoporózou, která se již manifestovala zlomeninou obratlového těla, bylo snížení rizika zlomenin obratlů a některých neobratlových fraktur pozorováno během tříletého období.

Vliv na BMD a markery kostní remodelace byly sledovány v rámci sedmileté, resp. desetileté extenze studie III. fáze [4]. Desetiletá léčba vedla k udržení nárůstů BMD získaných v prvních 3–5 letech podávání. Po ukončení pětileté léčby alendronátem je úroveň kostní remodelace suprimována minimálně po další 4 roky [10,11].

Studie FLEX (FIT Long-term EXtension) byla prodloužením studie FIT o observační periodu, v jejímž rámci byl srovnán vliv soustavné desetileté léčby alendronátem a léčby trvající 5 let s následným pětiletým obdobím bez léčby. Vedle efektů na BMD bylo zjištěno, že riziko zlomenin není ve srovnání s pacientkami, které léčbu po 5 letech přerušily, při soustavném desetiletém užívání alendronátu významně sníženo (morfometrické zlomeniny obratlů: RR 0,87, 95%

CI 0,61–1,25; neobratlové zlomeniny: RR 1,0, 95% CI 0,76–1,32) [12]. Zpravidla bývá doporučováno podávat alendronát 3–4 roky, tedy po dobu, během níž bylo v rámci klinických studií prokazováno snížení výskytu zlomenin.

#### Vedlejší účinky a kontraindikace:

V randomizovaných klinických placebem kontrolovaných studiích s alendronátem byl výskyt nežádoucích příhod obdobný v léčených a placebových skupinách [13]. V souvislosti s léčbou alendronátem v klinické praxi byly popsány ezofagitidy, vč. těžkých ulcerativních forem [14], mírná hypokalcémie a hypofosfosfatémie. Lék by proto neměl být užíván u pacientů s chorobami jícnu a dalšími stavy spojenými s poruchou vyprazdňování jícnu, u pacientů neschopných vertikální polohy po dobu 30 minut, s hypokalcémií a těžkou nedostatečností ledvin (GF < 35 ml/h). Nejčastějším důvodem vysazení v klinické praxi je dyspepsie, nauzea, zvracení a bolesti břicha [15].

Ze srovnání dávek 70 mg týdně a 10 mg denně vyplývá nižší výskyt závažných nežádoucích gastrointestinálních příhod při užívání týdenní dávky [16].

Příčiny diskrepance mezi daty z klinických studií a pozorováním z klinické praxe mohou spočívat v porušení instrukcí pro užívání léku či současném užívání nesteroidních antirevmatik [17]. Vzácně se uvádí skleritida, uveitida, synovitida.

#### Souhrn

Účinnost alendronátu ve smyslu snížení výskytu zlomenin byla prokázána u pacientek s postmenopauzální osteoporózou bez ohledu na přítomnost osteoporotických zlomenin obratlových těl. Účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin proximálního femuru byla prokázána u starších pacientek s manifestovanou osteoporózou. Absolutní snížení rizika zlomenin při léčbě alendronátem se zvyšuje s věkem. Účinnost je vyšší u pacientek s BMD krčku femuru  $\leq -2,5$  [18].

1. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, et al. Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int* 2000;11:295–303.
2. Garnero P, Shin WJ, Gineys E, et al. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1693–1700.
3. Štěpán JJ, Vokrouhlická J. Comparison of biochemical markers of bone remodeling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clinica Chimica Acta* 1999;288:121–135.
4. Liberman U, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;333:1437–1443.
5. Cummings SR, Black DM, Thompson TE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–2082.
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–1541.
7. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al., Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461–468.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.
9. The alendronate once-weekly study group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988–1996.
10. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year

- treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3115.
11. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189–1199.
  12. Black D, Schwartz A, Ensrud K, et al. 5 year randomized trial of the long-term efficacy and safety of alendronate: the FIT long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2004;19(Suppl1):S45.
  13. Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper Gastrointestinal Tract Safety Profile of Alendronate: The Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2000;160: 517–525.
  14. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016–1021.
  15. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England. *Osteoporos Int* 2003;14:507–514.
  16. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2000;12:1–12.
  17. Graham DY, Malaty HM. Alendronate and naproxen are synergistic for development of gastric ulcers. *Arch Int Med* 2001;161:107–110.
  18. Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:971–976.

## Risedronát

## ATC skupina M05BA07

Risedronát patří mezi aminobisfosfonáty se střední afinitou ke kosti [1]. Potlačení kostní remodelace a snížení markerů kostní remodelace o 35–60 % během prvních 6 měsíců léčby je jedním z faktorů podmiňujících snížení rizika zlomenin. Hlubší snížení kostního obrátu při léčbě risedronátem není spojeno s dalším ovlivněním rizika zlomeniny [2].

Risedronát je registrován v tabletách obsahujících 5 mg účinné látky k dennímu podávání, resp. 35 mg k podávání 1x týdně.

Klinické studie prokazující snížení rizika fraktur byly provedeny s denní dávkou risedronátu 2,5 a 5 mg. Týdenní forma risedronátu prokázala stejné účinky na BMD a kostní remodelaci jako denní dávka 5 mg [3,4].

### Indikace

Léčba postmenopauzální osteoporózy ke snížení rizika zlomenin obratlových těl, léčba manifestované postmenopauzální osteoporózy ke snížení rizika zlomeniny proximálního femuru.

### Účinnost

Vliv léčby risedronátem na snížení rizika obratlových zlomenin byl sledován v rámci tříleté studie VERT (Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy), která byla rozdělena do větve realizované v Severní Americe (VERT-NA) [5] a do větve mezinárodní (VERT-MN) [6]. Do studie byly zařazeny postmenopauzální ženy do 85 let věku, ve větvi VERT-NA nejméně s jednou prevalentní zlomeninou obratle, ve větvi VERT-MN nejméně s 2 prevalentními zlomeninami obratlů. Ve studiích VERT byl vliv na riziko zlomenin obratlů poměřován stanovením doby do první zlomeniny obratle.

Risedronát v dávce 5 mg denně zvýšil kostní denzitu oproti placebové skupině po 3 letech léčby o 5,4–5,9 % v bederní páteři, o 1,6–3,1 % v krčku femuru a o 3,3–6,4 % v trochanterické oblasti. Po prvním roce léčby se výskyt nových zlomenin obratlů snížil o 65 % (RR 0,35; 95% CI 0,19–0,62) ve větvi VERT-NA, resp. o 61 % (RR 0,39; 95%

CI 0,22–0,68) ve větvi VERT-MN. Po 3 letech léčby se riziko zlomeniny obratle snížilo o 41 % (RR 0,59; 95 % CI 0,43, 0,82) ve větvi VERT-NA a o 49 % (RR 0,51; 95% CI 0,36, 0,73,  $p < 0,001$ ) ve větvi VERT-MN. Kumulativní riziko zlomenin obratlových těl bylo tříletou léčbou sníženo o 38 % (VERT-NA), resp. 31 % (VERT-MN).

Výskyt nevertebrálních zlomenin byl tříletou léčbou redukován o 39 % (RR 0,61; 95% CI 0,39, 0,94,  $p = 0,02$ ) ve větvi VERT-NA, snížení rizika ve větvi VERT-MN nedosáhlo statistické významnosti.

Mezinárodní větev studie VERT byla prodloužena o 2 roky [7] a nadále kontrolována placebem. Studii dokončilo celkově 27 % zařazených pacientů, u nichž byl potvrzen pokračující vliv na snížení rizika zlomenin obratlů (4–5 rok léčby: snížení rizika zlomenin obratlů o 59 % (RR 0,41; 95% CI 0,21, 0,81). Snížení rizika nevertebrálních fraktur nebylo průkazné. Ukazatele kostní remodelace byly stacionární.

Prodloužení větve VERT-MN na 7 let dokončilo 136 žen. V této fázi byl risedronát podáván i v původní placebové skupině [8]. Výskyt zlomenin obratlů byl v léčených skupinách stacionární.

Ovlivnění rizika fraktur proximálního femuru bylo předmětem studie HIP (Hip Intervention Program) [9]. V první skupině pacientek ve věku 70–79 let s hlubokou osteoporózou krčku femuru, které užívaly dávku 2,5 nebo 5 mg risedronátu denně, bylo po 2 letech léčby ve srovnání s placebem prokázáno snížení rizika proximálního femuru o 40 % (RR 0,6; 95%CI 0,4, 0,9). Ve skupině žen starších 80 let s  $\geq 1$  neskeletálním rizikovým faktorem zlomeniny nebo prokázanou osteoporózou krčku femuru risedronát riziko zlomeniny proximálního femuru nesnížil (RR 0,8; 95% CI 0,6,1,2).

Dodatečnou analýzou výše uvedených studií (VERT-NA, VERT-MN a HIP) [10] bylo prokázáno snížení rizika nových zlomenin obratlů u žen starších 80 let s osteoporózou krčku femuru nebo  $\geq 1$  prevalentní zlomeninou obratlového těla. Užívání 5mg risedronátu denně bylo spojeno se snížením rizika nové zlomeniny obratle o 44 % (RR 0,56, 95% CI, 0,39–0,81) po 3 letech léčby. Snížení rizika nevertebrálních zlomenin nebylo průkazné.

### Dávkování

5 mg denně nebo 35 mg 1x týdně.

### Doba podávání

Účinnost z hlediska snížení rizika zlomenin byla prokazována po dobu 3–5letého trvání léčby.

### Vedlejší účinky a kontraindikace

Bezpečnost léčby risedronátem v dávce 5 mg denně byla hodnocena i histomorfometrickými vyšetřeními před zahájením léčby a po 3 a 5 letech léčby [5,11,12]. Vyšetření neprokázala poruchu mikroarchitektury kostí ani poruchy mineralizace.

Vedlejší účinky u 5 mg formy risedronátu [6] byly srovnatelné s placebem. Z gastrointestinálních symptomů horního typu (výskyt 26 % v placebové skupině a 27 % v léčebné skupině) byla nejčastější abdominální bolest (8 % v placebové skupině a 12 % v léčebné skupině) a dyspepsie

(11 % v placebové skupině a 9 % v léčebné skupině).

U 35 mg formy risedronátu byly nejčastějšími vedlejšími účinky dyspepsie (3,5 %), nauzea (2,9 %) a abdominální bolest (2,5 %).

Kontraindikací léčby je přecitlivělost na risedronát, nedostatečná saturace vápníkem a vitamínem D s projevy osteomalacie, snížená činnost ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

### Souhrn

Účinnost risedronátu ve smyslu snížení rizika zlomenin obratlů byla prokázána u pacientek s prodělanou zlomeninou obratlového těla. U žen v osmém deceniu s manifestovanou osteoporózou byla prokázána účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin proximálního femuru.

1. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone* 2006;38:628–636.
2. Eastell R, Barton I, Hannon RA et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;6:1051–1056.
3. Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103–111.
4. Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int* 2003;14:437–441.
5. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344–1352.
6. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
7. Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32:120–126.
8. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462–468.
9. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;5:333–340.
10. Boonen S, McClung MR, Eastell R et al. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *JAGS* 2004;52:1832–1839.
11. Eriksen EF, Melsen F, Sod E, Barton I, Chines A. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002;31:620–625.
12. Ste-Marie LG, Sod E, Johnson T, Chines A. Five years of treatment with risedronate and its effects on bone safety in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:469–476.

### Ibandronát

### ATC skupina M05BA06

Ibandronát je aminobisfosfonát s terciálně vázaným dusíkem, s relativně vysokým antiresorpčním potenciálem. Vazba ibandronátu na kostní minerál je poměrně slabá [1].

Preparát je od roku 2006 k dispozici ve formě tablet obsahujících 150 mg sodné soli kyseliny ibandronové k užívání 1x týdně měsíčně.

### Indikační skupina

Léčba osteoporózy u žen po menopauze ke snížení rizika zlomenin obratlů.

### Účinnost na skelet

Tříletá léčba ibandronátem v dávce 2,5 mg denně zvyšuje

ve srovnání s placebem BMD bederní páteře o 5,2 % ( $p < 0,0001$ ), celkového proximálního femuru o 4,1 % ( $p < 0,0001$ ) [2].

Ibandronát ovlivňuje markery kostní remodelace úměrně kumulativní dávce [3,4].

Vzhledem k nízké afinitě ibandronátu ke kostnímu minerálu nedochází při intermitentním podávání ibandronátu k setrvalému potlačení kostní resorpce. Po aplikaci léku dochází k výrazné supresi markeru kostní resorpce, resp. jejímu pozvolnému vzestupu na úroveň o něco nižší než je výchozí hodnota před aplikací každé jednotlivé dávky. Tento efekt byl pozorován jak po intravenózní [5,6], tak perorální [7] aplikaci léku. Klinické důsledky cyklických změn kostní resorpce nejsou v současné době dostatečně prostudovány.

Vliv na riziko zlomenin byl zkoumán tříletou placebem kontrolovanou studií BONE (iBAndronate Osteoporosis trial in North America and Europe). Ženy s postmenopauzální osteoporózou, která se již manifestovala alespoň jednou zlomeninou obratlového těla ( $n = 2\,946$ ), užívaly perorálně aplikovaný ibandronát v dávce 2,5 mg denně a srovnatelné kumulativní dávce aplikované intermitentně (20 mg obden ve dvanácti dávkách na počátku tříměsíčního cyklu). Ve srovnání s placebem byla léčba ibandronátem spojena s nižším výskytem zlomenin obratlových těl (metodikou výpočtu „čas do první zlomeniny“) o 62 % (RR 0,38; 95% CI 0,25–0,59) pro denní dávku a o 50 % (RR 0,50; 95% CI 0,34–0,74) při intermitentním dávkování. Snížení rizika nevertebrálních zlomenin v celé populaci studie BONE nebylo prokázáno (výskyt 8,2 % ve skupině placebové, 9,1 % při denním, resp. 8,9 % při intermitentním podávání ibandronátu). Dodatečná analýza konstatovala snížení rizika nevertebrálních zlomenin v subpopulaci pacientek ve vyšším riziku (definované podle vstupního T-skóre krčku femuru  $\leq -3,0$ ) při denní aplikaci o 69 % ( $p = 0,013$ ). Při intermitentní aplikaci nebylo snížení rizika o 37 % statisticky významné ( $p = 0,22$ ) [2]. Snížení rizika zlomenin proximálního femuru nebylo při léčbě ibandronátem pozorováno.

Perorální dávka ibandronátu 2,5 mg denně, s níž je spojeno snížení rizika zlomenin obratlových těl, byla použita jako referenční léčba v dalších non-inferiority studiích (MOBILE a DIVA), které měly za cíl srovnat vliv dalších intermitentních režimů na náhradní markery účinnosti, především BMD.

Studie MOBILE (MOntly iBAndronate In LadiEs) byla dvouletou studií, která u 1 609 žen s postmenopauzální osteoporózou zkoumala vliv 3 různých intermitentních režimů aplikace ibandronátu na hodnoty BMD a srovnávala je s účinkem denního dávkování 2,5 mg denně (2 x 50 mg měsíčně ve dvou po sobě následujících dnech, 100 mg 1x měsíčně a 150 mg 1x měsíčně). Po roční léčbě došlo ke srovnatelným vzestupům BMD bederní páteře při denním dávkování a v obou větvích s kumulativní měsíční dávkou 100 mg (o 3,9 %, 4,3 % a 4,1 %). Režim 150 mg denně (tedy dvojnásobek kumulativní dávky aplikované při denním podávání 2,5 mg denně) byl spojen s významnějším vzestupem BMD (o 4,9 %) [8].

Studie DIVA (Dosing IntraVenous Administration) hodnotila vliv intermitentní intravenózní aplikace ibandronátu na BMD a markery kostní remodelace. 1 395 žen s postme-

nopauzální osteoporózou bylo rozděleno do tří skupin: 2 mg ibandronátu i.v. á 2 měsíce (n = 353), 3 mg ibandronátu i.v. á 3 měsíce (n = 365), 2,5 mg ibandronátu p.o. denně (n = 377). Roční i.v. léčba vedla ve srovnání s denní dávkou k významně vyšším vzestupům BMD bederní páteře (o 5,1 % ve skupině 2 mg/2 měsíce, o 4,8 % ve skupině 3 mg/3 měsíce, resp. o 3,8 % při denní perorální léčbě). Vzestupy BMD na proximálním femuru byly též vyšší v případech obou intravenózních režimů. Všechny režimy vedly ke srovnatelnému snížení markeru kostní resorpce (sérový CTX) zhruba o 60 % po roční léčbě (9). Výhledově by mohl být v indikaci léčby osteoporózy pro pacienty nesnášející perorálně aplikované bisfosfonáty k dispozici ibandronát v i.v. formě (dávka 3 mg k aplikaci v tříměsíčních intervalech).

#### Dávkování a doba podávání

Terapeutickou dávkou byla zvolena dávka 150 mg aplikovaná ve formě tablety podávané v měsíčních intervalech.

V současné době jsou k dispozici data z tříletého sledování účinnosti léčby ibandronátem. Ze srovnání denního režimu léčby (2,5 mg p.o.) s placebem vyplývá soustavné snížení rizika zlomenin obratlových těl v jednotlivých fázích studie při léčbě ibandronátem po dobu tří let (data ze studie BONE, n = 1 964) [10].

#### Vedlejší účinky a kontraindikace

Ve studii BONE [2,4] se v léčených skupinách nevyskytly významně častěji nežádoucí účinky než ve skupině placebové. Vzhledem k příslušnosti ke skupině aminobisfosfonátů i při léčbě ibandronátem je na místě počítat s možným výskytem nežádoucích účinků popsanych u alendronátu a risedronátu.

Kontraindikacemi použití ibandronátu jsou hypokalcémie, precitlivělost vůči ibandronátu a těžké poškození renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min. Při onemocněních jícnu a chorobách spojených s jeho prodlouženým vyprazdňováním či při neschopnosti setrvat 60 minut ve vzpřímené poloze by mělo být užito perorální formy ibandronátu pečlivě zváženo.

ných funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min. Při onemocněních jícnu a chorobách spojených s jeho prodlouženým vyprazdňováním či při neschopnosti setrvat 60 minut ve vzpřímené poloze by mělo být užito perorální formy ibandronátu pečlivě zváženo.

#### Souhrn

Účinnost perorální formy ibandronátu ve smyslu snížení rizika zlomenin byla prokázána u pacientek s postmenopauzální osteoporózou manifestovanou  $\geq 1$  zlomeninou obratlového těla.

1. Leu CT, E. Luegmayr, Leonard P. Freedman, A.A. Reszka. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone. *Bone* 2004;34:S62.
2. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–1219.
3. Reginster JY, Adami S, Lakatos, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65:654–661.
4. Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15:792–798.
5. Štěpán JJ, Burckhardt P, Hána V. The effects of three-month intravenous ibandronate on bone density and bone remodeling in Klinefelter's syndrome: the influence of vitamin D deficiency and hormonal status. *Bone* 2003;33:589–596.
6. Christiansen C, Tankó LB, Warming L, et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003;14:609–613.
7. Kung AWC, Rovayo R, Geusens P, et al. Results of an 3-month randomized trial to examine week-by-week effects of monthly ibandronate on biochemical markers of bone resorption. *Osteoporos Int* 2006;17(Suppl 14):S218.
8. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–1322.
9. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis. One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838–1846.
10. Felsenberg D, Miller P, Armbrecht G, et al. Oral ibandronate significantly reduces the risk of vertebral fractures of greater severity after 1, 2, and 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2005;37:651–654.

Tabulka 1

Vliv na zlomeniny obratlových těl – data z randomizovaných klinických studií. (ND = data nejsou k dispozici) (Podle: Boonen S, Body J-J, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239–254.)

	Osteopenie	Osteoporóza (bez prevalentních zlomenin obratlových těl)	Těžká osteoporóza (s prevalentními zlomeninami obratlových těl)
Kalcitonin	ND	ND	o
Alendronát	ND	o	o
Raloxifen	•	o	o
Risedronát	ND	•	o
Teriparatid	ND	ND	o
Stronciumranelát	•	o	o
Ibandronát	ND	ND	o

o Předem plánovaná analýza celé populace klinické studie

• Post-hoc (dodatečná) analýza



**Stronciumranelát ATC skupina M05BX03**

Stronciumranelát (SR) *in vitro* zvyšuje replikaci prekurzorů osteoblastů, snižuje diferenciaci a navozuje apoptózu osteoklastů [1,3,4]. Byla popsána pravidelná struktura a vyšší stabilita krystalů hydroxyapatitu obsahujících stroncium [2,7].

**Indikační skupina**

Léčba prokázané osteoporózy u postmenopauzálních žen ke snížení rizika zlomenin obratlových těl i proximálního femuru.

**Účinnost na skelet**

Při podávání SR dochází ve srovnání s vstupními hodnotami k mírnému vzestupu markerů kostní novotvorby a po poklesu v prvním roce léčby i markerů kostní resorpce. Ve srovnání s placebem je největšího rozdílu dosaženo po tříměsíční léčbě: zvýšení o 8,1 % pro kostní izoenzym alkalické fosfatázy (marker kostní novotvorby) resp. snížení o 12,2 % pro C-terminální telopeptid kolagenu typu I (marker kostní resorpce), přičemž statisticky významné rozdíly jsou pozorovatelné i po 3 letech léčby [9]. Podávání SR vede k vzestupu denzitometrických parametrů [5,6]: po tříleté léčbě v oblasti bederní páteře o 12,7 %, krčku femuru 7,2 % a celkového proximálního femuru o 8,6 % ( $p < 0,001$ ) [9]. Část pozorovaného nárůstu BMD je podmíněna absorpcí rentgenového záření atomu stroncia, které jsou zpočátku adsorbovány na povrch krystalů hydroxyapatitu resp. později v jeho struktuře substituují atomy vápníku.

Klinické hodnocení II. fáze prokázalo, že 1 g SR denně je minimální dávka, která zabraňuje úbytku kostní tkáně a že i dvojnásobná dávka je v tomto smyslu účinná [8,10].

Vliv SR v dávce 2 g denně na výskyt zlomenin byl předmětem zkoumání dvou klinických studií s hlavní analýzou po 3 letech. Studie SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) zahrnovala 1 649 postmenopauzálních žen (placebo,  $n = 821$ ; SR,  $n = 828$ ) s nízkou hodnotou BMD v bederní páteři (T-skóre  $< -2,4$  SD), které v minulosti prodělaly alespoň jednu osteoporotickou frakturu obratle. Léčba SR vedla ke snížení výskytu zlomenin obratlových těl o 49 % po 12 měsících léčby (RR 0,51, 95% CI 0,36–0,74), resp. o 41 % po 3 letech léčby (RR 0,59; 95% CI 0,48–0,73) [9]. Studie TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis) byla zaměřena na zhodnocení vlivu SR na výskyt neobratlových zlomenin v souboru 5 091 žen starších 70 let (průměrný věk 76,8 roku), s nízkými hodnotami BMD krčku kosti stehenní (T-skóre  $< -2,5$  SD, průměrná hodnota  $-3,1$  SD) a s prevalentní neobratlovou zlomeninou u 38,6 % hodnocených pacientek [10]. Po 3 letech léčby bylo riziko první neobratlové zlomeniny nižší u skupiny léčené stronciem o 16 % (RR 0,84; 95% CI 0,70–0,99). V celém souboru studie TROPOS nebylo riziko zlomeniny proximálního femuru statisticky významně sníženo. V dodatečné analýze provedené v populaci 1977 žen starších 74 let a zároveň s T-skóre v oblasti krčku kosti stehenní  $\leq -3$  SD byla tříletá léčba stronciem spojena se snížením rizika zlomeniny proximálního femuru o 36 % (RR 0,64; 95% CI 0,41–1,00). V podsouboru pacientek bez prevalentní zlomeniny obratle byl pozorován pokles rizika zlomeniny obratle o 45 % (RR 0,55; 95% CI 0,42–0,72). Vysoké riziko zlomenin v souboru studie TROPOS dokládá tříletá incidence obratlových fraktur (SR 7,7 %, placebo 14,0 %).

Podle metaanalýzy z Cochrane Databasis snižuje SR podávaný v dávce 2 g denně po dobu 3 let riziko zlomenin

Tabulka 2

Vliv na neobratlové zlomeniny/zlomeniny proximálního femuru – data z randomizovaných klinických studií.

(ND = data nejsou k dispozici)

(Podle: Boonen S, Body J-J, Boutsen Y, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239-254.)

	Neobratlové		Proximální femur	
	Osteoporóza (bez prevalentních zlomenin obratlových těl)	Těžká osteoporóza (s prevalentními zlomeninami obratlových těl)	Osteoporóza (bez prevalentních zlomenin obratlových těl)	Těžká osteoporóza (s prevalentními zlomeninami obratlových těl)
Kalcitonin	ND	o	ND	•
Alendronát	o	o	ND	o
Raloxifen	ND	•	ND	ND
Risedronát	ND	o	ND	o
Teriparatid	ND	o	ND	ND
Stronciumranelát	•	o	•	+
Ibandronát	ND	•	ND	ND

o Předem plánovaná analýza celé populace klinické studie

+ Předem plánovaná analýza v subpopulaci klinické studie

• *Post-hoc* (dodatečná) analýza

obratlů o 37 % (RR 0,63, 95% CI 0,56–0,71) a riziko neobratlových zlomenin o 14 % (RR 0,86, 95% CI 0,75–0,98) [13].

#### Dávkování a doba podávání

Doporučená denní dávka SR je 2 g jednou denně perorálně. SR je určen k dlouhodobému užívání po dobu nejméně 2 let.

#### Vedlejší účinky

Zhodnocení kvality života bylo provedeno u 1 240 pacientek. U pacientek léčených stronciem bylo po 3 letech popsáno významné zlepšení kvality života ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo ( $p = 0,03$ ).

Histomorfometrické vyšetření kostní tkáně neprokázalo poruchy mineralizace [9].

Vedlejší účinky SR byly hodnoceny v klinických studiích zahrnujících téměř 8 000 účastnic. Celkový výskyt nežádoucích příhod při užívání SR se nelišil od placeba a nežádoucí příhody byly obvykle mírné a přechodné. Nejčastějšími významně častějšími nežádoucími příhodami byly nauzea a průjem, obvykle na počátku léčby. K vysazení léčby docházelo zejména pro nauzeu (1,3 % u skupiny na užívající placebo a 2,2 % u skupiny užívající SR).

#### Souhrn

Léčba stronciumranelátem snižuje riziko zlomenin obratlových těl [11,12], u pacientek ve vysokém riziku (nízká hodnota BMD a vysoký věk) i riziko zlomenin proximálního femuru.

1. Reginster JV, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today* 2003;39:89–101.
2. Barbara A, Delannoy P, Denis BG, Marie PJ. Normal matrix mineralization induced by strontium ranelate in MC3T3-E1 osteogenic cells. *Metabolism* 2004;53:532–537.
3. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911–2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol* 2002;450:11–17.
4. Mentaverri R, Hurtel AS, Kamel S, Robin B, Brazier M. Strontium directly stimulates osteoclast apoptosis. *Osteoporos Int* 2004;15:S92 (P345).
5. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002;51:906–911.
6. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911–2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33:115–123.
7. Boivin G, Farlay D, Panczer G, et al. Long-term strontium ranelate administration in monkeys: effects on mineral crystals and on the degree of mineralisation of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1):SA401.

8. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis – a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060–2066.
9. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459–468.
10. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–2822.
11. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21:536–542.
12. Kendler DL. Strontium ranelate – data on vertebral and nonvertebral fracture efficacy and safety: mechanism of action. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:34–39.
13. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD005326.

#### Fluoridy

#### ATC skupina A12CD01, A12AX

Klinické studie cílené na průkaz snížení rizika zlomenin při užívání preparátů s obsahem fluoridů podávají rozporné výsledky [1].

Studie nejednotného trvání používaly v odlišných populacích pacientů různé preparáty s různým obsahem elementárního fluoru; není tedy možné jednoznačně doporučení týkající se fluoridů jako celku. Jedna ze studií prokázala možný příznivý efekt nízkodávkovaného natrium-monofluorofosfátu (denní dávka 2 x 76 mg p.o.) na snížení rizika morfometrických osteoporotických zlomenin obratlových těl. Výskyt zlomenin ve studii byl však nízký a stratifikované zhodnocení nebylo možné.

#### Vedlejší účinky

V několika kontrolovaných studiích používajících vysoké dávky natriumfluorátu byl zjištěn zvýšený výskyt periferních zlomenin ve srovnání s placebem. Byla pozorována gastrointestinální nesnášenlivost, bolesti a otoky kloubů.

#### Kontraindikace

Osteomalácie, těžké snížení funkcí jater a ledvin. Fluoridy by neměly být užívány u dětí, v těhotenství a v období hojení zlomenin.

1. Haguenauer D, Welch V, Shea B, et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727–738.

## Osteocentrum Hradec Králové

VLADIMÍR PALIČKA, PAVEL ŽIVNÝ

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové patří mezi několik nejstarších, tedy nejdéle fungujících pracovišť tohoto typu v České republice. Vzniklo v roce 1994 a existuje jako pracoviště Fakultní nemocnice se širokou spádovou oblastí. Pracovalo v počátku pro celou oblast východních Čech a až se vznikem pracovišť v Pardubicích a Havlíčkově Brodě se spádová oblast poněkud zmenšila, což umožnilo se podrobněji věnovat pacientům Královéhradeckého kraje.

Organizačně je Osteocentrum začleněno pod Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Již od počátku své existence bylo vybaveno základní diagnostickou technikou – tzv. „celotělovou denzitometrií“, tedy přístrojem DXA s možností měření osového skeletu. Již první přístroj byl firmy HOLOGIC a až do dnešních dnů je pracoviště tomuto typu přístrojového vybavení „věrné“. V současné době pracuje s přístrojem HOLOGIC DELPHI, se všemi potřebnými typy softwarového vybavení – tedy jak pro měření osového skeletu, tak s možností měření periferie, subtrakce endoprotéz kyčelního kloubu, celotělového snímání, pediatrickým modulem, modulem pro měření experimentální (malá zvířata) a samozřejmě VFA (instant vertebral assessment). Po celou dobu existence Osteocentra jsou všechna měření archivována, v současnosti na optické disky a v nejbližší době na formát DVD. V počátcích provozu používalo Osteocentrum často měření periferním UZ kostním densitometrem CUBA Clinical (měření v oblasti patní kosti); v současnosti již tento přístroj není používán.

V návaznosti na začlenění Osteocentra do organizační struktury Ústavu klinické biochemie a diagnostiky mělo a má Osteocentrum pro své pacienty k dispozici naprosto kompletní soubor laboratorních vyšetření, který svým rozsahem pravděpodobně nemá konkurenci (ve smyslu přímé dostupnosti v rámci jednoho pracoviště). Z tohoto úzkého propojení klinické a laboratorní části také pracovníci Osteocentra vytěžili řadu vědeckých prací a publikací.

Tím, že Osteocentrum je součástí Fakultní nemocnice (a má tedy přímou návaznost i na Lékařskou fakultu UK v Hradci Králové a na Farmaceutickou fakultu UK v Hradci Králové), provádí mimo běžnou klinickou práci také

mnohá vědecká zkoumání. Jak bylo zmíněno výše, přístroj DXA je vybaven softwarem pro měření kostní minerální hustoty u malých zvířat a v dobré součinnosti s viváriem Lékařské fakulty proběhlo v Osteocentru několik vědeckých studií, jejichž součástí bylo např. měření BMD u potkanů, samic po ovariectomii, zkoušení nových typů léků a léčebných přípravků a dalších. Rozsáhlá je i aktivita pracovníků Osteocentra v rámci klinických studií a zkoušení, prakticky trvale na pracovišti běží několik klinických studií.

Personál Osteocentra se v průběhu času měnil, vždy však na něm pracovalo (a pracuje) několik kvalifikovaných lékařů. Vystřídalo se několik internistů, endokrinologů a dalších; v současné době je personální složení takovéto:

### Lékaři:

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., (specializace z endokrinologie a klinické biochemie) – vedoucí Osteocentra,

MUDr. Alena Jebavá (specializace z vnitřního lékařství, všeobecného lékařství a FBLR) – vedoucí ambulantního provozu,

doc. MUDr. Pavel Živný, CSc., (specializace z vnitřního lékařství a klinické biochemie),

MUDr. Ladislava Pavlíková (specializace z vnitřního lékařství).

### Zdravotní sestry:

Věra Jandíková (staniční sestra a kvalifikovaná pracovníce pro obsluhu denzitometru),

Věra Holková (zdravotní sestra a kvalifikovaná pracovníce pro obsluhu denzitometru)

a dále zdravotní sestry Jarmila Šťastná, Eva Vejsová, Hana Vaculíková a Ludmila Pánková (nutriční terapeutka).

Osteocentrum velmi úzce spolupracuje s dalšími specialisty v rámci v rámci Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice, především s Radiodiagnostickou klinikou, Ortopedickou klinikou, Dětskou klinikou, Katedrou vnitřního lékařství, Subkatedrou endokrinologie a Subkatedrou gastroenterologie, Rehabilitační klinikou a dalšími pracovišti a specialisty a to jak v rutinní, tak i ve vědeckovýzkumné oblasti.

## Ze světové literatury

**Am J Clin Nutr.** 2006 Oct;84(4):936–42.

**Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham Osteoporosis Study.**

**Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP.**

Požívání nealkoholických nápojů může mít negativní vliv na denzitu kostního minerálu (BMD), ale dosavadní studie nedošly k jednotným závěrům. Řada různých nápojů byla vytlačena Colou, která kromě kofeinu obsahuje i kyselinu fosforečnou  $H_3PO_4$ , jež může mít na kostní tkáň nepříznivý vliv. Autoři použili hodnoty BMD, zjištěné dvouenergiovou rtg absorpciometrií v oblasti bederní páteře a proximálního femoru u 1 413 žen a 1 125 mužů, jež se zúčastnili Framingham Osteoporosis Study. U všech zúčastněných byl dotazníkovou formou zpracován jídelníček. Vztah množství požitých nealkoholických nápojů vůči BMD byl testován po korekci na body mass index, výšku postavy, věk, energetický příjem, skóre fyzické aktivity, kouření, pití alkoholu, příjem kalcia, příjem vitamínu D, kofein ze zdrojů mimo Colu a roční období. U žen se v testování navíc přihlíželo k přítomnosti menopauzy a event. léčbě estrogény.

**Výsledky:** Pití Coly mělo statisticky významný vztah k nižší BMD ( $p < 0,001-0,05$ ) v oblasti proximálního femoru (nikoli na páteři) u žen (nikoli u mužů). Ti, kdož pili Colu denně, měli ve srovnání s jedinci spotřebujícími méně než 1 dávku Coly měsíčně sníženo BMD v oblasti krčku femoru o 3,7 %, v oblasti Wardova trojúhelníku o 5,4 %. Obdobných výsledků, i když v menší míře, dosáhla konzumace dietní Coly nebo Coly bez kofeinu. Požívání jiných nealkoholických nápojů, syčených kysličníkem uhličitým, nemělo k hodnotě BMD žádný vztah. Rozdíl mezi příjmem fosforu u jedinců pijících Colu vůči ostatním nedosáhl statistické významnosti, ale poměr příjmu kalcia ku fosforu měli nižší.

**Závěr:** Pití Coly je na rozdíl od požívání jiných nealkoholických nápojů syčených kysličníkem uhličitým spojeno s nižší BMD u žen.

**J Bone Miner Res.** 2006 Oct;21(10):1565–70.

**Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study.**

Osteoporotická zlomenina patří mezi nejdůležitější zdravotní problémy mezi seniory. Dostupné způsoby léčby osteoporózy riziko fraktury významně snižují, žádný je však neruší zcela. V klinické praxi může účinek terapie snížit řada dalších faktorů. V Itálii proběhla multicentrická studie ICARO (The Incidence and Characterization of inadequate clinical Responders in Osteoporosis), které se zúčastnilo 880 postmenopauzálních žen s klinicky manifestní osteoporózou, léčenou nejméně jeden rok alendronátem, risedronátem nebo raloxifenem. Hodnoceny byly rizikové faktory pro „neadekvátní klinickou odpověď“ na terapii, definovanou jako průkaz nových vertebrálních či nonvertebrálních zlomenin. U všech sledovaných přesáhla compliance s léčbou 50 %.

**Výsledky:** Mezi 880 sledovanými na anti-resorpční terapii po dobu průměrně dva roky (95% CI 1,0–4,5 let) byla léčba hodnocena jako neadekvátní klinická odpověď („inadequate clinical responder – ICR“) ve 220 případech (25 %) s roční incidencí 8,9 %. ICR ženy měly více zlomenin před léčbou a byly léčeny déle (2,8 versus 1,8 let;  $p < 0,001$ ). Po korekci na průvodní faktory se významnými ukazateli odpovědi na terapii ukázala nízká compliance s terapií a méně častá suplementace kalcia s vitamínem D.

**Závěry:** Incidence fraktur je v klinické praxi při léčbě anti-resorpčními preparáty významně vyšší než v publikovaných randomizovaných studiích. Mezi hlavní příčiny rozdílu patří nízká compliance a nedostatečná suplementace léčených kalcie a vitamínem D.

**Am J Clin Nutr** 2006 Oct;84(4):694–7.

**The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement.**

**Houghton LA, Vieth R.**

Vitamín D je dostupný ve dvou různých formách: ergocalciferol (vitamín D2) a cholecalciferol (vitamín D3). Lékopisy dosud tyto formy považovaly za rovnocenné a zaměnitelné. Tyto předpoklady ovšem byly odvozovány ze studií, zabývajících se prevencí rachitidy u dětí před sedmdesátiletí. Možnost měření plazmatické koncentrace 25-hydroxyvitamínu D přinesla možnost objektivního kvantitativního hodnocení biologické reakce na podávání vitamínu D. Prokázalo se, že u všech druhů primátů včetně člověka, je nejúčinnější formou vitamín D3. Navzdory řadě ověřitelných vysvětlení vyšší biologické účinnosti vitamínu D3 je v USA stále nejvíce předepisovanou formou vitamínu D ergocalciferol, tedy D2. Názor, že vitamín D2 není adekvátní náhradou vitamínu D3, podporují pozorování jejich odlišného vlivu na vzestup sérové koncentrace 25-hydroxyvitamínu D, snížené vazby vitamínu D2 na příslušný plazmatický vazebný protein, nefyziologického metabolismu a kratšího poločasu vitamínu D2. Ergocalciferol, čili vitamín D2, by nadále neměl být považován za látku vhodnou k suplementaci či fortifikaci stravy.

**BMC Med** 2006 Oct 9;4:24.

**Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-year prospective study.**

**van Geel AC, Geusens PP, Nagtzaam IF, Schreurs CM, van der Voort DJ, Rinkens PE, Kester AD, Dinant GJ.**

Rizikové faktory zlomenin jsou zevrubně zkoumány ve více pracích. Málo se však ví o výši krátkodobého absolutního rizika fraktur (AR) a jejich rozložení v čase. Těto prospektivní studie se zúčastnilo deset center. Autoři zhodnotili u celkem 759 postmenopauzálních žen ve věku 50–80 let klinické rizikové faktory a denzitu kostního minerálu (BMD) na začátku studie a po pěti letech. Významné faktory byly posouzeny pomocí mnohočetné regresní analýzy. **VÝSLEDKY:** V celé sledované skupině utrpělo novou zlomeninu 12,5 % žen (95% interval spolehlivosti CI 10,1–14,9). Významným faktorem určujícím riziko zůstaly

předchozí klinické fraktury po menopauze a nízké BMD (T skóre pod  $-1,0$ ). Ženy s předchozí zlomeninou v posledních pěti letech měly AR 50,1 % (95% CI 42,0–58,1) a ženy, u nichž došlo ke fraktuře dříve, měly AR 21,2 % (95% CI 20,7–21,6). Pokud žena dosud zlomeninu neutrpěla, měla riziko při nízkém BMD 13,8 % (95% CI 10,9–16,6) a při normálním BMD pouze 7,0 % (95% CI 5,5–8,5).

**Závěr:** U postmenopauzálních žen dochází v čase k nakupení výskytu fraktur. Každá druhá žena se zlomeninou v nedávné anamnéze utrpí další frakturu do pěti let bez ohledu na hodnotu BMD. Pětileté absolutní riziko prvé zlomeniny je o hodně nižší a závisí na BMD.

*Am J Phys Med Rehabil* 2006 Nov;85(11):916–23.

**Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting.**

Heath KM, Elovic EP.

V rehabilitační medicíně se na deficit vitamínu D příliš nemyslí, ačkoli se tento stav může projevovat muskuloskeletální bolestí, se kterou se rehabilitační pracovníci setkávají velmi často. Nejvíce ohroženi jsou senioři, kteří nevycházejí, lidé s tmavou pletí, lidé, kteří chodí z různých důvodů zahalení, nemocní s malabsorpčním syndromem a populace, jež žijí v zimních měsících severněji či jižněji od 35 stupně zeměpisné šířky. Autoři použili databáze PubMed, Ovid a MDConsult a vyhledali práce, zabývající se chronickou bolestí, muskuloskeletální bolestí, deficitem vitamínu D a osteomalácií. Muskuloskeletálními manifestacemi deficitu vitamínu D bylo věnováno 51 publikací.

**Výsledky:** Mezi deficitem vitamínu D a výskytem muskuloskeletálních bolestí byla zaznamenán přímý vztah. Riziková jedinci si nevytvářejí dostatečné množství vitamínu D pomocí slunečního záření a doporučené dávky z dietních zdrojů jsou příliš nízké, aby tento nedostatek expozice slunci nahradily. Léčba deficitu vitamínu D vedla ke vzestupu svalové síly a významnému poklesu bolesti zad a dolních končetin do šesti měsíců.

**Závěr:** V ordinacích rehabilitačních lékařů by při posuzování muskuloskeletální bolesti měl deficit vitamínu D patřit k diferenciální diagnóze a pokud by se prokázal, je jeho podávání důležitou součástí léčby.

*Osteoporos Int* 2007 Apr;18(4):479–86.

**The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women.**

Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR.

Thiazidová diuretika snižují exkreci kalcia ledvinou a tedy mohou působit příznivě v prevenci osteoporózy. Autoři v předchozí dvouleté randomizované a kontrolované studii prokázali pozitivní vliv hydrochlorothiazidu na densitu kostního minerálu. Nyní byla studie o další dva roky prodloužena. Z původních 185 zdravých postmenopauzálních žen souhlasilo 122 s pokračováním dvojité zaslepené studie s použitím 50mg hydrochlorothiazidu nebo placebo po další dva roky. Kostní denzita byla měřena každých šest měsíců.

**Výsledky:** Zlepšení hodnot denzity kostního minerálu, zaznamenané v prvních dvou letech studie, přetrvávalo. Mezi oběma skupinami zůstaly i po čtyřech letech významné roz-

díly celotělové kostní denzity (0,9 %,  $p < 0,001$ ), denzity kostního minerálu na dolních končetinách (1,0 %,  $p = 0,002$ ), střední části předloktí (1,1 %,  $p = 0,03$ ), a na ultradistálním předloktí (1,4 %,  $p = 0,04$ ). V oblasti bederní páteře (0,9 %,  $p = 0,76$ ) a krčku femoru (0,4 %,  $p = 0,53$ ) rozdíly nedosáhly statistické významnosti.

**Závěr:** Hydrochlorothiazid poskytuje nevelký, ale pozitivní účinek na densitu kortikální kosti, jež přetrvává nejméně po čtyři roky léčby. Je to další možnost prevence postmenopauzální ztráty kostní hmoty, zejména pro ženy s hypertenzí a lithiázou močových cest v anamnéze.

*Osteoporos Int*. 2007;18(3):391–400.

**Bone density in relation to alcohol intake among men and women in the United States.**

Wosje KS, Kalkwarf HJ.

Autoři se zabývali vztahem mezi požíváním alkoholu a hodnotou denzity kostního minerálu (BMD). U lidí nad 45 let věku si osteoporotické fraktury ve Spojených státech každoročně vyžadají více než 2,5 milionu kontaktů s lékařem. U postmenopauzálních žen byl prokázán pozitivní vztah mezi středním požíváním alkoholu a BMD, u premenopauzálních žen a mužů data nejsou známa. Autoři proto zkoumali celkovou BMD v oblasti kyčle a na krčku femoru v souvislosti s příjmem alkoholu u mužů a pre- či postmenopauzálních žen. Údaje od 13 512 osob starších dvaceti let z „Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994“ byla hodnocena pomocí mnohočetné regresní analýzy.

**Výsledky:** po započítání proměnných byla u mužů ( $n = 6,868$ ) s 5–29 a  $> 29$  kontaktů s alkoholem měsíčně BMD vyšší (+2,1 %,  $p < 0,01$  a +1,7 %,  $p < 0,05$ ) než u mužů, kteří abstinovali. U premenopauzálních žen ( $n = 4,136$ ) se BMD žen pijících alkohol či abstinujících nijak nelišila. BMD krčku femoru byla u postmenopauzálních žen ( $n = 2,043$ ) s  $> 29$  kontakty s alkoholem měsíčně o 3,8 % vyšší než u abstinujících ( $p = 0,06$ ). Nadměrné pití nemělo k BMD žádný vztah ani u jedné ze skupin.

**Závěr:** Malé dávky alkoholu, ne však jeho nadužívání, jsou přínosné pro kostní zdraví u mužů a zřejmě i u postmenopauzálních žen.

*J Am Geriatr Soc*. 2006 Nov;54(11):1649–57.

**Alcohol intake and its relationship with bone mineral density, falls, and fracture risk in older men.**

Cawthon PM, Harrison SL, Barrett-Connor E, Fink HA, Cauley JA, Lewis CE, Orwoll ES, Cummings SR.

Autoři se rozhodli posoudit vztah mezi příjmem alkoholu, densitou kostního minerálu (BMD), pády a rizikem zlomeniny v průřezové a prospektivní kohortové studii. Zúčastnilo se jí 5 974 mužů ve věku nejméně 65 let. Kromě příjmu alkoholu v roce před začátkem studie byly po jeden rok zaznamenávány pády a průměrně po dobu 3,65 let fraktury.

**Výsledky:** 2 121 účastníků (35,5 %) mělo velmi omezený příjem alkoholu (pod 12 nápojů ročně); 3 156 mužů (52,8 %) hlásilo mírné pití (požití alkoholu méně než 14x týdně) a u 697 účastníků (11,7 %) šlo o střední až těžké pití (alkohol 14x a vícekrát týdně). 1 001 mužů (16,8 %) mělo někdy v životě s pitím problémy. Se vzestupem příjmu alkoholu se zvyšovala i BMD kyčle a bederní páteře (pro

trend je  $p < 0,001$ ). Vyšší příjem alkoholu nebyl spojen se zvýšeným rizikem nonvertebrální zlomeniny. Muži s mírným pitím (ne však středním až vyšším příjmem alkoholu) měli oproti takřka abstinujícím snížené riziko dvou či více pádů ( $RR = 0,77$ ; 95% interval spolehlivosti  $CI = 0,65-0,92$ ). Muži s udávaným problémovým pitím měli vyšší BMD na krčku femoru (+1,3 %) a na páteři (+1,4 %), ale vyšší riziko dvou a více pádů ( $RR = 1,59$ ; 94%  $CI$  1,30–1,94) než ti, kteří měli podobné hodnoty BMD bez periody problémů s alkoholem v anamnéze.

**Závěry:** U starších mužů mají neabstinující jedinci vyšší BMD. Vztah mezi příjmem alkoholu a rizikem zlomeniny zůstává nejasný. Střídné pití může snížit riziko pádu, ale problémy s alkoholem v anamnéze jej zvyšují.

**Maturitas 2007;56(4):368–74.**

**Relationship between adolescent amenorrhea and climacteric osteoporosis.**

Csermely T, Halvax L, Vizer M, Drozgyik I, Tamas P, Gocze P, Szabo I, Jeges S, Szilagyi A.

Studie se zúčastnilo 771 žen, které poprvé navštívily zdravotnické zařízení v letech 2001–2004 pro klimakterické obtíže. Byl hodnocen aktuální věk, věk při menarche a počátku menopauzy, údaje o nepravidelnostech cyklu v adolescenci a dospělosti. Všechny účastnice podstoupily měření denzity kostního minerálu bederní páteře metodou DXA.

**Výsledky:** Bylo možno validně hodnotit údaje od 635 žen. Osteoporóza byla zjištěna u 30,1 % z nich. Aktuální věk, věk při menarche ani při menopauze podskupiny s osteoporózou a bez nijak neovlivnil. Incidence a závažnost osteoporózy byla významně vyšší u nemocných, jež udávaly sekundární amenorrhoeu během adolescence (42,1 %; průměrná BMD bederní páteře  $0,716 \pm 0,039$ ) ve srovnání s ženami s normálním cyklem (30,4 %; průměrná BMD bederní páteře  $0,848 \pm 0,078$ ). Mezi frekvencí menstruačních cyklů v dospělosti a výskytem osteoporózy není žádný vztah.

**Závěr:** Sekundární amenorrhoea během adolescence má zřejmě význam pro závažnost osteoporózy v menopauze.

**Arch Intern Med 2006;166(22):2502–10.**

**Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or-exercise-induced weight loss: a randomized controlled trial.**

Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, Racette SB, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Holloszy JO.

Pokles hmotnosti, způsobený snížením energetického příjmu (caloric restriction, CR), bývá často provázen ztrátou kostní hmoty. Není však známo, zda se na skeletu projeví i pokles hmotnosti, způsobený vyšší fyzickou námahou (physical examination, EX). Těto jednoleté studie se zúčastnilo 48 dospělých osob (30 žen, 18 mužů, věk  $\pm$  SD  $57 \pm 3$  roky; body mass index  $27 \pm 2$   $kg/m^2$ ). Účastníci byli náhodně rozděleni do tří skupin: CR ( $n = 19$ ); EX ( $n = 19$ ) a kontrolní skupina ( $n = 10$ ). Primárním výstupem byly hodnoty denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti kyčle a bederní páteře. Sekundárně byly sledovány změny hladin ukazatelů kostního obratu a některých hormonů.

**Výsledky:** Pokles tělesné hmotnosti byl ve skupině CR a EX srovnatelný ( $10,7 \% \pm 6,3 \%$  versus  $8,5 \% \pm 6,3 \%$ ;

$p = 0,21$ ). V kontrolní skupině ke snížení hmotnosti nedošlo ( $-1,2 \% \pm 2,5 \%$ ). V porovnání s kontrolami se u CR skupiny snížila BMD v oblasti kyčle ( $-2,2 \% \pm 3,1 \%$  versus  $1,2 \% \pm 2,1 \%$ ;  $p = 0,02$ ) i v bederní páteři ( $-2,2 \% \pm 3,3 \%$ ;  $p = 0,09$ ). Přes podobný pokles hmotnosti nezaznamenala skupina EX pokles BMD na žádném z měřených míst. Změna hmotnosti korelovala s BMD u CR skupiny ( $R = 0,61$ ;  $p = 0,007$ ), ne však u skupiny EX. Ke vzestupu kostního obratu došlo u obou skupin – CR i EX – podobně.

**Závěry:** Snížení BMD na místech rizikových pro zlomeninu bývá způsobeno poklesem hmotnosti v důsledku restriktive enegetického příjmu, ne však poklesem hmotnosti při cvičení. Fyzická aktivita by tak měla být důležitou součástí všech programů na redukci hmotnosti, aby byly minimalizovány nepříznivé účinky snížení energetického příjmu na skelet.

**Bone 2006;39(6):1331–42.**

**Dried plum prevents bone loss in a male osteoporosis model via IGF-I and the RANK pathway.**

Franklin M, Bu SY, Lerner MR, Lancaster EA, Bellmer D, Marlow D, Lightfoot SA, Arjmandi BH, Brackett DJ, Lucas EA, Smith BJ.

Již dříve byl dokumentován příznivý vliv sušených švestek (bohatého zdroje látek s antioxidačními a protizánětlivými vlastnostmi) na denzitu kostního minerálu, mikrostrukturu a biomechaniku kostí u pokusných zvířat. Autoři nyní zkoumali vliv sušených švestek na kostní tkáň u samců s deficitem pohlavních hormonů. Šedesát půlročních kryších samců kmene Sprague-Dawley bylo buď orchidektomováno (4 skupiny ORX) nebo jen podstoupilo operační výkon (Sham, 1 skupina). Zvířata pak byla náhodně rozdělena do skupin s definovanou stravou a přídatkem 0 %, 5 %, 15 % a 25 % sušených švestek po dobu 90 dní. Na konci období podávání této stravy bylo zjištěno, že střední a vyšší koncentrace sušených švestek v dietě dokázala u orchidektomovaných zvířat zcela zabránit poklesu denzity kostního minerálu v oblasti femoru, bederních obratlů i celotělové denzity. Biomechanické testy ukázaly, že při střední a vyšší koncentraci sušených švestek v dietě u těchto zvířat též nedošlo k předpokládanému poklesu mechanické odolnosti kortikální ani trabekulární kosti. Podrobnější analýza prokázala, že vysoká koncentrace sušených švestek v dietě působila protektivně proti ztrátě kostního objemu trabekul, k němuž orchidektomie vede. V distálním femoru měla zvířata na jakékoli dávce sušených švestek vyšší počet trabekul než orchidektomované kontroly. Po 90 dnech nedošlo v žádné skupině k významným změnám sérového osteokalcinu nebo aktivity alkalické fosfatázy, dieta se sušenými švestkami ale zvýšila koncentrace inzulínu podobného růstového faktoru I (IGF-I). Jakákoli dávka sušených švestek u orchidektomovaných zvířat zcela zabránila vzestupu exkrece deoxyypyridinolu do moči současně s down regulací exprese genu pro ligand receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL) a osteoprotegerin (OPG) v kostní tkáni.

**Závěr:** Sušené švestky jsou schopny zabránit poklesu kostní hmoty u androgen deficitních kryších samců. Zčásti se tak děje útlumem osteoklastogeneze cestou down regulace RANKL a stimulací kostní formace zprostředkovanou IGF-I.

## ENABLING ORTHOPAEDIC SURGEONS TO PREVENT FUTURE FRACTURES

NYON, SWITZERLAND  
MAY 13, 2007

A major new tool to help orthopaedic surgeons better diagnose and treat osteoporosis, which globally affects one in three women, one in five men and costs billions of dollars to diagnose and treat, was launched today.

The educational training package consisting of four in-depth lectures plus one summary lecture, was announced today at a symposium chaired by Prof. Ghassan Maalouf (International Osteoporosis Foundation/Bone and Joint Decade) and Prof. Wolfhart Puhl (European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology, EFORT), at the EFORT congress in Florence, Italy and will be made available to orthopaedic surgeons worldwide.

Orthopaedic surgeons have an important role to play in diagnosing and treating osteoporosis, noted Professor Cyrus Cooper, chairman of the IOF Committee of Scientific Advisors. A fragility fracture can be the first indication a patient has osteoporosis. Orthopaedic surgeons are often the first healthcare professionals to see such patients and can play a pivotal role in referring a patient to a bone specialist, who will help diagnose the underlying disease and provide appropriate care.

The materials were developed by three major organizations fighting osteoporosis worldwide International Osteoporosis Foundation (IOF), International Society for Fracture

Repair (ISFR), and the Bone and Joint Decade (BJD).

The training package is in the form of a CD teaching kit, with lectures on:

- Challenges on fragility fracture treatment (Prof. Dave Marsh).
- Pathogenesis of fragility fractures: A biomechanical view (Dr. Mary Bouxsein).
- Osteoporosis and fractures: The size of the problem (Prof. Kristina Akesson).
- Fragility fractures: Clinical pathways (Dr. Karsten Dreinhöfer and Dr. Ghassan Maalouf).
- Summary lecture (Dr. Mary Bouxsein, Dr. Aenor Sawyer and Dr. Nansa Burlet).

In addition to the material for physicians, the CD also includes information to help the general public better understand bone health:

- Osteoporosis FAQs: Frequently Asked Questions.
- Prevention of osteoporosis: Skeletal health across the lifespan.

The CD and additional information for health professionals are available on the IOF ([www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)), the ISFR ([www.fractures.com](http://www.fractures.com)) and the BJD ([www.bjdonline.org](http://www.bjdonline.org)) websites.

## Důležité upozornění pro čtenáře!

### ECTS

As a result of the successful meeting in Prague in May 2006, The European Calcified Tissue Society, in collaboration with the Czech Society for Metabolic Skeletal Diseases, is pleased to announce the availability of

**3 Research Grants for Eastern Europe of EUR 40,000 each.**

These grants are intended for PhD students who are resident in one of the countries listed below to complete their research projects either at their home university or abroad over a period of 2 years.

#### Eligibility criteria:

- **Must be a member of ECTS.**
- **Below the age of 35 studying for a PhD.**

- **Application to be supported by supervisor and payment to be made to institution.**
- **Must be working in an area of research relevant to the aims of the ECTS.**
- **Resident in one of the following countries:**  
Albania, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Hungary, Latvia, Lithuania, Poland, Romania, Serbia, Slovak Republic, Slovenia, Ukraine

**Deadline for receipt of applications: 7 December 2007**

Further details and an application form are available from the ECTS web site at

[www.ectsoc.org](http://www.ectsoc.org)

## 17<sup>th</sup> IOF Advanced Training Course on Osteoporosis January 29–31, 2008; Lyon, France

Jako každoročně pořádá IOF i na začátku příštího roku kurz o osteoporóze. Pro mladé lékaře, kteří se zabývají problematikou kostního metabolismu v oblasti výzkumu a/nebo klinické praxe, je vypsáno 20 grantů – zdarma registrace, ubytování a strava v průběhu kurzu. Grant nepokrývá náklady na dopravu do místa konání kurzu a zpět.

SMOS má právo nominovat jednoho kandidáta. Podmínkou je členství ve SMOS, výběr bude proveden na zá-

kladě publikačních či pedagogických aktivit uchazeče. Definitivní rozdělení grantových míst náleží IOF, nominace SMOS tedy není zárukou získání grantu. Nicméně v posledních letech jsme byli opakovaně úspěšní.

Přihlášky k účasti na kurzu včetně profesního životopisu v angličtině zasílejte prosím vědeckému sekretáři SMOS do 20. 8 2007 (adresa MUDr. J. Rosa, DC Medicin, Šustova 1930, 149 00 Praha 4).



## IOF WORLD CONGRESS ON OSTEOPOROSIS TO BE HELD FOR FIRST TIME IN ASIA

### Second Announcement now available online



NYON, Switzerland, March 19, 2007

For the first time, the IOF World Congress on Osteoporosis (IOF WCO) will be held in Asia. The congress will be held in Bangkok, Thailand, from December 3–7, 2008.

The 2<sup>nd</sup> Announcement for the IOF WCO was released today, and is available at <http://www.iofbonehealth.org/wco/2008.html>

As the leading global congress covering all aspects of osteoporosis and related bone diseases, the IOF World Congress on Osteoporosis offers clinicians and scientists from around the world an overview of the most recent developments and cutting edge research in the pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis as well as policy-related issues such as health economics.

"We decided to hold this important event in Asia partly because of the enormous projected growth in osteoporosis in the region", noted IOF Chief Executive Officer Daniel Navid, who pointed out that in 2050 one out of every two osteoporotic fractures will occur in Asia. "Asia also has a large number of committed health care professionals who want to meet with their colleagues from around the world to learn the latest in diagnostics and treatment."

#### Congress highlights

Research scientists, practitioners and other clinical health professionals can benefit from the numerous Meet the Expert Sessions as well as twelve plenary lectures by global experts, special nutrition session, Asian Osteoporosis Audit, oral presentation of selected abstracts, poster sessions and nine satellite symposia which complete the thought-provoking program.

"We have expanded the opportunities for specialist physicians, particularly in the fields of orthopaedics and gynaecology, to meet global experts to discuss specific clinical challenges and learn how best practice is applied in different regions of the world", said Professor Cyrus Cooper, chairman, IOF Committee of Scientific Advisors and chairman, IOF World Congress on Osteoporosis 2008 Scientific Committee.

#### Important dates

Register before May 22, 2008 to benefit from reduced registration fees.

Abstracts – on-line submission opens April 1, 2008, deadline June 2, 2008.

#### Who should attend

Rheumatologists, gynaecologists, endocrinologists, internal medicine specialists, orthopaedic surgeons, radiologists, nurses, rehabilitation professionals, public health personnel, epidemiologists, pharmacists, pharmaceutical industry representatives and media professionals.

ENDS

**Osteoporosis**, in which the bones become porous and break easily, is one of the world's most common and debilitating diseases. The result: pain, loss of movement, inability to perform daily chores, and in many cases, death. One out of three women over 50 will experience osteoporotic fractures, as will one out of five men<sup>1, 2, 3</sup>. Unfortunately, screening for people at risk is far from being a standard practice. Osteoporosis can, to a certain extent, be prevented, it can be easily diagnosed and effective treatments are available.

The **International Osteoporosis Foundation (IOF)** is the only worldwide organization dedicated to the fight against osteoporosis. It brings together scientists, physicians, patient societies and corporate partners. Working with its 175 member societies in 86 locations, and other healthcare-related organizations around the world, IOF encourages awareness and prevention, early detection and improved treatment of osteoporosis.

1. Melton U, Chrischilles EA, Cooper C et al. How many women have osteoporosis? *Journal of Bone Mineral Research*, 1992; 7:1005-10
2. Kanis JA et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. *Osteoporosis International*, 2000; 11:669-674
3. Melton LJ, et al. Bone density and fracture risk in men. *JBMR*. 1998; 13:No 12:1915

For more information on osteoporosis and IOF please visit: [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org)

## Pokyny pro autory

### Profil časopisu:

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

### Zásady vztahu mezi autory a redakcí:

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

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

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

### Zasílání rukopisů:

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

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

### Titulní strana obsahuje:

- Název práce, který musí být stručný a výstižný, musí odpovídat skutečnému obsahu sdělení a bez použití zkratk.
- Typ sdělení (viz níže).
- Jména autora a spoluautorů ve zkrácené podobě bez titulů (J. Xyz, B. Yxz, ...), s odkazy na názvy jejich pracovišť.
- V samostatném odstavci celá jména autorů a spoluautorů včetně titulů a vědeckých hodností. Názvy pracovišť, na

něž se u jmen odkazuje.

- U prvního (hlavního) autora bude uvedena úplná kontaktní adresa pro další styk s redakcí včetně e-mailové adresy.
- U prvního (hlavního) autora uveďte rovněž telefonní, případně faxové spojení.
- Prohlášení, že zasláný text je určen pro otištění v časopise *Osteologický Bulletin* a nebyl ani nebude jinde publikován a klauzuli, že spoluautoři souhlasí s textem zasláného sdělení a s uveřejněním v tomto časopise.
- U původních a přehledných prací a u krátkých sdělení připojí autor prohlášení (a to i v negativním případě) o sponzorování či střetu zájmů; je-li práce sponzorována (grantem, jinou organizací, výrobcem apod.) nebo dochází-li ke střetu zájmů (např. autor je přímo či nepřímo zainteresován na výsledcích výroby či prodeje, je majitelem popisovaného patentu apod.), musí být tato skutečnost v závěru sdělení uvedena.
- U klinických studií připojí autor čestné prohlášení, že studie byla před zahájením schválena místně příslušnou etickou komisí. Prováděly-li se pokusy na zvířatech, vyžaduje se prohlášení, že byly dodrženy ústavní nebo národní předpisy a směrnice pro chov a experimentální užití zvířat.
- Pod prohlášením (body g, h, i) opatřeným datem je třeba vlastnoruční podpis hlavního autora.
- Redakce netrvá na „imprimatur“ přednosty pracoviště autora/autorů.

### Typy sdělení:

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

#### 1. Úvodník (Editorial)

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

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

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

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

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

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

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

Závěr. Shrnuje význam studie a vyjadřuje, zda bylo dosaženo cílů uvedených v úvodu, resp. zda byla potvrzena původní hypotéza. Závěrečné shrnutí může být též součástí Diskuze.

Původní práce prochází recenzním řízením.

### 3. Přehledná práce (Review article)

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

### 4. Krátké sdělení (Short communication)

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

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

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

### 6. Zpráva (Report)

Zpráva z kongresu, ze zahraničního pobytu apod., z významných jednání apod. Redakce přijímá taková sdělení, která se zabývají jasně definovanou a pro naše obory relevantní problematikou. U zprávy z kongresu se zpravidla jedná o jedno téma, jehož prezentaci autor podrobně zpracuje

a případně i komentuje. Naopak není žádoucí uvádět výčet přednášek či událostí a o každé z nich se zmínit jednou větou. Rozsah je 1–5 normostran, výjimečně po dohodě s redakcí více. Žádný souhrn. Text neprochází recenzním řízením.

### 7. Recenze knihy (Book review)

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

### 8. Oznámení (Announcement)

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

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

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

### Formální náležitosti příspěvků:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Literární odkazy

Mají být číslovány v pořadí, v němž byly uvedeny poprvé

v textu. Odkazy se udávají pomocí arabských číslic v hranaté závorce.

Citace obsahuje:

- a) příjmení a zkratky jmen všech autorů (citační ohlas!),
- b) plný název a případně podnázev práce v jazyce originálu,
- c) standardním způsobem zkrácený název časopisu, rok, svazek, a stránkový rozsah. Inicialy prvních jmen autorů a zkratky názvu časopisu se píše bez teček, za znaky oddělovacími rok, ročník a stránky se nedělá mezera. Při úpravě citací jednotlivých typů dokumentů se řiďte následujícími příklady:

Standardní článek v časopisu:

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

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

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

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

Článek ve sborníku: Winterpacht A. Gene defects in chondrodysplasias. In: Schonau E, ed: *Paediatric Osteology. New developments in diagnostics and therapy. Proceedings of the First international workshop on paediatric osteology, 5–7 October 1995, Cologne, Germany*. Amsterdam, Elsevier Science, 1996:43–52.

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

### Příspěvky zaslejte na adresu:

Redakce časopisu *Osteologický bulletin*, TRIOS, s. r. o.  
Zakouřilova 142  
149 00 Praha 4-Chodov  
e-mail: redakce@trios.cz  
telefon: 267 912 030, fax: 267 915 563