

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 Tvrdá

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 jakékoliv formě či jakýmkoliv způso-

bem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně

pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních data-

bází).



OBSAH

ÚVODNÍK

Editorial

J. Blahoš

95

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Biologie kalcitoninu

M. Bayer

96

Prokalcitonin a jeho úloha v současné diagnostice

S. Skálová

100

Kalcitonin a regulace osteoklastické kostní resorpce

V. Zikán

107

Analgetický účinek kalcitoninu

I. Kučerová

112

Kalcitonin podávaný per os – nová možnost léčby osteoporózy a osteoartrózy?

Š. Kutílek, T. Hála

118

ZPRÁVA

34th European Symposium on Calcified Tissues – ECTS

5.–9. května, Kodaň, Dánsko

M. Sedláčková

115

Zpráva o jednání EU Osteoporosis Consultation Panel v Bruselu

17.–18. 4. 2007

M. Bayer

120

INFORMACE

Abstrakta

121

Obrázek na titulní straně: Kotvení distálního femorálního hřebu u pacientky s OI IV. typu (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 Děkankou 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

Editorial

J. Blahoš

95

REVIEW

Biology of calcitonin

M. Bayer

96

Procalcitonin and its role in current diagnosis

S. Skálová

100

Calcitonin and regulation of osteoclastic bone resorption

V. Zikán

107

The analgesic effect of calcitonin

I. Kučerová

112

Orally administered calcitonin – a new option in the osteoporosis and osteoarthritis treatment?

Š. Kutílek, T. Hála

118

NEWS

34th European Symposium on Calcified Tissues – ECTS

5.–9. května, Kodaň, Dánsko

M. Sedláčková

115

Zpráva o jednání EU Osteoporosis Consultation Panel v Bruselu

17.–18. 4. 2007

M. Bayer

120

INFORMATIONS

Abstracts

121

Cover page: Locking of a distal femoral nail in a female patient with OI type IV (file image MUDr. V. Vyskočil, PhD.).

Editorial

J. BLAHOŠ

Dostalo se mi mimořádné cti napsat editorial k sérii článků o kalcitoninu v Osteologickém bulletinu. Seriál zahrnuje hlavní nové poznatky o tomto prapodivném hormonu, který se vyskytuje od bakterií, až po člověka. Jestliže „přežil“ evoluci biologických forem pak je s podivem, že jeho význam u člověka je stále předmětem dohadů. Z hlediska komparativní endokrinologie je zřejmé, že kalcitonin má úzký vztah k udržení „tonusu kalcia“, podle něhož jeho objevitelé, Copp a spolupracovníci, hormon označili. U ryb je např. k udržení kalciové homeostázy hlavním hormonem (spolu s kalcitriolem), neboť parathormon se objevuje až u živočichů žijících převážně na souši. U mořských živočichů jsou dokonce samostatné anatomické struktury, ultimobranchiální tělíska, v nichž kalcitonin vzniká a z nichž buňky migrují u některých vyšších živočichů a u člověka do štítné žlázy (buňky C). O novinkách v biologii velmi zdařile informují ve svých člancích Bayer a Zikán. Kalcitonin je ovšem v klinické medicíně znám především jako již klasický lék při osteoporóze, v němž se s výhodou spojuje jeho in-

hibiční vliv na osteoklastickou kostní resorpci a účinek analgetický. Čtenář se o těchto účincích dozví v zasvěcených pracích Kutílka a Hály a v článku Kučerové. Zajímavý je konečně i podrobný přehled aktuálních poznatků o prokalcitoninu, prekursoru kalcitoninu, který se zvyšuje při rozvoji bakteriální sepse a je jejím spolehlivým markerem diagnostickým i prognostickým.

Po přečtení všech skvělých článků se nemohu oprostít od nostalgických vzpomínek na dobu krátce po objevu kalcitoninu, kdy jsem se s jeho existencí poprvé seznámil na pracovišti prof. H. P. Klotze v Paříži, kde se spolu s prof. C. Coppem zahajovaly klinické studie a biologické stanovení kalcitoninu a na experimentálním pracovišti prof. A. D. Carea v Leedsu, odkud ve spolupráci s dr. Cooperem vzešly první práce o vztazích mezi kalcitoninem a hormony trávicího traktu. Od té doby ovšem uplynulo 40 let a je dobře, že se naší osteofilní lékařské obci dostávají v Osteologickém bulletinu nové informace.

BIOLOGIE KALCITONINU

M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK Praha

SOUHRN

Bayer M.: **Biologie kalcitoninu**

Objev kalcitoninu se datuje ke konci padesátých let minulého století. Kalcitonin je jediný hypokalcemizující faktor v organismu a spolu s parathormonem a kalcitriolem představuje nezbytnou součást regulace fosfokalciového metabolismu. Brzy se přišlo na to, že jeho zdrojem jsou zejména C-buňky štítné žlázy, a počátkem osmdesátých let byl podán důkaz jeho účinku na osteoklasty. Následoval zevrubný výzkum příslušného receptoru a mapování oblastí, nezbytných pro vazbu ligandu a zprostředkování účinku kalcitoninu pomocí cyklického adenosin-monofosfátu (cAMP) a kalcia. Tento přehledný článek shrnuje současné znalosti o struktuře a účincích známých typů kalcitoninu a také o proteinech jemu podobných: kalcitonin gene-related peptidu alfa a beta, adrenomedulinu, amylinu a nedávno objeveném kalcitonin receptor-stimulating peptidu.

Klíčová slova: kalcitonin, historie, účinky, deriváty

SUMMARY

Bayer M.: **Biology of calcitonin**

Calcitonin, the only hypocalcaemic factor in the organism, was discovered in the late 1950s. Soon after, its origin from the thyroid C cells was documented. The direct action of calcitonin on osteoclasts was evidenced in the early 1980s. These discoveries were followed by cloning and sequencing of calcitonin receptors. Specific regions of the receptor necessary for ligand binding and intracellular signalling through cyclic AMP and calcium have been identified. This review summarizes the current knowledge about the structure, cellular and molecular actions of fish, mammalian and human calcitonin as well as about its related peptides: alpha- and beta-calcitonin gene-related peptides, adrenomedullin, amylin, and the recently isolated calcitonin receptor-stimulating peptide-1.

Keywords: calcitonin, history, effects, derivatives

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):96–100

Adresa: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 2, 128 08 Praha 2, e-mail: mbayer@lf1.cuni.cz

Došlo do redakce: 19. 6. 2007

Přijato k tisku: 23. 7. 2007

Nahlédnutí do historie

Kalcitonin byl popsán Coppem a jeho spolupracovníky počátkem šedesátých let minulého století. Jejich objevy umožnily metody in vivo perfuze psí štítné žlázy a příštích tělísek krví s definovanou koncentrací vápníku. Docházelo při nich k výkyvům kalcémie, jež nešly vysvětlit pouze odchylkou v sekreci parathormonu. Bylo zřejmé, že existuje nějaká další látka, jež účinky parathormonu maří [1, 2]. Dosavadní představy o metabolismu kalcia tedy musely být revidovány. Na savčích tkáních bylo pak opakovaně pozorováno, že zdrojem nového hormonu, nazvaného kalcitonin (určoval „tone“ – chování kalcia v tělesných tekutinách) je tkáň štítné žlázy. Histochemické změny thyreoidálních parafolikulárních C buněk po perfuzi žlázy hyperkalcemickým sérem nálezy potvrdily [3,4]. Následovala extrakce hypokalcemizujícího peptidu z těchto buněk a průkaz jeho účinku in vivo i in vitro [5,6]. Přesné určení struktury prasečího a lososího kalcitoninu předcházelo extrakci, purifikaci a rozpoznání struktury lidského kalcitoninu [7,8,9,10]. Záhy na to se přišlo na fakt, že nový hormon snižuje kalcémii utlumením aktivity osteoklastů, nicméně přímý účinek kalcitoninu na tyto buňky byl prokázán až v roce 1982 [11].

Kalcitonin se vyskytuje i u nejjednodušších živočichů. Je jediným hypokalcemizujícím faktorem, který má organizmus k dispozici. U savců ho produkují zejména parafoliku-

lární C buňky štítné žlázy (vývojově patří k tzv. ultimobranchiálním tělískům). Spolu s parathormonem a kalcitriolem se řadí mezi základní regulátory fosfokalciového metabolismu. U nás vydal první monografii o kalcitoninu Blahoš [12].

Kalcitonin a „kalcitonin gene-related peptide“ (CGRP)

Kalcitonin je peptid o 32 aminokyselinách, s molekulární hmotností přes tři tisíce daltonů.

Kromě C buněk thyroidey je tvořen též buňkami hypofýzy a v organismu hojně zastoupenými buňkami neuroendokrinními. Lokálně má pouze parakrinní účinky, pokud ovšem nedojde k maligní transformaci secernujících buněk [13].

Komplex genů pro kalcitonin tvoří geny alfa a beta. U člověka je umístěn na 11. chromozomu mezi geny pro katalázu a parathormon. Alfa gen kóduje vznik kalcitoninu a alfa-CGRP. Beta gen zodpovídá za tvorbu beta-CGRP [14,15]. Gen sestává ze šesti exonů oddělených introny. Při jeho počáteční transkripci se vytvářejí dvě různé mRNA. Jedna stojí u zrodu prekursoru kalcitoninu (tento děj výrazně převažuje) a pomocí druhé vzniká CGRP, převážně v nervovém systému.

CGRP alfa i beta se liší ve třech aminokyselinách. Také patří mezi fylogeneticky velmi staré působky – byly naleze-

ny i v sympatických gangliích žab a ptáků [16]. Biologické vlastnosti obou typů CGRP jsou zcela identické – vedou v organismu k vazodilataci, působí imunomodulačně a v centrálním nervovém systému mají roli neurotransmiteru. CGRP je uvolňován z buněk ganglií trigeminu a jeho transkripce je zvýšena v situaci napodobující neurogenní zánět prostřednictvím aktivované proteinkinázy. Mohou ji stimulovat endogenní zánětlivé substance jako tumor necrosis factor-alfa. Tvorba a uvolnění CGRP a mediátorů zánětu se může navzájem posilovat a trvat hodiny až dny pod obrazem migrenózní ataky [17]. CGRP je také velmi významným faktorem při vzniku, progresi a perzistenci hypertenze. Dochází k ní při poruše syntézy či uvolňování CGRP nebo při snížené senzitivě cév na jeho působení; jeho patologickou interakcí s prohypertenzivními systémy (renin-angiotensin-aldosteron, sympaticus, endothelin) nebo antiproliferačními systémy hladké svaloviny cév [18]. Případně uplatnění CGRP v kostní tkáni není dosud blíže prostudováno, ačkoli zde může být tvořen také [19].

Příslušná mRNA pro kalcitonin dává vzniknout prekurzorům o velké molekule, které jsou pak intracelulárně štěpeny na aktivní proteiny. Jedním z nich je preprokalcitonin o 141 aminokyselinách, dalším prekurzorem je prokalcitonin (116 aminokyselin), který byl testován jako poměrně spolehlivý laboratorní ukazatel neonatální sepse [20], endotoxémie a systémových zánětlivých reakcí [21]. Pomáhá odlišit bakteriální sepsi od virové, při níž jeho hladina v krvi nestoupá. Nicméně podle posledních zpráv prokalcitonin u kriticky nemocných dospělých zřejmě nemůže vždy spolehlivě odlišit sepsi od ostatních neinfekčních příčin syndromu systémové zánětlivé reakce. Specifita a senzitivita jeho výpočty v těchto případech dosahuje jen 71 % [22]. Společně s kalcitoninem je secernován ještě katalcain, peptid o 21 aminokyselinách, využitelný jako nádorový marker.

V současné době je známo přesné složení více než dvanácti druhově specifických kalcitoninů včetně lidského. Jejich společným znakem je disulfidický můstek na 1–7 pozici N-terminálního úseku a amid prolinu na C-terminálním úseku. Všechny dosud prozkoumané živočišné druhy mají identických pět z devíti aminokyselin.

Počet modifikací primární struktury kalcitoninu snižuje jeho biologickou aktivitu. Může jít o delecí C-terminálního prolinamidu, zkrácení C-terminálního konce, rozštěpení disulfidického můstku nebo oxidaci methioninu v pozici 8. Modifikace ve smyslu oxidace methioninu -25 u prasečích, hovězích či ovčích kalcitoninů jeho aktivitu nemění. Všeobecně však platí, že jakékoli zvýšení shody se stavbou lososího kalcitoninu biologickou aktivitu hormonu zvyšuje [23]. Vazba k receptoru také vyžaduje určitou kvalitu sekundární i terciární struktury kalcitoninu. Pro léčebné účely se hojně užívá syntetický kalcitonin lososí, který má nejvyšší afinitu k vazebným receptorům, a proto je mnohem účinnější než lidský.

Aktivita kalcitoninu na buněčné a molekulární úrovni

Ovlivnění sekrece

Hladina kalcitoninu v plazmě klesá s věkem. Nejvyšší hodnoty mají novorozenci. Kromě C buněk štítné žlázy mohou kalcitonin v organismu tvořit také pituitární buňky

a neuroendokrinní buňky. Tyto zdroje mimo štítnou žlázu však nejsou pro koncentraci hormonu v plazmě důležité. Změny sekrece významně závisí na aktuální kalcémii, ale dlouhodobý vzestup koncentrace vápníku v séru produkci kalcitoninu zvýší jen dočasně, neboť dochází k vyčerpání sekreční rezervy C buněk thyroidey. Kromě aktuální hodnoty kalcémie a věku se sekrece kalcitoninu dlouhodobě mění i v závislosti na pohlaví (nižší hladiny jsou u žen). Může být také stimulována glukagonem (zprostředkovaně přes cAMP), gastrinem (inhibitory protonové pumpy, omeprazol), cholecystokininem, sekretinem, VIP, ethanollem, glukokortikoidy nebo acidózou. Zvýšením transkripce stoupá tvorba kalcitoninu i při septickém stavu [24, 25]. Sekreci kalcitoninu snižuje kalcitriol. Plazmatická hladina kalcitoninu též slouží jako laboratorní ukazatel pro medulární karcinom štítné žlázy a syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie typu 2 [26].

Kalcitonin je odbouráván především v ledvinách a játrech, v menší míře také v cirkulaci, kostní tkáni a ve vlastní štítné žláze. Jeho poločas lze počítat v minutách. Inaktivace v ledvinách je významnější než vlastní exkrece do moči.

Receptor

Specifický povrchový buněčný receptor [27] pro kalcitonin mají především osteoklasty. Odhaduje se, že každý z nich může mít těchto receptorů až milion [28]. Kromě toho mají kalcitoninový receptor i jiné buňky, např. v centrálním nervovém systému. Dosud byly receptory pro kalcitonin zjištěny asi ve třiceti tkáních (mimo jiné na chondrocytech, B-lymfocytech, nebo Leydigových buňkách testes). Dnes je již známo více izoform receptoru pro kalcitonin. Vždy jde o membránové receptory se sedmi transmembránovými doménami. Všechny mají vysokou afinitu ke kalcitoninu, ale s nízkou afinitou mohou vázat i CGRP, amylin nebo adrenomedulin. Koncentrace těchto alternativních ligandů však musí pro vazbu být až stonásobná [29,30]. Regulace exprese receptoru pro kalcitonin je předmětem intenzivního výzkumu. Kalcitonin expresi receptoru transkripčním mechanismem tlumí, glukokortikoidy ji stimuluje. Vliv na expresi receptoru má i makrofágový colony stimulující faktor a nukleární faktor kappaB [31]. Výsledky pozorování na pokusných zvířatech napovídají, že v savčích tkáních se indukce receptoru pro kalcitonin objevuje například během gravidity [32]. Zřejmě jde o ochranu organismu před hyperkalcémií. Molekulárně genetické metody v posledních letech umožnily detailní studium různých receptorů pro kalcitonin. Byly identifikovány specifické oblasti receptoru, nezbytné pro vazbu ligandu a aktivaci intracelulárních signálních systémů pomocí cAMP a kalcia.

Účinky

Různé typy kalcitoninů se liší intenzitou účinku. Nejúčinnější známý je kalcitonin lososí a úhoří, nejméně účinný je kalcitonin lidský. Po vyplavení kalcitonin koluje v oběhu jako aktivní monomer nebo dimer. V cílové tkáni působí prostřednictvím cAMP. Jeho hlavní úlohou je inhibice osteoklastické resorpce kosti s následným poklesem kalcémie. Pod vlivem kalcitoninu se u osteoklastů vyhlazuje původně zřasená buněčná membrána [33], zastavuje se cytoplasmická motilita a dochází k postupné retrakci jejich výběžků

[34]. Zmenšuje se tak plocha kontaktu buňky s hmotou kosti. Kalcitonin snižuje i sekretorickou aktivitu osteoklastů, zejména tvorbu a uvolňování kyselých fosfatázy [35] a sekreci vodíkových iontů snížením aktivity H⁺-ATPázy. Vývojová řada osteoklastů zpomaluje proliferaci a diferenciaci nových buněk. Zralé osteoklasty se přeměňují na plazmatické buňky. Výsledkem všech těchto dějů je potlačení osteoklastické resorpce kosti a snížení úbytku kostní hmoty. Současně jsou aktivovány osteoblasty. Dochází ke stimulaci tvorby a poté i mineralizace osteoidu [36]. Mechanismus stimulace osteoblastů není ještě zcela objasněn. Bylo prokázáno, že úhoří kalcitonin působí na kostní tkáň anabolicky cestou kostních morfogenních proteinů a zvyšuje koncentraci inzulinu podobných růstových faktorů v kulturách lidských osteoblastů podobných buněk [36,37]. Zřejmě se tedy kalcitonin uplatňuje v regulaci celého kostního obratu [38]. Zajímavé je zjištění, že v přítomnosti již jen femtomolárních koncentrací kalcitoninu nepodléhají osteoklasty inhibičnímu vlivu vysoké koncentrace extracelulárního kalcia. Tento zdánlivě paradoxní účinek vysvětluje deficit kostních ztrát při chybné cirkulujícího kalcitoninu, jako je tomu třeba po tyreoidektomii, nebo nepřítomnost osteopetrozy při hyperkalcitoninémii u medulárního karcinomu štítné žlázy [39]. Kalcitonin nemá u člověka popsáný vliv na hojení fraktur, u experimentálních zvířat je však někdy dokonce urychluje [40]. U samic pokusných zvířat dochází při ukončení laktace velmi rychle k významnému útlumu resorpce kosti, potlačení populace osteoklastů a k pětinasobnému vzestupu koncentrace kalcitoninu (již za 24 hodin po odstavení mláďat). Současně stoupá hladina kalcia a estrogenů, klesá prolaktin a parathormon. Je to obraz úpravy kostního obratu, urychleného laktací [41].

Častým a výhodným účinkem kalcitoninu je analgésie. Bylo jí dosaženo s různými dávkami lososího kalcitoninu. Spočívá v přímé interakci hormonu v centrálním nervovém systému, provázené vzestupem hladiny β -endorfinu, poklesem prostaglandinu E a změnami v průchodu kalcia neuronální membránou. Zřejmě dochází i k ovlivnění descendentních inhibičních serotoninergních drah [42].

V ledvinách kalcitonin snižuje reabsorpci kalcia, fosforu, magnesia, kalía a natria tubuly a při zvýšeném kostním obratu může způsobit přechodnou hypokalcémii a hypofosfatémii. Reguluje také expresi genu pro renální 1-alfa-hydroxylázu, má tedy vliv na míru syntézy kalcitriolu [43]. U nemocných s absorpční hyperkalciurií byly popsány zvýšené plazmatické koncentrace kalcitoninu. C-buňky jejich štítné žlázy jsou zřejmě opatřeny Ca-sensing receptorem, senzitivnějším na stimuly z okolí, protože po podání perorálního kalcia reagují intenzivněji. Možná jde o kompenzační mechanismus při zvýšené absorpci kalcia střevní sliznicí [44].

V gastrointestinálním traktu kalcitonin snižuje sekreci žaludeční kyseliny a pankreatických enzymů, na oběhový systém má účinek hypotenzivní zvýšením periferní vazodilatace.

Jak už bylo zmíněno, kalcitonin je vhodným laboratorním ukazatelem při karcinomu štítné žlázy. Jeho zvýšené plazmatické koncentrace však bývají i při renálním selhání, jiných endokrinních tumorech a někdy též při zatím ne zcela objasněné hyperplazii C buněk thyroidey [45].

Vedlejší účinky kalcitoninu

Vedlejší účinky byly zaznamenány takřka pouze po parenterální aplikaci a jsou spíše nepříjemné než závažné. Jejich frekvence a tíže závisí na podávané dávce. Nejčastější je nauzea krátce po injekci, popisovaná až u 30 % nemocných. Z ostatních je třeba jmenovat návaly, zvracení, průjem či lokální bolest v místě injekce. Cévní projevy jsou častější u mladších jedinců. Kalcitonin se však všeobecně považuje za bezpečný lék, bez interakcí s jinými preparáty a bez toxických účinků [40]. Po nazálním nebo rektálním podání kalcitoninu se vedlejší účinky takřka nevyskytují.

Deriváty kalcitoninu

V praxi se nyní nejčastěji používá syntetický lososí kalcitonin ve formě nosního spreje. Současně však probíhá intenzivní příprava kalcitoninu pro orální podávání k širšímu klinickému použití. Jako ostatní peptidy, také kalcitonin podléhá v gastrointestinálním traktu proteolýze vlivem intestinálních enzymů a frakce, jež se vstřebává do oběhu, je rychle inaktivována akumulací ve tkáních a vyloučena glomerulární filtrací. Farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti zkoumané látky zlepšila metoda reverzibilní lipidizace [46]. Další úpravy vedou ke vzestupu odolnosti lososího kalcitoninu vůči peptidázám pankreatu a kartáčového lemu. Klesá i jeho akumulace v játrech a filtrace glomeruly, takže hypokalcemický účinek ve srovnání s běžným lososím kalcitoninem několikanásobně stoupá [47]. Vůči enzymům vysoce stabilní, vodě rozpustné lipidové konjugáty lososího kalcitoninu jsou již k dispozici [48].

K látkám podobným kalcitoninu či CGRP patří u savců ještě adrenomedulin a amylin [49]. Adrenomedulin byl poprvé izolován z lidského feochromocytomu. Obsahuje 52 aminokyselin a je strukturálně homologní s CGRP. Jeho syntéza byla prokázána v řadě savčích tkání, včetně nadledvin, hladké svaloviny cév, myokardu a centrálního nervového systému. Uplatňuje se jako mediátor při kardiovaskulárních chorobách, onemocnění ledvin, sepsi a diabetu. Podporuje neovaskularizaci a stimuluje růst buněk některých tumorů [50]. Amylin je tvořen beta buňkami pankreatu. Z jedné pětiny je homologní s kalcitoninem, ze dvou pětín s CGRP [51]. Amylin a také jeho fragmenty stimuluji proliferaci osteoblastů a snižují osteoresorpci. V přítomnosti tzv. „receptor activity-modifying proteins, RAMPs“ může amylin reagovat s receptorem pro kalcitonin s následným poklesem resorpce kosti a stimulací proliferace osteoblastů [52]. Nedávno byl z prasečí mozkové tkáně izolován nový kalcitoninu příbuzný protein, „calcitonin receptor-stimulating peptide-1“, CRSP-1. Po aplikaci pokusným krysám přechodně snižuje kalcémii. V závislosti na dávce potlačuje vznik a také aktivitu vícebuněčných osteoklastů [53].

Závěr

Před érou bisfosfonátů byl kalcitonin prvním účinným lékem Pagetovy choroby, pro terapii postmenopauzální osteoporózy je registrován od r. 1984 [54]. Po farmakologické dávce kalcitoninu dochází během několika hodin k poklesu ukazatelů kostní resorpce. Reakce je výraznější při stavech s vysokým kostním obratem. Nicméně aktivita osteoklastů bývá potlačena na méně než 24 hodin. I po delší léčbě není ovlivněna kortikální kost, pouze kost trabekulární [55]. Ač-

koli je vzestup denzity kostního minerálu během terapie jen mírný, dochází k významnému poklesu rizika zlomenin, zřejmě v důsledku pozitivního vlivu hormonu na mikroarchitektoniku kostní tkáně [56].

Narůstající poznatky o struktuře kalcitoninu, studium podmínek jeho afinity k receptoru a možnosti zvýšení jeho biologické účinnosti umožňují výzkum a vývoj kvalitních analog, využitelných v medicínské praxi. Další výzkumné snahy spočívají v pokusech o zvýšení senzitivity příslušného receptoru a/nebo sekrece endogenního kalcitoninu a vývoji nových kalcitoninů, schopných podávání perorálně, transdermálně nebo inhalačně. Genová terapie umožní přenos genu pro kalcitonin prekurzory osteoklastů na specifická místa, kde dochází k osteolýze [23,57]. Jsme tedy takřka půl století po objevení kalcitoninu a jeho účinků svědky nového oživení zájmu o tento hormon.

Literatura

- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, et al. Evidence for calcitonin – A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962;70: 638–649.
- Copp DH, Cheney BA. Calcitonin – A hormone from the parathyroid that lowers the calcium level of the blood. *Nature* 1962;193:381–382.
- Foster GV, Baghdiantz A, Kumar MA, et al. Thyroid origin of calcitonin. *Nature* 1964;202:1303–1305.
- Foster GV, MacIntyre I, Pearse AGE. Calcitonin production and the mitochondrion-rich cells of the dog thyroid. *Nature* 1964;203:1029–1030.
- Friedman J, Raisz LG. Thyrocalcitonin: Inhibitor of bone resorption in tissue culture. *Science* 1965;150:1465–1467.
- Copp DH, Cockcroft DW, Kueh Y. Calcitonin from ultimobranchial glands of dogfish and chickens. *Science* 1967;158:924–925.
- Potts JT, Niall HD, Keutmann HT, et al. The amino acid sequence of porcine thyrocalcitonin. *Proc Natl Acad Sci* 1968;59:1321–1328.
- Copp DH, Niall HD, Keutmann HT, Potts JT. Amino acid sequence of salmon ultimobranchial calcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:771–778.
- Neher R, Riniker B, Maier R, et al. Human calcitonin. *Nature* 1968;220:984–986.
- Rittel W, Brugger M, Kamber B, et al. Thyrocalcitonin. III. Die Synthesen des alpha-thyrocalcitonins. *Helv Chim Acta* 1968;51:924–928.
- Chambers TJ. Osteoblasts release osteoclasts from calcitonin-induced quiescence. *J Cell Sci* 1982;57:247–253.
- Blahoš J. Kalcitonin a fosfokalciový metabolismus, jeho fyziologický a klinický význam. Thomayerova sbírka, 467, Praha, Avicenum 1974.
- Deftos LJ. Calcitonin. In: Favus, MJ (Ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6th ed. ASBMR, Washington, 2006, p. 115–117.
- Alevizaki M, Shiraishi A, Rasool FV, et al. The calcitonin-like sequence of the beta-CGRP gene. *Fed Eur Bone Soc Lett* 1986;206:47–52.
- Emson PC, Zaidi M. Further evidence for the origin of circulating calcitonin gene-related peptide in the rat. *J Physiol* 1989;412:297–308.
- Strewler GJ. The physiology of parathyroid hormone-related peptide. *NEJM* 2000; 342: 177–185.
- Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006;46 Suppl 1:S3–8.
- Deng PY, Li YJ. Calcitonin gene-related peptide and hypertension. *Peptides* 2005;26:1676–1685.
- Deftos LJ, Gagel R. Calcitonin and medullary thyroid carcinoma. In: Wyngarden JB, Bennett JC (Eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 21 st ed. WB Saunders, Philadelphia, 2000, p.1406–1409.
- Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *J Pediatr* 1996;128:570–573.
- Chiesa C, Panero A, Rossi A, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;44(6): 1343–1344.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210–217.
- Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, et al. Forty years of calcitonin—where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre, FRS. *Bone* 2002;30:655–663.
- Zwerman O, Piepkorn B, Engelbach M, et al. Abnormal pentagastrin response in a patient with pseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;111:49–50.
- Štěpán J, Doležal T. Calcitonin. *Remedia* 2004;14:218–224.
- Deftos LJ. Syndromes involving multiple endocrine glands. In: Greenspan FS, Strewler GJ (Eds.). *Basic and clinical endocrinology*. 5th ed. Norwalk CT: Lange Medical Books, Appleton & Lange, 1997:753–769.
- Hay DB, Christopoulos G, Christopoulos A, et al. Pharmacological discrimination of calcitonin receptor: Receptor activity modifying protein complexes. *Molec Pharmacol* 2005;67:1655–1665.
- Nicholson CG, Moseley JM, Sexton PM, et al. Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. Biochemical and autoradiographic characterization. *J Clin Invest* 1986;78:355–360.
- Datta HK, Zaidi M, Wimalawansa SJ, et al. In vitro and in vivo effects of amylin and amylin-amide on calcium metabolism in the rat and rabbit. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;162:876–881.
- Zaidi M, Shankar VS, Huang CL-H, Pazianas M. Molecular mechanisms of calcitonin action. *Endocrine J* 1994;2:459–467.
- Samura A, Wada S, Suda S, et al. Calcitonin receptor regulation and responsiveness to calcitonin in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and macrophage colony-stimulating factor. *Endocrinology* 2000;141:3774–3782.
- Tverberg LA, Gustafson MF, Scott TL, et al. Induction of calcitonin and calcitonin receptor expression in rat mammary tissue during pregnancy. *Endocrinology* 2000;141:3696–3702.
- Holtrop NE, Raisz LJ, Simmons HA. The effects of parathyroid hormone, colchicines and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. *J Cell Biol* 1974;60:346–355.
- Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. *J Pathol* 1982;136:97–106.
- Yumita S, Nicholson GC, Rowe DJ, et al. Biphasic effect of calcitonin on tartrate-resistant acid phosphatase activity in isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991;6:591–591.
- Farley J, Dimai HP, Stilt-Coffing B, et al. P. Farley, T. Calcitonin increases the concentration of insulin-like growth factors in serum-free cultures of human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2000;67:247–254.
- Okubo Y, Bessho K, Fujimura K, et al. Effect of e-calcitonin on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:317–321.
- Voss A, Liese S, Priemel M, et al. Uncovering the physiologic function of calcitonin using genetically modified mouse models. *J Bone Miner Res* 2005;20: S1–S41.
- Zaidi M, Shankar VS, Adebajo OA, et al. Regulation of extracellular calcium-sensing in rat osteoclasts by femtomolar calcitonin concentrations. *Am J Physiol* 1996;271:F637–F644.
- Kanis JA. The calcitonins. In: Kanis J.A ed. *Osteoporosis*. Blackwell Science Ltd; 1994:180–184.
- Miller SC, Bowman BM. Rapid inactivation and apoptosis of osteoclasts in the maternal skeleton during the bone remodeling reversal at the end of lactation. *Anat Rec (Hoboken)* 2007;290:65–73.
- Yoshimura M. Analgesic mechanism of calcitonin. *J Bone Miner Metab* 2000;18:230–233.
- Shinki T, Ueno Y, DeLuca HF, Suda T. Calcitonin is a major regulator for the expression of renal 25-hydroxyvitamin D3-1-alpha-hydroxylase gene in normocalcemic rats. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:8253–8258.
- Bevilacqua M, Dominquez JJ, Righini V, et al. Increased gastrin and calcitonin secretion after oral calcium or peptones administration in patients with hypercalciuria: A clue to an alteration in calcium-sensing receptor activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1489–1494.
- Levy-Bohbot N, Patey M, Larbre H, et al. How to interpret hypercalcitoninemia? (ve francouzštině) *Rev Med Interne*. 2006;27:610–605.
- Wang J, Chow D, Heiati H, Shen WC. Reversible lipidization for the oral delivery of salmon calcitonin. *J Control Release* 2003;88:369–380.
- Youn YS, Jung JY, Oh SH, et al. Improved intestinal delivery of salmon calcitonin by Lys18-amine specific PEGylation: stability, permeability, pharmacokinetic behavior and in vivo hypocalcemic efficacy. *J Control Release* 2006;114:334–342.
- Cheng W, Satyanarayanan S, Lim LY. Aqueous-soluble, non-reversible lipid conjugate of salmon calcitonin: synthesis, characterization and in vivo activity. *Pharm Res* 2007;24:99–110.
- Ogoshi M, Inoue K, Naruse K, Takei Y. Evolutionary history of the calcitonin gene-related peptide family in vertebrates revealed by comparative genomic analyses. *Peptides* 2006;27:3154–3164.
- Nakamura M, Han B, Nunobiki O, Kakudo K. Adrenomedullin: a tumor progression factor via angiogenic control. *Curr Cancer Drug Targets* 2006;6:635–643.
- Bronský J, Průša R, Nevorál J. The role of amylin and related peptides in osteoporosis. *Clin Chim Acta* 2006;373:9–16.
- Foord SM, Topp SD, Abramo M, Holbrook JD. New methods for researching accessory proteins. *J Mol Neurosci* 2005;26:265–276.
- Notoya M, Arai R, Katafuchi T, et al. A novel member of the calcitonin gene-related peptide family, calcitonin receptor-stimulating peptide, inhibits the formation and activity of osteoclasts. *Eur J Pharmacol* 2007;560:234–239.
- Colman E, Hedin R, Swann J, Orloff D. A brief history of calcitonin. *Lancet* 2002; 359:885–886.
- Overgaard K, Lindsay R, Christiansen C. Patient responsiveness to calcitonin salmon nasal spray: A subanalysis of a 2-year study. *Clin Ther* 1995;17:680–685.
- Dempster DW. The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. *J Bone Miner Res* 2000;15: 20–23.
- Miyao M, Hosoi T, Emi M, et al. Association of bone mineral density with a dinucleotide repeat polymorphism at the calcitonin (CT) locus. *J Hum Genet* 2000; 45:346–350.

Prokalcitonin a jeho úloha v současné diagnostice

S. SKÁLOVÁ

Dětská klinika FN Hradec Králové

SOUHRN

Skálová S.: **Prokalcitonin a jeho úloha v současné diagnostice**

Prokalcitonin (ProCT) je protein sestávající ze 116 aminokyselin, jejichž sekvence je shodná se sekvencí prohormonu kalcitoninu. Za fyziologických podmínek jsou místem tvorby a sekrece hormonálně aktivního kalcitoninu C-buňky štítné žlázy. Bakteriální infekce vedou ke zvýšené ubikvitní expresi genu CALC-I a následnému vylučování proCT buňkami všech parenchymatozních tkání a diferencovanými buňkami v organizmu, což vede k vysokým a detekovatelným koncentracím proCT v krvi pacientů s těžkou bakteriální infekcí/sepsí. ProCT je nejenom markerem, ale rovněž mediátorem sepse. V porovnání s ostatními biomarkery sepse je proCT diagnosticky nejpřesnějším ukazatelem. Uvedený přehled pojednává o současné diagnostické úloze proCT.

Klíčová slova: Prokalcitonin, kalcitonin, sepse, bakteriální infekce

SUMMARY

Skálová S.: **Procalcitonin and its role in current diagnosis**

Procalcitonin (ProCT) is a 116 amino acid protein with a sequence identical to that of the prohormone of calcitonin (32 amino acids). Under normal metabolic conditions, hormonally active calcitonin is produced and secreted in the C-cells of the thyroid gland after specific intracellular proteolytic procession of the prohormone proCT. Bacterial infections induce an ubiquitous increase of CALC-I gene expression and a constitutive release of proCT from all parenchymal tissues and differentiated cell types throughout the body, so that significant concentrations of proCT can be detected in the blood of patients with severe bacterial infection/sepsis. ProCT is not only a marker, but also a mediator of sepsis. Among the biomarkers for sepsis, proCT has the highest diagnostic accuracy. This review deals with the current diagnostic role of proCT.

Key words: Procalcitonin, calcitonin, sepsis, bacterial infection

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):100–105

Adresa: MUDr. Sylva Skálová, Dětská klinika FN Hradec Králové, 500 05 Hradec Králové; e-mail: skalova.s@seznam.cz

Došlo do redakce: 9. 7. 2007

Přijato k tisku: 14. 8. 2007

Úvod

V roce 1962 byl popsán hormon modulující hladinu kalcia v tělesných tekutinách, který byl nazván kalcitonin [1]. Kalcitonin je hypokalcemizující hormon tvořený v C-buňkách štítné žlázy, který tlumí aktivitu osteoklastů. V r. 1975 byly objeveny prekurzory kalcitoninu: preprokalcitonin a prokalcitonin (ProCT) [2]. Cirkulující hladiny proCT jsou u zdravých jedinců téměř nedetekovatelné a jeho fyziologická úloha zůstala řadu let nejasná. V r. 1993 byly zjištěny vysoké koncentrace proCT u pacientů s bakteriální infekcí a sepsí [3–6]. V následujících letech se potvrdila úloha proCT jako významného ukazatele bakteriální infekce a sepse [3–8].

Biosyntéza, struktura a metabolismus prokalcitoninu

Gen určující prekurzory kalcitoninu, CALC-I, je lokalizován na krátkém raménku 11. chromozómu a obsahuje 6 exonů. V jeho blízkosti se nacházejí 3 příbuzné geny (CALC-II, CALC-III a CALC-IV). CALC-II determinuje tvorbu kalcitonin gene-related peptidu II (CGRP-II), který se uplatňuje jako neurotransmitter. CALC-IV kóduje protein amylin, který je exprimován v beta-buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu. CALC-III je pseudogen, který nedeterminuje tvorbu žádného proteinu [6,7].

Gen CALC-I kóduje tvorbu preprokalcitoninu, proteinu o 141 aminokyselinách. Preprokalcitonin se váže svým N-terminálním koncem na endoplazmatické retikulum, kde je endopeptidázou odštěpena N-terminální signální sekvence o 25 aminokyselinách, čímž vzniká proCT. ProCT je protein sestávající ze 116 aminokyselin [26–141] s molekulární hmotností 13 kDa, který mezi 60. a 91. aminokyselinou svého řetězce obsahuje sekvenci kalcitoninu o 32 aminokyselinách. V Golgiho aparátu C-buněk štítné žlázy probíhá štěpení proCT na aminoprokalcitonin a C-terminální segment, obsahující kalcitonin a kalcitonin-karboxypeptid I (CCP-I), nazývaný též katakalcin (*obr. 1*). Segment kalcitonin:CCP-I je dále štěpen na nezralý kalcitonin a CCP-I (katakalcin). Nezralý kalcitonin obsahující 33 aminokyselin je pak enzymem peptidyl-glycin-amidující-monoxygenázou změněn na zralý kalcitonin, který je skladován v sekrečních granulích a je poté uvolňován exocytózou na apikálním povrchu C-buněk [4–7]. Za fyziologických podmínek se veškerý proCT, který vzniká v C-buňkách štítné žlázy, konvertuje na zralý kalcitonin a koncentrace proCT jsou téměř nedetekovatelné. V plazmě neexistují enzymy schopné rychle degradovat proCT, a jeho poločas tudíž dosahuje až 30 hodin v porovnání s 5ti minutovým poločasem kalcitoninu [6]. Za normálních okolností je suprimována extratyroidální transkripce genu CALC-I a exprese je

omezena na neuroendokrinní buňky štítné žlázy a plic [5]. Tvorba a sekrece kalcitoninu je regulována aktuální hodnotou kalcémie a může být také stimulována pentagastrinem, glukagonem, CGRP, gastrinem, cholecystokininem, sekretinem, ethanolom, glukokortikoidy. Uvedené působky však neovlivňují tvorbu a sekreci proCT v průběhu bakteriálního zánětu, kdy dochází ke stimulaci bakteriálními endotoxiny a zánětlivými cytokiny [4–8]. Mikrobiální infekce indukuje ubikvitní vzestup exprese genu *CALC-I* s následným uvolněním proCT z buněk parenchymatosních tkání [5]. Po podání endotoxinu dochází po 90 minutách k vzestupu koncentrace cytokinu tumor necrosis faktoru (TNF), po němž v 180. minutě stoupá interleukin-6 (IL-6), který je následován mezi 2. a 6. hodinou proCT [6,7]. V důsledku dlouhého poločasu kulminují hodnoty proCT 6–12hodin po podání endotoxinu a přetrvávají zvýšené po dobu 48 hodin. K obdobnému vzestupu cytokinů a proCT dochází při akutní bakteriální infekci. Aplikace cytokinů TNF, IL-1, IL-2 a IL-6 rovněž vede k výraznému zvýšení hladiny proCT [6]. Indukce tvorby proCT může být oslabena cytokiny vznikajícími při virové infekci (interferon γ) [5]. ProCT vznikající v průběhu septického stavu není dále štěpen na kalcitonin. Zdrojem nadprodukce proCT při bakteriálním zánětu/sepsi jsou nejspíše buňky neuroendokrinního původu v plicích a zažívacím traktu a buňky téměř všech parenchymatosních tkání (játra, plíce, ledviny, adipocyty, svaly), kde nedochází k štěpení proCT na aminoprokalcitonin, katakalcin (CCP-I) a kalcitonin [5,6]. U zdravých lidí jsou hodnoty proCT nižší než 0,5 $\mu\text{g/l}$, zatímco při těžkých septických stavech byly naměřeny hodnoty až 1 000 $\mu\text{g/l}$ [4–6].

Význam prokalcitoninu

ProCT se neváže na receptory určené kalcitoninu a dosud ani nebyl zjištěn specifický receptor vázající proCT. Neprokázala se zatím spojitost mezi proCT a kalciofosfátovým metabolismem [6]. ProCT bývá významně zvýšen u septických stavů, těžkých bakteriálních infekcí, při pankreatitidě, ledviném selhání, malárii [3–9]. Vysoké hodnoty proCT byly pozorovány u medulárního karcinomu štítné žlázy a malobuněčného plicního karcinomu, zřejmě v souvislosti s jeho paraneoplastickou produkcí. ProCT není zvýšen u zánětů nebakteriálního původu (autoimunitní stavy, virové infekce) [5]. ProCT atrahuje leukocyty a je schopen modulovat produkci NO v endotelálních buňkách [7]. ProCT je podstatně citlivějším ukazatelem septického stavu než C-reaktivní protein (CRP) či krevní obraz. K vzestupu koncentrace proCT dochází dříve než k nárůstu hodnot CRP [5]. Výhodou je, že proCT má podstatně delší poločas než prozánětlivé cytokiny (TNF- α , IL-1 β , IL-6), u kterých dochází v průběhu sepse pouze k jejich přechodnému zvýšení [5].

ProCT hraje významnou úlohu v prognóze pacientů se septickými stavy, vysoké hodnoty proCT představují významný rizikový faktor. V experimentu vedlo podání exogenního proCT křečkům s peritonitidou a se sepsi ke zvýšené úmrtnosti v porovnání se septickými zvířaty, kterým nebyl podán exogenní proCT [5,6]. Aplikace proCT antiséra významně zlepšila prognózu septických křečků a prasat [5,6]. ProCT je nejspíše důležitým mediátorem v průběhu septické reakce, který může negativně ovlivnit celkový vývoj onemocnění [5,6].

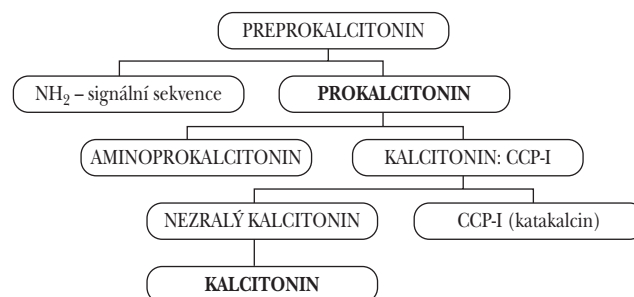
Uvažuje se rovněž o možné analgetické úloze proCT, kdy se vychází ze strukturální podobnosti kalcitoninu a proCT [6,12]. Je pravděpodobné, že proCT dokáže inhibovat prostaglandin-G,H-syntházu podobně jako nesteroidní antiflogistika [6,12].

Sepse

ProCT je bezesporu významným ukazatelem zánětlivé aktivity u septických stavů a bakteriálních zánětů. V průběhu posledních 5 let je patrná snaha jasně definovat úlohu stanovení proCT v diferenciálně diagnostických rozvahách. Velmi důležité je sledovat dynamiku hladin proCT. U pacientů s polytraumatem nebo po rozsáhlých chirurgických výkonech bývají v počátečních hodinách zvýšené hladiny proCT až 10 $\mu\text{g/l}$, které v průběhu 48 hodin klesají na hodnoty kolem 1 $\mu\text{g/l}$. Přetrvávající zvýšené hodnoty proCT signalizují přítomnost bakteriální infekce [5,9–11]. Naopak u některých pacientů se septickými stavy bývají počáteční hodnoty proCT nízké, ale v průběhu 24 hodin dochází k jejich prudkému vzestupu [5,7].

Multicentrická prospektivní studie prokázala zvýšené koncentrace proCT, CRP, endotoxinu a IL-6 u pacientů s bakteriální infekcí oproti nemocným se záněty nebakteriálního původu. U pacientů s bakteriálními záněty byla prokázána vyšší senzitivita proCT v porovnání s hemokulturou (70 % versus 42 %) [8]. Při časně diagnostice novorozenecké sepse je stanovení proCT důležité rovněž v kontextu s ostatními parametry (CRP, IL-6, IL-8) [13]. Rozsáhlá prospektivní studie 827 krevních vzorků získaných od 317 novorozenců prokázala, že proCT je ukazatelem novorozenecké sepse, ale současně je nutné jasně stanovit fyziologické horní referenční hodnoty proCT v závislosti na věku (0,55 $\mu\text{g/l}$ při narození, 4,7 $\mu\text{g/l}$ během prvních 12–24 hodin života a 1,7 $\mu\text{g/l}$ ve věku 36–48 hodin) [14]. Přechodný vzestup proCT u fyziologických novorozenců je interpretován jako reakce na poporodní adaptaci, kdy dochází k uvolnění IL-6 [14]. Další studie u 100 novorozenců potvrdila, že proCT může být užitečným markerem sepse, avšak nikoli jako univerzální a jediný ukazatel septického stavu [15]. ProCT, TNF- α , IL-6, IL-8 a CRP jsou u septických novorozenců signifikantně zvýšeny v porovnání se zdravou kontrolní populací, přičemž proCT a TNF- α mají vysokou senzitivitu

Obr. 1
Schematické znázornění prekurzorů kalcitoninu a vzniku prokalcitoninu (Upraveno dle 4,6,7)



(100 %), specificitu (96 %) a diagnostickou účinnost (98 %) u novorozenecké bakteriální sepse v porovnání s IL-6, IL-8 a CRP [16]. ProCT je oproti CRP časnějším a citlivějším ukazatelem sepse i odpovědi na antibiotickou léčbu [17,18]. V porovnání s vazebným proteinem lipopolysacharidů (lipopolysaccharide-binding protein – LBP) je proCT ovšem méně citlivým ukazatelem novorozenecké sepse [19]. Ohledně bakteriální infekce a proCT existují u kojenců, batolat a větších dětí nejednoznačné závěry. Pro časnou diagnózu závažné bakteriální infekce u 72 dětí s horečkou bez určeného ložiska infekce mělo stanovení proCT význam pouze v kombinaci s dalšími ukazateli (hemokulturou, krevním obrazem, CRP, rentgenovým snímkem plic, kultivačním vyšetřením moči) [20]. Oproti tomu u kojenců a batolat ve věku 3–36 měsíců byl proCT společně s krevním obrazem vhodným ukazatelem infekce u okultní bakteriémie se 100% senzitivitou a 62% specificitou [21]. U kriticky nemocných dětských pacientů umožňuje proCT na rozdíl od CRP odlišit systémovou zánětlivou odpověď v pooperačním průběhu po kardiokirurgickém výkonu od bakteriální sepse [22].

U dospělých pacientů se proCT považuje za vhodný ukazatel sepse a její prognostický faktor, ale vždy v kontextu s dalšími vyšetřeními (CRP, krevní obraz, sequential organ failure assessment – SOFA skóre) [23]. U dospělých pacientů s peritonitidou a syndromem septické multiorgánové dysfunkce se proCT se ukázal v porovnání s CRP jako citlivější marker a vhodnější prediktor (senzitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota 65 %, 92 %, 83 % a 81 % u proCT oproti 67 %, 58 %, 49 % a 74 % u CRP, $p < 0,001$) [24]. Hladiny proCT a IL-10 byly signifikantně vyšší u pacientů s těžkou sepsí včetně septického šoku v porovnání s ostatními septickými pacienty, zatímco hodnoty CRP a TNF- α neumožnily obdobné rozlišení. Zvýšení TNF- α a IL-10 ovšem predikovalo fatální průběh sepse [25]. U febrilních neutropenických pacientů s hemoblastózami byly hladiny proCT a IL-6 rovněž vyhodnoceny jako citlivější ukazatele bakterémie v porovnání s CRP [26]. U geriatrických pacientů s infekčním onemocněním byla zjištěna vysoká senzitivita (94 %) proCT, ale nízká specificita (24 %). Vyšetření proCT tudíž umožňuje identifikovat těžce nemocné geriatrické pacienty, ale není schopno odlišit pacienty s infekčním onemocněním od neinfekčních [27]. Pro-

CT je rovněž zvýšen u pacientů s obstruktivním a vaskulárním ileosním stavem, nikoliv však v případě paralytického ileu [28].

Meta-analytické zhodnocení prokázalo u bakteriálních infekcí zvýšenou senzitivitu a specificitu proCT (88 % a 81 %) oproti hodnotám CRP (75 % a 67 %) [5,8,29]. ProCT byl rovněž citlivější při odlišení bakteriálních infekcí od virových (senzitivita a specificita proCT 92% a 73 % oproti 86 % a 70 % u CRP) [29]. Podstatně skeptičtěji vyzněly výsledky nejnovější meta-analýzy zahrnující 18 studií, kdy byla senzitivita a specificita proCT při odlišení sepse od jiných zánětlivých procesů pouhých 71 %, což snižuje význam proCT jako jasného ukazatele sepse [30].

Respirační infekce

Respirační infekce představují více než 10 % celosvětové morbidity a mortality. Více než 75 % předepsaných antibiotik je použito k léčbě respiračních infekcí, které jsou ovšem převážně virového původu a excesivní používání antibiotik tím vede k nárůstu rezistentních bakteriálních kmenů [31]. Rozlišení bakteriální a virové infekce je proto u respiračních infekcí velmi důležité. Jedním z ukazatelů bakteriální infekce je proCT [32]. ProCT se považuje za významný pomocný ukazatel citlivější než CRP a krevní obraz při diagnostice komunitní pneumonie [33]. Podávání antibiotik pacientům s infekcí respiračního traktu [34] a zvláště pak s komunitní pneumonií [35] na základě hodnot proCT a jeho dynamiky se ukázalo jako výhodnější nežli aplikace na základě platných doporučených postupů. Ve skupině opírající se o hodnoty proCT ($n = 151$) bylo možné antibiotika podávat po významně kratší dobu a méně pacientům, to vše s dosažením stejného účinku jako při podávání antibiotik podle doporučených postupů [34,35]. Stejně výsledky prokázala analogická studie u pacientů s akutní exacerbací chronické obstrukční plicní nemoci [36]. S ohledem na racionální antibiotickou léčbu byl na základě již výše zmiňovaných studií [34,35] vypracován návod pro podávání antibiotik u respiračních infekcí v závislosti na hladinách proCT (*tabulka 1*). ProCT je důležitým prognostickým faktorem u pacientů s komunitní pneumonií vyžadujících intenzivní péči a u pacientů s pneumonií při arteficiální plicní ventilaci. Pokles proCT u těchto pacientů predikuje příznivý vývoj onemocnění [37–40]. U dětí s komunitní pneumonií byly zjištěny zvýšené hodnoty proCT [41,42] bez vztahu k virové či bakteriální etiologii [41]. U pacientů s komunitní pneumonií, nozokomiální pneumonií a akutní exacerbací chronické bronchitidy byly zjištěny signifikantně vyšší hodnoty proCT oproti zdravé kontrolní skupině, nicméně pod 0,5 $\mu\text{g/l}$, u pacientů s tuberkulózou hodnoty proCT zvýšeny nebyly [43]. V další studii byly nejvyšší hodnoty proCT u pacientů s bakteriální pneumonií (19,48 $\mu\text{g/l}$), zvýšené hodnoty proCT u tuberkulózy (4,16 $\mu\text{g/l}$) a relativně nejnižší hodnoty proCT u pneumocystové pneumonie 1,14 $\mu\text{g/l}$ [44]. Obdobné výsledky prokázala studie u HIV-pozitivních pacientů, kdy proCT a CRP byly vyšší u nemocných s komunitní pneumonií ve srovnání s tuberkulózními pacienty [45]. ProCT je u respiračních infekcí významným ukazatelem závažnosti onemocnění, není však univerzálním ukazatelem, který by nahrazoval komplexní zhodnocení klinického stavu pacienta.

Tabulka 1
Indikace k antibiotické terapii u respiračních infekcí.
Upraveno podle (5)

Diagnóza	ProCT ($\mu\text{g/l}$)	Podání antibiotik
Septický šok	10–100	ANO!
Těžká seps	2,–10	ANO!
Seps	1,0–2,0	ANO!
Pneumonie	0,25–1,0	Ano
Bronchitis	0,1–0,25	Ne
Zdraví jedinci	0,01–0,1	NE!

Meningitida

Pacienti s bakteriální meningitidou vykazují zvýšené hodnoty proCT [5,46–48], které mají v případě meningokokové infekce vysokou senzitivitu (93 %) a specifitu (85 %) [47]. Na základě hodnot proCT lze odlišit bakteriální meningitidu od meningitidy virového původu se senzitivitou a specifitou až 100 % [46]. Hodnoty proCT souvisejí u dětí s meningokokovou sepsí se závažností klinického stavu [48,49] a jsou též důležitým prognostickým ukazatelem týkajícím se délky hospitalizace a nutnosti arteficiální plicní ventilace [49].

Infekce močových cest, pyelonefritida

ProCT byl rovněž využit při diagnostice pyelonefritidy, kdy byly zaznamenány signifikantně vyšší hodnoty tohoto markeru [50–57]. Zvýšené hodnoty proCT měly u dětí s pyelonefritidou senzitivitu 94,1 % a specifitu 89,7 %, senzitivita CRP byla 100%, ale specifita pouhých 18,5 % [50]. Zvýšené hladiny proCT korelovaly u dětí s klinickým průběhem infekce a se scintigraficky verifikovaným výskytem postpyelonefritických renálních jizev [51–55]. ProCT byl signifikantně zvýšen u dětí s vesikoureterálním refluxem (VUR) v přímé závislosti na stupni refluxu [56,57]. V této souvislosti bylo uvažováno o využití proCT jako prediktivního faktoru při zvažování indikace mikční cystouretrografie u pacientů s pyelonefritidou [56, 57]. ProCT je v dětském věku významným ukazatelem závažnosti pyelonefritidy a důležitým prediktivním faktorem výskytu VUR a renálních jizev.

Infekční endokarditida

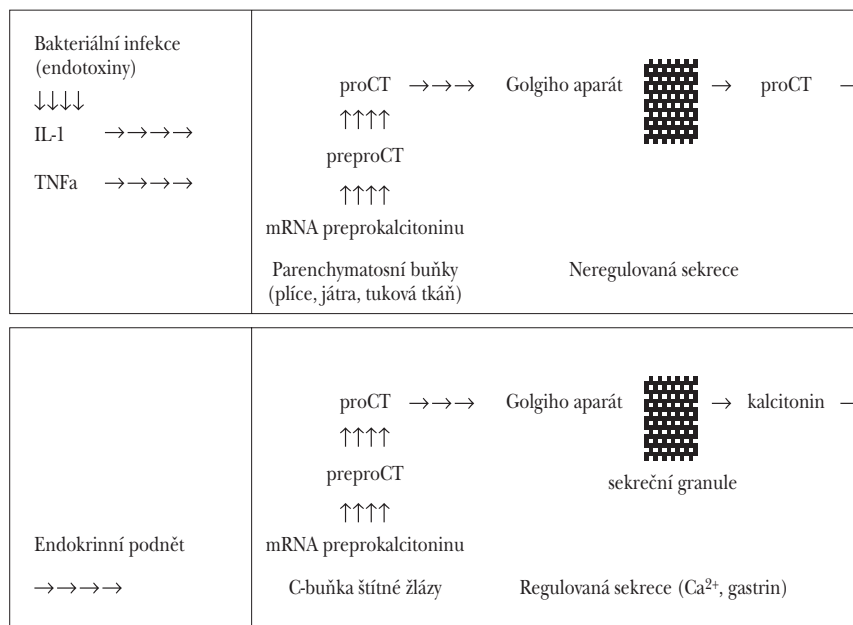
U pacientů s prokázanou infekční endokarditidou (IE) byly detekovány signifikantně vyšší hladiny proCT se senzitivitou a specifitou 81 % a 85 %, negativní prediktivní hodnotou 92 % a pozitivní prediktivní hodnotou 72 %. Mnohočetná regresní analýza prokázala, že proCT byl jediným nezávislým prediktorem IE v době přijetí pacientů [58,59].

Pankreatitida

Pacienti s infekční pankreatitidou mají vyšší hladinu proCT, na rozdíl od nemocných s edematozním či toxickým zánětem slinivky břišní [5]. Názory na diagnostickou a prognostickou úlohu proCT pacientů s pankreatitidou jsou však nejednotné. Meta-analytické zhodnocení zpochybnilo vhodnost proCT jako ukazatele závažnosti pankreatitidy [60]. Recentní studie u 104 pacientů se závažnou akutní pankreatitidou však prokázala zvýšené hodnoty proCT u pacientů s pankreatickou nekrózou a syndromem septické multiorgá-

Obr.2

Schematické vyobrazení exprese CALC-I v buňkách parenchymu a C-buňkách štítné žlázy. V C-buňkách je tvořen proCT, který je poté štěpen na zralý kalcitonin. U septických stavů indukují prozánětlivé cytokiny a bakteriální toxiny tvorbu mRNA preprokalcitoninu. Na rozdíl od C-buněk štítné žlázy, parenchymatosní buňky neobsahují sekreční granule a nerozštěpený proCT je uvolňován neregulovaně. Upraveno podle (5).



nové dysfunkce, u kterých byl nutný chirurgický zákrok. Hodnoty proCT měly senzitivitu a specifitu 93 % a 88 % oproti 40 % a 100 % u CRP. ProCT byl též prediktorem časných komplikací (senzitivita a specifita 79 % a 93 % oproti 36 % a 97 % u CRP [61].

Možnosti vyšetření proCT

Ideální metoda by měla být schopna detekovat též velmi nízké koncentrace proCT u zdravých jedinců. Takovéto metody se zatím používají pouze k výzkumným účelům. Hladina proCT může být měřena technologií TRACE (Kryptor PCT, Brahms, Henningsdorf, Německo) za využití ovčích polyklonálních anti-kalcitoninových protilátek a monoklonálních anti-katakalcinových protilátek. Tato metoda je schopna detekovat hladiny proCT 0,06 µg/l. K vyšetření je třeba 20–50 µl séra [5,7]. ProCT lze rovněž vyšetřit luminometrickou metodou (LUMItest PCT, Brahms, Německo), která měří proCT a rovněž kalcitonin:CCP-I. Uvedená metoda je vhodná k detekci významně zvýšených hladin proCT u závažných septických stavů, kdy je schopna detekovat hladiny od cca 0,5 µg/l. Kolorimetrická metoda (PCT-Q, Brahms, Německo) je rychlou metodou, která umožňuje zjistit hodnoty cirkulujícího proCT do 30 minut, je však pouze semikvantitativní a nelze s její pomocí detekovat mírně zvýšené hladiny proCT [5].

Závěr

ProCT je citlivým laboratorním markerem bakteriální infekce a sepsy a možným ukazatelem predikce dalšího vývoje klinického stavu a jeho komplikací. Stanovení proCT

představuje důležitý příspěvek v diferenciální diagnostice u pacientů s febrilním stavem a/nebo vysokou zánětlivou aktivitou, není však univerzálním ukazatelem sepse či závažné bakteriální infekce [62]. Stanovení proCT v žádném případě nenahrazuje komplexní vyšetření a logický úsudek ošetřujícího lékaře.

Literatura

- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA et al. Evidence for calcitonin-a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962;71:638–49.
- Moya F, Nieto A, Candela JL. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem* 1975;55:407–13.
- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentration in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515–18.
- Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly* 2001;131:595–602.
- Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135:451–60.
- Maruna P, Nedělníková K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49:Suppl 1:S57–61.
- <http://procalcitonin.com>
- Aikawa N, Fujishima S, Endo S, Sekine I, Kogawa K, Yamamoto Y, Kushimoto S, Yukioka H, Kato N, Totsuka K, Kikuchi K, Ikeda T, Ikeda K, Harada K, Satomura S. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11:152–9.
- Svoboda P, Kantorova I, Scheer P, Radvanova J, Radvan M. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery? *Hepatogastroenterology* 2007;54:359–63
- Mokart D, Merlin M, Sannini A, Brun JP, Delperio JR, Houvenaeghel G, Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:767–73.
- Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, Holzmann B, Weighardt H, Siewert JR. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007;194:35–9.
- Maruna P, Gurlich R. Zánětlivý procalcitonin – prohormon s potenciální analgetickou aktivitou. *Bolest* 2003;6: <http://www.tigis.cz/bolest/bol203>
- Zuppa AA, Calabrese V, D'Andrea V, Fracchiolla A, Scorrano A, Orchi C, Romagnoli C. Evaluation of C reactive protein and others immunologic markers in the diagnosis of neonatal sepsis. *Minerva Pediatr*. 2007;59:267–74.
- Lopez Sastre JB, Solis DP, Seradilla VR, Colomer BF, Cotallo GDC. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatrics* 2007;7:1–9 <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/7/9>
- Lopez Sastre JB, Perez Solis D, Roques Serradilla V, Fernandez Colomer B, Coto Cotallo GD, Krauel Vidal X, Narbona Lopez E, Garcia del Rio M, Sanchez Luna M, Belaustegui Cueto A, Moro Serrano M, Urbon Artero A, Alvaro Iglesias E, Coterio Lavin A, Martinez Vilalta E, Jimenez Cobos B; Grupo de Hospitales Castrillo. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin. *BMC Pediatr* 2006;18:6:16.
- Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:7–20.
- Koksal N, Harmanci R, Cetinkaya M, Hacimustafaoglu M. Role of procalcitonin nad CRP in diagnosis and follow-up of neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 2007;49:21–9.
- Rey C, Los Arcos M, Concha A, Medina A, Prieto S, Martinez P, Prieto B. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of systemic inflammatory response syndrome severity in critically ill children. *Intensive Care Med* 2007;33:477–84.
- Pavcnik-Arnol M, Hojker S, Derganc M. Lipopolysaccharide-binding protein, lipopolysaccharide, and soluble CD14 in sepsis of critically ill neonates and children. *Intensive Care Med* 2007;33:1025–32.
- Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94:155–8.
- Guen CG, Delmas C, Launay E, Caillon J, Loubersac V, Picherot G, Roze JC. Contribution of procalcitonin to occult bacteraemia detection in children. *Scand J Infect Dis* 2007;39:157–9.
- Arkader R, Troster EJ, Lopes MR, Junior RR, Carcillo JA, Leone C, Okay TS. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Arch Dis Child*. 2006;91:117–20.
- Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anestesiol* 2006;72:69–80.
- Rau BM, Frigerio I, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakainen PA, Beger HG, Schilling MK. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study. *Arch Surg* 2007;142:134–42.
- Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgoz S, Tore O, Goral G, Oral B, Budak F, Helvacı S. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:481–91.
- von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, Lehmann L, Breig P, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Marklein G, Schroeder S, Stuber F. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:539–44.
- Stucker F, Herrmann F, Graf JD, Michel JP, Krause KH, Gavazzi G. Procalcitonin and infection in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1392–5
- Maruna P, Frasko R, Gurlich R. Plasma procalcitonin in patients with ileus. Relations to other inflammatory parameters. *Physiol Res* 2007 May 30; [Epub ahead of print]
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
- Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Review. Lancet Infect Dis* 2007;7:210–7.
- Macfarlane JT, Colville A, Guion A, Macfarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511–4.
- Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and Pneumonia: Is it a Useful Marker? *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:233–40.
- Muller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, Nussbaumer C, Tamm M, Christ-Crain M. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2007;7:10–20.
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.
- Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Muller C, Miedinger D, Huber PR, Zimmerli W, Harbarth S, Tamm M, Muller B. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:84–93.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9–19
- Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, Hertz FT, Filippin TB, Fachel JM, Teixeira PJ. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125.
- Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, Devos P, Georges H, Guery B. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469–72.
- Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, d'Escrivain T, Guery B. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection*. 2005;33:257–63.
- Luyt CE, Guerin V, Combes A, Trouillet JL, Ayed SB, Bernard M, Gibert C, Chastre J. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:48–53.
- Don M, Valent F, Korppi M, Falletti E, De Candia A, Fasoli L, Tenore A, Canciani M. Efficacy of serum procalcitonin in evaluating severity of community-acquired pneumonia in childhood. *Scand J Infect Dis*. 2007;39:129–37
- Garcia-Zarza Martinez E, Ramos Amador JT, Rubio Gribble B, Corrales del Rio E, Zeballos Sarrato G, Herrera Montes J. Utility of serum procalcitonin as a diagnostic guide in children with community-acquired pneumonia. *An Pediatr* 2004;60:279–81.
- Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J* 2003;21:939–43
- Nyamande K, Laloo UG. Serum procalcitonin distinguishes CAP due to bacteria, Mycobacterium tuberculosis and PJP. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:510–5.
- Schleicher GK, Herbert V, Brink A, Martin S, Maraj R, Galpin JS, Feldman C. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia. *Eur Respir J* 2005;25:688–92.
- Mary R, Veinberg F, Couderc R. Les meningites aigues, proteines inflammatoires et procalcitonine. *Ann Biol Clin* 2003;61:127–37.
- Mills GD, Lala HM, Oehley MR, Craig AB, Barratt K, Hood D, Thornley CN, Nesdale A, Manikkam NE, Reeve P. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:501–9
- Van der Kaay DC, De Kleijn ED, De Rijke YB, Hop WC, De Groot R, Hazelzet JA. Procalcitonin as a prognostic marker in meningococcal disease. *Intensive Care Med* 2002;28:1606–12.
- Carroll ED, Newland P, Thomson AP, Hart CA. Prognostic value of procalcitonin in children with meningococcal sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:224–5
- Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol* 2002;17:409–12.
- Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, Greder C, Benador D, Assicot M, Bohuon C, Girardin E. Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis.

- Pediatrics 1998;102:1422–5.
52. Gendrel D. Urinary tract infection and biological markers: C-reactive protein, interleukins and procalcitonin. Arch Pediatr. 1998;5 Suppl 3:269S–73S.
53. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. Curr Opin Infect Dis. 2007;20:83–7.
54. Pecile P, Miorin E, Romanello C, Falletti E, Valent F, Giacomuzzi F, Tenore A. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. Pediatrics 2004;114:249–54.
55. Prat C, Dominguez J, Rodrigo C, Gimenez M, Azuara M, Jimenez O, Gali N, Auzina V. Elevated serum procalcitonin values correlate with renal scarring in children with urinary tract infection. Pediatr Infect Dis J 2003;22:438–42.
56. Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, Tuerlinckx D, Gajdos V, Moulin F, Contardo M, Gervaix A, Halevy R, Duhl B, Prat C, Borghet TV, Foix-l'Helias L, Dubos F, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. J Pediatr 2007;150:89–95.
57. Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Breart G, Chalumeau M. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. Pediatrics 2005;115:706–9.
58. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. Circulation. 2004;109:9035.
59. Mueller C, Christ-Crain M, Muller B. What cardiologists do need to know about procalcitonin. Clin Lab 2005;51:1–4.
60. Shafiq N, Malhotra S, Bhasin DK, Rana S, Siddhu S, Pandhi P. Estimating the diagnostic accuracy of procalcitonin as a marker of the severity of acute pancreatitis: A meta-analytic approach. J Pancreas 2005;6:231–7.
61. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Buchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. Ann Surg 2007;245:745–54.
62. Hladik M, Olosova A, Neiser J, Zaoral T. Procalcitonin—a marker and mediator of inflammation. Acta Chir Plast 2005;47:51–4.

Kalcitonin a regulace osteoklastické kostní resorpce

ZIKÁN V.

III. interní klinika I. LF UK a VFN Praha

SOUHRN

Zikán V.: **Kalcitonin a regulace osteoklastické kostní resorpce**

Gen pro kalcitonin (CT) kóduje dva polypeptidy, CT a α peptid odvozený od CT genu (α CGRP). CT je peptidový hormon o 32 aminokyselinách, který produkují C buňky štítné žlázy. CT přímo potlačuje aktivitu osteoklastů prostřednictvím vysokoafinitního CT receptoru. Vyšší koncentrace CT se zjišťují fyziologicky během růstu, těhotenství a laktace. S využitím experimentálních myší s delecí genu pro CT/ α CGRP bylo potvrzeno, že CT skutečně chrání skelet matky během laktace. Osoby nebo experimentální zvířata s deficitem CT jsou citlivější vůči expozici PTH nebo 1,25 dihydroxyvitamínu D₃. U myší s knock out genem pro CT/ α CGRP bylo pozorováno zvýšení kostní resorpce s věkem. U lidí zatím nebylo potvrzeno, že by se snížená sekrece CT s věkem podílela na zvýšení kostní resorpce. U myší s chybějícím genem pro CT/ α CGRP byl pozorován také nárůst kostní hmoty, pravděpodobně v důsledku centrální stimulace kostní novotvorby neuropeptidem α CGRP. Význam ale může mít i změna citlivosti osteoklastů vůči inhibičnímu vlivu Ca²⁺. In vitro bylo prokázáno, že CT snižuje senzitivitu osteoklastů vůči extracelulárním Ca²⁺. Při deficitu CT by naopak zvýšená citlivost osteoklastů k inhibičnímu vlivu Ca²⁺ mohla zajistit ochranu před úbytkem kostní hmoty.

Klíčová slova: kalcitonin, α peptid odvozený od kalcitoninového genu, osteoklasty, osteoresorpce

SUMMARY

Zikán V.: **Calcitonin and regulation of osteoclastic bone resorption**

The calcitonin (CT) gene encodes two polypeptides, CT and α -CT gene-related peptide (α CGRP). CT, a 32-amino-acid-long peptide produced by thyroid C cells, directly inhibits osteoclast function through a high-affinity CT receptor. It is well known that CT levels rise during periods of calcium stress, such as pregnancy, growth, and lactation. The CT/ α CGRP-null mouse confirmed that CT protects the maternal skeleton during lactation, at least in mice. Subjects with CT deficiency as well as CT/ α CGRP-null animals were more responsive to PTH- or vitamin D-induced stimulation. Moreover, the deficiency of CT in the CT/ α CGRP-null mouse does result in increased bone resorption with age. However, there is conflicting evidence whether reduced CT secretion with age may contribute to higher bone resorption in humans. In addition, the CT/ α CGRP-null mouse showed high bone mass, likely resulting from the central effect of α CGRP. An alternative possibility is that a subtle change in osteoclast function might contribute to preserved bone mass. Extracellular Ca²⁺ is a physiologically relevant, direct inhibitor of osteoclastic bone resorption. In vitro studies have shown that CT inhibits Ca²⁺ sensing. On the other hand, CT loss may enhance Ca²⁺ sensitivity and therefore preserve bone mass.

Key words: calcitonin, α -calcitonin gene-related peptide, osteoclasts, bone resorption

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):107–111

Adresa: MUDr. Vít Zikán, PhD., III. interní klinika I. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2, tel.: 224962913, fax: 224922370, e-mail: vitzikan@hotmail.com

Došlo do redakce: 29. 6. 2007

Přijato k tisku: 14. 8. 2007

Úvod

Kalcitonin (CT) je peptidový hormon o 32 aminokyselinách, který u člověka produkují převážně parafolikulární C buňky štítné žlázy. Genový komplex pro CT se skládá z genů α a β a je u lidí lokalizován na 11. chromozómu. Po transkripci genu α se v C buňkách štítné žlázy tvoří kombinací exonů 1–4 mRNA pro kalcitonin. V buňkách periferního a centrálního nervového systému se kombinují exony 1–3, 5, 6 a tvoří se mRNA kódující peptid odvozený od CT genu α (CGRP α). Přestože od objevu CT uplynulo již více než 45 let [1], přesná fyziologická úloha tohoto hormonu u člověka nebyla dosud objasněna. Syndrom nedostatku nebo nadbytku CT není znám. Dlouhodobý nedostatek CT u osob po totální thyreoidektomii nebo nadbytek CT u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy má malý nebo žádný účinek na homeostázu vápníku a kostní metabolismus. Fyziologickou úlohu CT však podporují některé charakteristiky kalcitoninového systému [2]: 1) struktura

známých druhově specifických CT je vysoce konzervovaná a má některé společné charakteristiky, mj. CT má vždy 32 aminokyselin, 1–7 disulfidický můstek na N-terminálním úseku a amid prolinu na C-terminálním úseku; 2) cirkulující koncentrace CT v krvi jsou srovnatelné s koncentracemi jiných hormonů se známým fyziologickým účinkem; 3) byl identifikován kalcium senzitivní receptor na povrchu C buňk štítné žlázy, který reguluje sekreci CT v závislosti na změnách kalcémie; 4) byl rozpoznán receptor pro CT na osteoklastech, který je zodpovědný za anti-resorpční účinek hormonu. In vitro již nízké fyziologické koncentrace CT způsobují down – regulaci tohoto receptoru a také modulují odpověď osteoklastů na extracelulární Ca²⁺ [3, 4].

Regulace aktivity osteoklastů

Kalcitonin

Aktivita zralých osteoklastů je pod přímým vlivem jak samotných Ca²⁺, které se uvolňují do prostoru resorpční

kavity v průběhu osteoresorpce [5], tak řady dalších lokálních faktorů produkovaných osteoklasty nebo osteoblasty, např. IL-6 a RANKL [6,7]. Z peptidových hormonů působí přímo na povrchové receptory osteoklastů CT a pravděpodobně také TSH [8]. I když PTH může působit také přímo na osteoklasty prostřednictvím nízkoafinitivního receptoru [9], předpokládá se, že *in vivo* je vliv PTH na osteoklasty zprostředkován převážně buňkami osteoblastické řady [7]. Následující přehled je zaměřen především na regulační význam CT a extracelulárních Ca^{2+} .

CT se váže s vysokou afinitou na specifické s G proteiny sprážené receptory na povrchu osteoklastů (CTR) [7]. Jejich strukturální charakteristikou je 7 alfa helixů pronikajících povrchovou membránou a dlouhá extracelulární doména [10]. CTR patří do stejné receptorové rodiny jako PTH, PTHrP, adrenomedulin a sekretin. Gen pro CTR se nalézá na 7. chromozómu. Bylo již popsáno alespoň 7 izoform mRNA lidského CTR [11]. Odhaduje se, že zralý osteoklast má na svém povrchu přibližně 1 000 000 těchto receptorů [12], a osteoklasty tak mohou velmi citlivě reagovat i na malé fyziologické změny koncentrace CT [13,4]. O regulaci CTR

zatím není mnoho známo. Bylo zjištěno, že expresi genu pro CTR zvyšují glukokortikoidy [14], expresi naopak snižuje CT [14] a exprese CTR klesá také při acidóze [15]. V regulaci CTR se uplatňuje také M-CSF (macrophage-colony stimulating factor) a NFκB (nuclear factor κB) [16]. S CT příbuzné peptidy CGRPα, amylin a adrenomedulin se také váží na CTR, ale s nízkou afinitou, a působí tak až ve vyšších koncentracích [17].

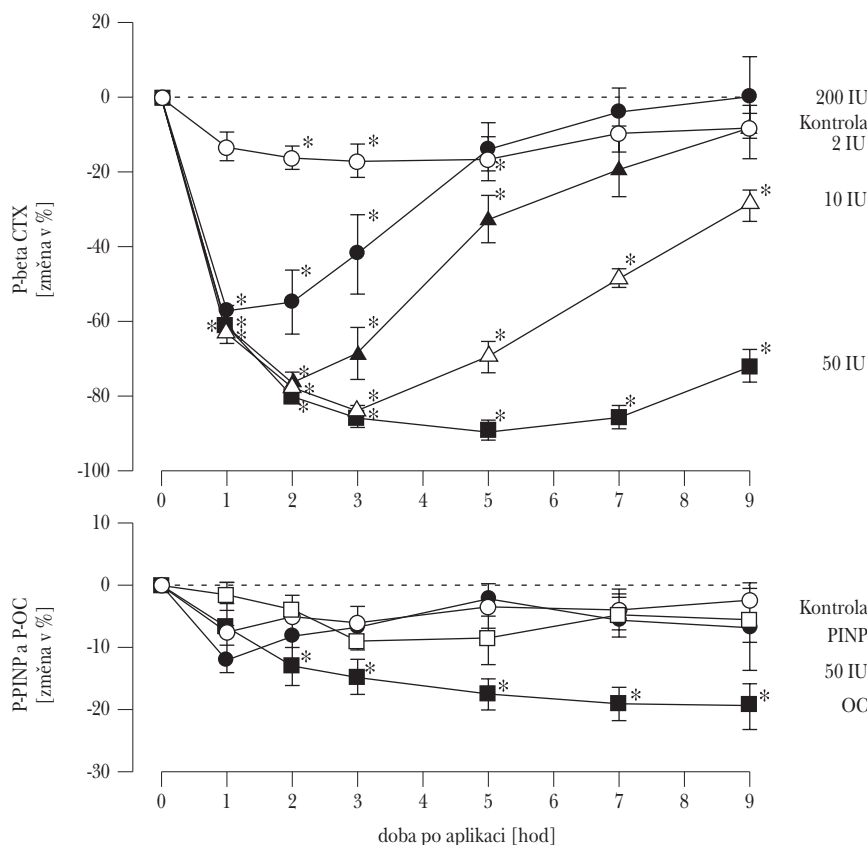
Je známo, že dlouhodobější podávání CT může navodit též ztrátu odpovědi osteoklastů na hormon, tzv. únikový fenomén [18–20]. Příčinou tohoto escape fenoménu může být down-regulace CTR na osteoklastech [18]. Bylo prokázáno, že i fyziologické koncentrace CT způsobují down-regulaci CTR [3]. Při dlouhodobé expozici CT se může uplatňovat snížená exprese genu pro CTR nebo vznik generace nových osteoklastů rezistentních na CT. U lidí by se rezistence na lososí CT mohla vyvinout také v souvislosti s tvorbou protilátek proti lososímu CT, i když jejich význam ve snížení účinnosti lososího CT zatím nebyl potvrzen [21].

CT inhibuje bazální i stimulovanou kostní resorpci [22]. Chambers a spol. zjistili *in vitro*, že již nízké (pikomolární) koncentrace CT rychle mění motilitu a uspořádání cytoskeletu osteoklastů [13]. Rozlišují se dvě fáze účinku CT: 1) rychlá ztráta motility osteoklastu, tzv. Q-fáze (quiescence) s poločasem ~ 15 min (účinek je zprostředkován přes Gs a cAMP), 2) pomalejší R-fáze (retraction) s poločasem ~ 27 min (účinek je zprostředkován přes Gq a aktivaci dějů závislých na Ca^{2+}) [23]. CT potlačuje také sekreční aktivitu osteoklastů a snižuje syntézu a sekreci tartarát rezistentní kyselé fosfatázy [24] a produkci H^+ [25]. Různé druhově specifické CT se ve svém antiresorpčním účinku liší. Lidský (a obecně savčí) CT je méně účinný v inhibici kostní resorpce než lososí CT.

In vivo je dobře dokumentován hypokalcemický a hypofosfatemický účinek suprafyziologických dávek CT [26,27]. I když hypokalcemický účinek CT koreluje s inhibicí kostní resorpce *in vivo* u experimentálních zvířat [28], jsou diskutovány i další mechanismy, kterými CT snižuje kalcémii a fosfatémii [2,26]. Přímé účinky CT na osteoklasty je možné nyní *in vivo* studovat také pomocí citlivých markerů kostní resorpce, např. měřením fragmentu C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (β CTX) v séru nebo plazmě. Sami jsme u lidí dokumentovali akutní antiresorpční účinek jak exogenního lososího CT, tak endogenního lidského CT. Akutní pokles koncentrace markeru kostní resorpce β CTX jsme

Graf 1

Průměrné změny koncentrací (a standardní chyba průměru) C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v plazmě (P-beta CTX, v % proti bazálnímu hodnotám) u 6 mladých žen po subkutánní aplikaci 2 IU (▲), 10 IU (△) nebo 50 IU (■) lososího kalcitoninu (sCT), nebo po aplikaci 200 IU sCT nosním sprejem (●) a průměrné změny koncentrací N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I v séru (S-PINP, v % proti bazálnímu hodnotám) (■) a osteokalcinu (OC) (□) po subkutánní aplikaci 50 IU sCT. Kontrolní perioda nalačno (P-beta CTX (○), S-PINP (○) a P-OC (□)). * $p < 0,05$; signifikantní rozdíl proti bazální hodnotě; RM ANOVA s korekcí pro mnohonásobné porovnávání; Tukey's test. Podle [29].



zjistili po jednorázové subkutánní aplikaci již pouhých 2 IU lososího CT (*graf 1*) [29]. Podáním vyšší dávky lososího CT se prodlužuje trvání účinku peptidu na kostní resorpci, a po aplikaci 50 IU lososího CT bylo možné maximální antiresorpční účinek prokázat ještě po 9 hodinách (*graf 1*). Tato akutní inhibice kostní resorpce není doprovázena potlačením syntézy kolagenu (propeptidu prokolagenu typu I) na rozdíl od osteokalcinu, kde jsme zaznamenali mírné, ale významné snížení koncentrace po aplikaci CT (*graf 1*). I když pokles koncentrací osteokalcinu je pravděpodobně způsoben inhibicí kostní resorpce a sníženým uvolněním osteokalcinu z kostní matrix, nelze vyloučit také jiný mechanismus působení CT, který potlačuje aktivitu osteoblastů.

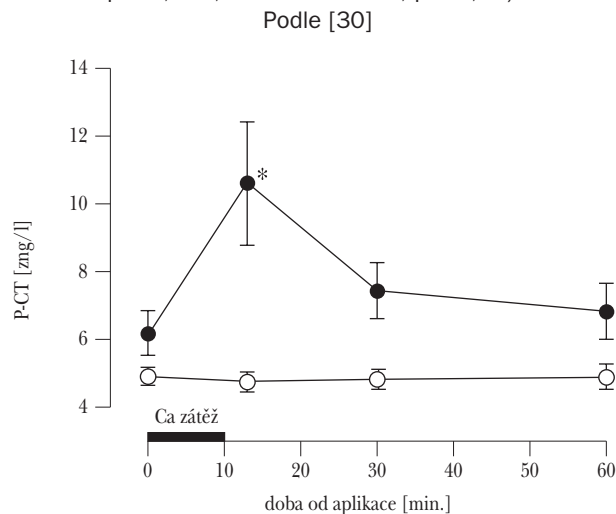
Také zvýšení koncentrace endogenního CT u zdravých mladých osob navozené krátkou, 30minutovou infuzí vápníku (v dávce 1,7 mg Ca/kg tělesné hmotnosti) významně korelovalo s poklesem koncentrace markeru osteoresorpce β CTX v séru, na rozdíl od pacientů po totální thyreoidektomii, u kterých nebylo zaznamenáno zvýšení koncentrace CT v plazmě a odpověď markeru osteoresorpce β CTX po kalciové infúzi byla významně opožděná (*graf 2 a, b*) [30]. Přímé působení CT na povrchové receptory osteoklastů vysvětluje rychlý počáteční pokles markeru osteoresorpce β CTX, který byl signifikantní již za 30 minut po podání kalciové infúze, na rozdíl od thyreoidektomovaných osob, kde byl zaznamenán signifikantní pokles β CTX až v 90. minutě. Za pozdější pokles osteoresorpce je pravděpodobně zodpovědný pokles koncentrace PTH, který na rozdíl od CT ovlivňuje aktivitu osteoklastů nepřímo působením na buňky osteoblastické řady. Tyto výsledky podporují hypotézu, že endogenní CT se uplatňuje v regulaci osteoresorpce také u lidí.

Bylo zjištěno, že nedostatek CT se může projevit za stavů se zvýšenou expozicí hyperkalcemizujícím podnětům, jako je působení PTH nebo vitamínu D. U zdravých zvířat byla dokumentována menší hyperkalcémie ve srovnání s thyreoidektomovanými po kalciové injekci nebo po aplikaci PTH [31,32]. Blahoš a spol. [33] zjistili po 15minutové infúzi 10 % kalciumglukonátu (0,8 ml/kg tělesné hmotnosti) statisticky významné zpomalení poklesu kalcémie po ukončení infúze kalcia u pacientů po totální thyreoidektomii. Bylo prokázáno, že funkční rezerva C buněk je omezena u starších osob [34] a může se také vyčerpat při trvalé tendenci k hyperkalcémii při zvýšené kostní resorpci u žen s osteoporózou nebo u pacientů s thyreotoxikózou [35]. U pacientů po totální thyreoidektomii také snadněji vzniká hyperkalcémie při léčbě vitamínem D [33].

Význam endogenního CT v regulaci kostní remodelace a kalciové homeostázy potvrzují studie s transgenními zvířaty, u kterých byl odstraněn gen pro CT/ α CGRP. Hoffová a spol. zjistili po podání PTH transgenním myším s delecí celého CT/ α CGRP genu větší vzestup kalcémie a zároveň i vyšší koncentrace markeru osteoresorpce deoxypyridinolinu v moči než u zdravých myší [36]. Vzestup kalcémie bylo možné zablokovat aplikací CT těsně před podáním PTH. Bazální stupeň kostní resorpce ani počet osteoklastů se u 3měsíčních myší s delecí CT/CGRP α nelišil od zdravých zvířat. S věkem se ale kostní remodelace u těchto myší s delecí CT genu zvyšovala a po 12–18 měsících byl již prokazatelný přibližně 4x vyšší počet aktivních osteoklastů

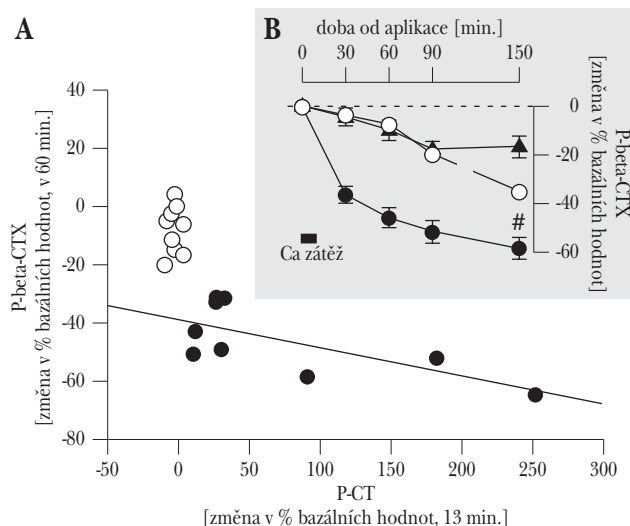
Graf 2a

Průměrné změny koncentrací (a standardní chyba průměru) intaktního kalcitoninu v plazmě (CT, v ng/l) po podání intravenózní kalciové zátěže (1,7 mg/kg tělesné hmotnosti) u zdravých (●) a u thyreoidektomovaných osob (○). * $p < 0,05$; signifikantní rozdíl proti bazální hodnotě (RM ANOVA s korekcí pro mnohonásobné porovnávání, $p < 0,001$; Bonferroni t test, $p < 0,05$).



Graf 2b

Korelace mezi maximální koncentrací CT (ve 13 minutě po začátku infúze kalcia) a individuálním snížením koncentrací beta CTX v plazmě v 60 minutě po začátku infúze kalcia ($r^2 = 0,48$; $p < 0,05$). Zdraví dobrovolníci (●) a pacienti po totální thyreoidektomii (○). B) Průměrné změny koncentrací (a standardní chyba průměru, v % proti bazálním koncentracím) C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v plazmě (P-beta CTX,) po podání intravenózní kalciové zátěže (1,7 mg/kg tělesné hmotnosti) u zdravých (●) a u thyreoidektomovaných osob (○) a během kontrolní periody nalačno u zdravých osob (▲). # $p < 0,01$, AUC, t-test; signifikantní rozdíl mezi skupinou zdravých a thyreoidektomovaných osob. Podle [30].



a zvýšená kostní remodelace (kostní resorpce i novotvorba) [37]. Překvapivý byl nález zvýšené kostní novotvorby a vysoké kostní denzity, který byl zřejmý jak u 3 měsíčních, tak u starších 18 měsíčních myší s chybějícím CT genem. Předpokládá se, že toto zvýšení kostní novotvorby je důsledkem centrálního stimulačního působení CGRP α . Tuto hypotézu podporují další studie u myší se selektivním deficitem genu pro α CGRP, u kterých byla zjištěna snížená kostní novotvorba a také mírná osteopenie [38]. Na druhé straně nelze vyloučit inhibiční účinek samotného CT na kostní novotvorbu. Na osteoblastech však zatím nebyly potvrzeny receptory pro CT a mechanismus působení CT na osteoblasty zatím zůstává nevysvětlen. Je ale možné, že účinek CT na osteoblasty je nepřímý a je zprostředkován přes osteoklasty. Význam osteoklastů pro kostní novotvorbu podporuje zajímavé zjištění, že také delece jedné alely CTR vede k fenotypu se zvýšenou kostní novotvorbou a vysokou kostní denzitou [39].

Vyšší koncentrace CT se zjišťují fyziologicky během růstu, těhotenství a laktace [40]. Woodrow a spol. [41] nedávno přinesli přímý experimentální důkaz, že CT skutečně chrání skelet matky během laktace. Na modelu transgenní myši, u které byl gen pro CT/CGRP α odstraněn, prokázali větší ztráty kostní hmoty během těhotenství a laktace. Ztrátě kosti u těchto transgenních myší bylo možné předejít podáváním exogenního CT, ale nikoli CGRP α .

Extracelulární Ca²⁺

Osteoklastickou kostní resorpci za fyziologických podmínek přímo moduluje kromě CT také extracelulární Ca²⁺, které se uvolňuje do prostoru resorpční kavity v průběhu resorpce kosti a dosahují zde vysokých milimolárních koncentrací (8–40 mM) [42]. Inhibiční vliv Ca²⁺ na aktivitu osteoklastů je známý [43], i když zatím není dobře objasněn mechanismus tohoto působení Ca²⁺ na osteoklasty. Předpokládá se, že Ca²⁺ působí na osteoklast prostřednictvím ryanodinového receptoru II. typu (RyR II), který je lokalizován na plazmatické membráně osteoklastů [43]. RyR receptory zajišťují také uvolnění Ca²⁺ z nitrobuňkových zásob a kontrolovají vstup Ca²⁺ do buňčného jádra. RyR receptor je aktivován cAMP ribosou, která vzniká působením intracelulárního enzymu ADP-ribosyl cyklázy, CD 38. Chybění tohoto enzymu u myší mělo za následek zvýšenou aktivitu osteoklastů (chybí inhibiční vliv Ca²⁺) a rozvoj osteoporózy [44]. Je pravděpodobné, že po inhibici osteoklastů Ca²⁺ musí existovat také mechanismy k obnovení resorpční aktivity osteoklastů. V tomto procesu se pravděpodobně uplatňuje interleukin 6 (IL-6). Zvýšení extracelulárního Ca²⁺ v průběhu resorpce kosti stimuluje jak syntézu, tak sekreci IL-6 a jeho receptoru, který následně zvyšuje aktivitu osteoklastů, pravděpodobně snížením jejich citlivosti vůči inhibičnímu vlivu Ca²⁺ [6,45]. Studie in vitro prokazují, že se na tomto procesu reaktivity osteoklastů podílí také CT. Zaidi a spol. prokázali in vitro, že CT ve velmi nízkých femtomolárních koncentracích významně snižuje citlivost osteoklastů vůči inhibičnímu vlivu Ca²⁺, pravděpodobně cestou aktivace protein kinázy A [4]. In vivo je známý tzv. rebound fenomén, kdy po počáteční inhibici kostní resorpce po aplikaci lososího CT následuje fáze opětovné aktivace kostní resorpce. CT tedy po iniciální inhibici kostní resorpce pravděpodob-

ně reguluje i senzitivitu kalciových senzorů a vede v souhrně s dalšími lokálními faktory a hormony k následné reaktivaci kostní resorpce. In vivo by se v této reaktivaci osteoklastické aktivity mohl uplatňovat PTH, jehož koncentrace se po aplikaci CT zvyšují v důsledku mírné hypokalcémie navozené předchozí aplikací CT [46]. CT se tak v souhrně s Ca²⁺ a dalšími působky (např. IL-6) a hormony (např. PTH) pravděpodobně podílí na regulaci cyklických změn resorpční aktivity a motility osteoklastů, které umožňují osteoklastům hloubit tunely uvnitř kortikální a na povrchu trabekulární kosti. Tento modulační vliv CT by také mohl vysvětlit paradoxní zjištění, že pacienti s deficitem CT nemají osteoporózu, protože senzitivita osteoklastů vůči inhibičnímu vlivu Ca²⁺ je při deficitu CT zvýšená a nedochází tedy k nadměrné osteoresorpci. U pacientů s nadbytkem CT, např. při medulárním karcinomu štítné žlázy, je naopak senzitivita osteoklastů vůči inhibičnímu vlivu Ca²⁺ snížena a nevzniká tedy osteosklerotický fenotyp [47].

Závěr

Antiresorpční účinky samotného CT jsou dobře známy, avšak objasnění fyziologického významu CT pro kostní metabolismus vyžaduje pochopení mechanismů působení CT ve vztazích k dalším regulačním faktorům – hormonům (např. PTH), neuropeptidům (CGRP α) a lokálně působícím faktorům (Ca²⁺, IL-6 ad.), jejichž účinky na kostní metabolismus se mohou vzájemně ovlivňovat. Pochopení těchto vztahů jistě přispěje i k vývoji nových léčebných postupů. V současné době se hledají nové cesty jak zvýšit biologickou dostupnost a účinnost CT. Antiresorpční účinnost CT je významně limitována, jak vznikem rezistence na CT, tak jeho biologickou dostupností. Ve stadiu klinického výzkumu jsou již orální analoga CT [49]. Další cestou je vývoj látek, které by zvýšily účinnost endogenního CT, např. zvýšením citlivosti CTR na osteoklastech, nebo modulací sekrece endogenního CT prostřednictvím kalcium senzitivního receptoru.

Literatura

- Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AG, Henze KG. Evidence for calcitonin – a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*. 1962;70:638–649.
- Hirsch PF, Lester GE, Talmage RV. Calcitonin, an enigmatic hormone: does it have a function? *J Musculoskel Neuron Interact*. 2001;1:299–305.
- Wada S, Udagawa N, Nagata N, Martin TJ, Findlay DM. Physiological levels of calcitonin regulate the mouse osteoclast calcitonin receptor by a protein kinase A-mediated mechanism. *Endocrinology*. 1996;137:312–320.
- Zaidi M, Shankar VS, Adebajo OA, Lai FA, Pazianas M, Sunavala G, Spielman AI, Rifkin BR. Regulation of extracellular calcium sensing in rat osteoclasts by femtomolar calcitonin concentrations. *Am J Physiol*. 1996;271:F637–644.
- Zaidi M, Moonga BS, Huang CL. Calcium sensing and cell signaling processes in the local regulation of osteoclastic bone resorption. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2004;79:79–100.
- Adebajo OA, Moonga BS, Yamate T, Sun L, Minkin C, Abe E, Zaidi M. Mode of action of interleukin-6 on mature osteoclasts. Novel interactions with extracellular Ca²⁺ sensing in the regulation of osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol*. 1998;142:1347–1356.
- Blair HC, Robinson LJ, Zaidi M. Osteoclast signalling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;328:728–38.
- Abe E, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 2003;115:151–62.
- Dempster DW, Hughes-Begos CE, Plavetic-Chee K, Brandao-Burch A, Cosman F, Nieves J, Neubort S, Lu SS, Iida-Klein A, Arnett T, Lindsay R. Normal human osteoclasts formed from peripheral blood monocytes express PTH type 1 receptors and are stimulated by PTH in the absence of osteoblasts. *J Cell Biochem*. 2005;95:139–148.

10. Zaidi M, Shankar VS, Huang CLH, Pazianas M. Molecular mechanisms of calcitonin action. *Endocrine J.* 1994;2:459–467.
11. Beaudreuil J, Balasubramanian S, Chenais J, Taboulet J, Frenkian M, Orcel P, Julienne A, Horne WC, de Vernejoul MC, Cressent M. Molecular characterization of two novel isoforms of the human calcitonin receptor. *Gene.* 2004;343:143–151.
12. Nicholson GC, Moseley JM, Sexton PM, Mendelsohn FA, Martin TJ. Abundant calcitonin receptors in isolated rat osteoclasts. *Biochemical and autoradiographic characterization. J Clin Invest.* 1986;178:355–360.
13. Chambers TJ and Magnus CJ. Calcitonin alters behaviour of isolated osteoclasts. *J Pathol.* 1982;136:27–39.
14. Wada S, Udagawa N, Akatsu T, Nagata N, Martin TJ, Findlay DM. Regulation by calcitonin and glucocorticoids of calcitonin receptor gene expression in mouse osteoclasts. *Endocrinology.* 1997;138:521–529.
15. Biskobing DM, Fan D. Acid pH increases carbonic anhydrase II and calcitonin receptor mRNA expression in mature osteoclast. *Calcif Tissue Int.* 2000;67:178–183.
16. Samura A, Wada S, Suda S, Itaka M, Katayama S. Calcitonin receptor regulation and responsiveness to calcitonin in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and macrophage colony-stimulating factor. *Endocrinology.* 2000;141:3774–82.
17. Cornish J, Callon KE, Bava U, Kamona SA, Cooper GJ, Reid IR. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone.* 2001;29:162–168.
18. Inoue D, Shih C, Galson DL, Goldring SR, Horne WC, Baron R. Calcitonin-independent down-regulation of the mouse Cl α calcitonin receptor in cells of the osteoclast lineage involves a transcriptional mechanism. *Endocrinology* 1999;140:1060–1068.
19. Werner JA, Gorton SJ, Raisz LG. Escape from inhibition or resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1972;90:752–759.
20. Wada S, Martin TJ, Findlay DM. Homologous regulation of the calcitonin receptor in mouse osteoclast-like cells and human breast cancer T47D cells. *Endocrinology* 1995;136:2611–2621.
21. Singer FR, Aldred JP, Neer RM, Krane SM, Potts JT Jr, Bloch KJ. An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. *J Clin Invest* 1972; 51:2331–2338.
22. Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, Bevis PJ, Huang CL. Forty years of calcitonin – where are we now? A tribute to the work of Iain MacIntyre, FRS. *Bone.* 2002;30:655–663.
23. Zaidi M, Alam AS, Shankar VS, Bax BE, Moonga BS, Bevis PJ, Pazianas M, Huang CL. A quantitative description of components of in vitro morphometric change in the rat osteoclast model: relationships with cellular function. *Eur Biophys J.* 1992;21:349–355.
24. Yumita S, Nicholson GC, Rowe DJ, Kent GN, Martin TJ. Biphasic effect of calcitonin on tartrate-ant acid phosphatase activity in isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 1991;6:591–597.
25. Moonga BS, Moss DW, Patchell A, Zaidi M. Intracellular regulation of enzyme secretion from rat osteoclasts and evidence for a functional role in bone resorption. *J Physiol Lond.* 1990;429:29–45.
26. Hirsch PF, Voelkel EF, Munson PL. Thyrocalcitonin: hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 1964;146:412–413.
27. Talmage RV, VanderWiel CJ, Matthews JL. Calcitonin and phosphate. *Mol Cell Endocrinol.* 1981;24:235–251.
28. Ikegame M, Ejiri S, Ozawa H. Calcitonin-induced change in serum calcium levels and its relationship to osteoclast morphology and number of calcitonin receptors. *Bone.* 2004;35:27–33.
29. Zikan V, Stepan JJ. Plasma type I collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta.* 2002;316:63–69.
30. Zikan V, Stepan JJ. Diminished acute response of osteoclasts to calcium load in thyroidectomized patients. *Calcif Tissue Int.* 2004;74:377–381.
31. Talmage RV, Cooper CW, and Toverud SV. The physiological significance of calcitonin. In: W. Peck (ed) *Bone and mineral research annual, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983*;p 74–83.
32. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Torres A, Pederson L, Llach F. Calcitonin, an important factor in the calcemic response to parathyroid hormone in the rat. *Kidney Int.* 40:219–225.
33. Blahoš J. Calcitonin a fosfokalciový metabolismus, jeho fyziologický a klinický význam. Thomayerova sbírka, Avicenum, 1974; Praha.
34. Deftos LJ. Calcitonin. In: Favus MJ (ed.) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Lippincott-Raven, New York, 1996;p 82–87.
35. Blahoš J, Adam M, Hulejova H, Spacek P. Kalciový toleranční test při tyreotoxikóze, Hashimotově tyreoiditidě a po totální tyreoidektomii. [The calcium tolerance test in thyrotoxicosis, Hashimoto's thyroiditis and after total thyroidectomy]. *Vnitř Lek* 1996;42:597–601.
36. Hoff AO, Catala Lehnen P, Thomas PM, Priemel M, Rueger JM, Nasonkin I, Bradley A, Hughes MR, Ordonez N, Cote GJ, Amling M, Gagel RF. Increased bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest.* 2002;110:1849–1857.
37. Huebner AK, Schinke T, Priemel M, Schilling S, Schilling AF, Emeson RB, Rueger JM, Amling M. Calcitonin deficiency in mice progressively results in high bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1924–1934.
38. Schinke T, Liese S, Priemel M, Haberland M, Schilling AF, Catala-Lehnen P, Blicharski D, Rueger JM, Gagel RF, Emeson RB, Amling M. Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide. *J Bone Miner Res.* 2004;19:2049–2056.
39. Dacquin R, Davey RA, Laplace C, Levasseur R, Morris HA, Goldring SR, Gebremedhin S, Galson DL, Zajac JD, Karsenty G. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol.* 2004;164:509–514.
40. Whitehead M, Lane G, Young O, Campbell S, Abeyasekera G, Hillyard CJ, MacIntyre I, Phang KG, Stevenson JC. Interrelations of calcium-regulating hormones during normal pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283:10–12.
41. Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology.* 2006;147:4010–4021.
42. Silver IA, Murrills RJ, Etherington DJ. Microelectrode studies on the acid micro-environment beneath adherent macrophages and osteoclasts. *Exp Cell Res.* 1988;175:266–276.
43. Zaidi M, Adebajo OA, Moonga BS, Sun L, Huang CL. Emerging insight into the role of calcium ions in osteoclast regulation. *J Bone Miner Res.* 1999;669–674.
44. Sun L, Iqbal J, Dolgilevich S, Yuen T, Wu XB, Moonga BS, Adebajo OA, Bevis PJ, Lund F, Huang CL, Blair HC, Abe E, Zaidi M. Disordered osteoclast formation and function in a CD38 (ADP-ribosylcyclase)-deficient mouse establishes an essential role for CD38 in bone resorption. *FASEB J.* 2003;17:369–375.
45. Moonga BS, Adebajo OA, Wang HJ, Li S, Wu XB, Troen B, Inzerillo A, Abe E, Minkin C, Huang CL, Zaidi M. Differential effects of interleukin-6 receptor activation on intracellular signaling and bone resorption by isolated rat osteoclasts. *J Endocrinol.* 2002;173:395–405.
46. Schlemmer A, Ravn P, Hassager C, Christiansen C. Morning or evening administration of nasal calcitonin? Effects on biochemical markers of bone turnover. *Bone* 1997;20:63–67.
47. Zaidi M, Moonga BS, Abe E. Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises. *J Clin Invest.* 2002;110:1769–1771.
48. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Devogelaer JP, Reginster JY, Chick R, Olson M, Benmammam H, Mindeholm L, Azria M, Christiansen C. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology-based oral formulation in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on biomarkers of bone turnover. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1531–1538.

Analgetický účinek kalcitoninu

I. KUČEROVÁ

Nemocnice České Budějovice, a. s., interní odd.

SOUHRN

Kučerová I.: **Analgetický účinek kalcitoninu**

Analgetický efekt kalcitoninu (CT) se uplatňuje hlavně v léčbě akutních osteoporotických zlomenin obratlů. Významně snižuje bolest již v prvním týdnu léčby a zlepšuje kvalitu života nemocných. Méně častou indikací CT je Pagetova choroba, bolestivé stavy při metastazujících kostních onemocněních a algodystrofický syndrom. Následující článek podává stručný přehled o možných mechanismech analgetického účinku a věnuje se využití CT u jmenovaných chorobných stavů.

Klíčová slova: kalcitonin, kostní bolesti, analgetický mechanismus účinku, osteoporóza, zlomeniny obratlů, kostní metastázy, Pagetova choroba, algodystrofický syndrom.

SUMMARY

Kučerová I.: **The analgesic effect of calcitonin**

The analgesic effect of calcitonin (CT) is used mainly in the treatment of acute osteoporotic vertebral fractures. It significantly relieves the pain already in the first week of treatment and improves the patients' quality of life. Less often, it is indicated in Paget's disease, pain in metastatic bone diseases, and algodystrophy. The article gives a concise overview of possible mechanisms of the analgesic effect of CT and deals with its use in the above-mentioned conditions.

Key words: calcitonin, bone pain, analgesic mechanism of action, osteoporosis, vertebral fracture, bone metastases, Paget's disease, algodystrophy.

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):112–115

Adresa: MUDr. Irena Kučerová, Nemocnice České Budějovice, a. s., interní odd., 370 87 České Budějovice, tel.: + 420 387 875 480, e-mail: kucerova2002@centrum.cz

Došlo do redakce: 18. 6. 2007

Přijato k tisku: 20. 8. 2007

Úvod

Kalcitonin (CT) je endogenní peptidový hormon tvořený v parafolikulárních buňkách štítné žlázy. Analgetický efekt CT u kostních onemocnění je znám od sedmdesátých let minulého století, mechanismy tohoto efektu ale nejsou stále plně objasněny [1,2]. Zpočátku byl analgetický účinek CT spojován pouze s jeho antirezorpčním účinkem a s ovlivněním kostních lézí [3]. Nicméně v řadě placebem kontrolovaných studií bylo prokázáno, že analgetický vliv CT nastupuje již týden po jeho aplikaci. Tento rychlý nástup účinku nelze spojovat s přímým vlivem CT na kostní remodelaci hlavně u postmenopauzální osteoporózy [1,3,4]. Experimentální práce dokazují působení CT i u „mimokostních“ bolestí (např. migrenózní stavy, fantomové bolesti a stenózy páteřního kanálu) a jsou rovněž důkazem nezávislosti analgetického účinku CT na aktivitě osteoklastů [4,5]. Na druhé straně analgetický mechanismus u metastatických kostních lézí a u Pagetovy choroby zahrnuje i antirezorpční působení CT a ovlivnění kostních erozí.

Mechanismus účinku

K dispozici je řada hypotéz, které se týkají periferních a centrálních mechanismů účinků CT [1,3,6]. Jako nejpravděpodobnější je uváděn přímý vliv CT na centrální nervový systém prostřednictvím specifických receptorů pro CT

a vliv na endogenní opioidní systém. Již za 1 až 2 hodiny po aplikaci CT v nazální nebo parenterální formě dochází k významnému zvýšení hladiny beta endorfinů v seru i v mozkomíšním moku [3,7]. Potlačení syntézy prostaglandinů E2 a tromboxanu je vysvětlován protizánětlivý účinek CT. Dalším možným mechanismus analgetického účinku se týká ovlivnění prahu bolesti prostřednictvím hypokalcémie vyvolané CT [3,8,9,10].

Některé experimentální práce sledují závislost analgetické aktivity CT na serotoninergních a katecholaminergních neurotransmiterech [11] a roli tzv. calcitonin gene-related peptide (CGRP) při vazodilataci a rozvoji zánětu [8,9]. Vyšší analgetická účinnost lososího CT oproti lidskému CT koreluje s rozdílným vlivem obou typů CT na kostní rezorpci [8].

CT v léčbě bolesti u akutních osteoporotických zlomenin obratlů

Analgetický efekt lososího CT u nemocných s akutními zlomeninami obratlových těl byl prokázán v mnoha dvojité slepých randomizovaných a prospektivních studiích [3,4,6,9,10,12]. Knopp et al.[10] provedl metaanalýzu 5 studií u 246 nemocných mužů a žen s recentními zlomeninami obratlů (maximální stáří zlomenin 1 týden). CT byl podáván obvykle 2 až 4 týdny v nazální, parenterální nebo rektální

formě v dávce 100–200 IU denně. Efekt na bolest byl kontrolován dle vizuální analogové škály (VAS) a dle spotřeby analgetik. Účinek CT byl prokazatelný již v prvním týdnu podávání a přetrvával po dobu léčby. Vyšetřením markerů kostní remodelace se omezeně zabývaly pouze 2 práce v této metaanalýze, které prokázaly signifikantní pokles hydroxyprolinu v moči 2. týden léčby CT.

V prospektivní, dvojité slepé, placebem kontrolované studii [9,10] u 100 nemocných (32 mužů, 68 žen) upoutaných na lůžko pro akutní netraumatické zlomeniny obratlových těl, byl podáván 4 týdny nazální lososí CT v dávce 200 IU/den nebo placebo nazální sprej. Všichni nemocní užívali paracetamol do maximální dávky 3 g/den dle bolesti. Hodnocení bolesti bylo prováděno dle VAS v rozmezí 0–10. Ve skupině léčené CT statisticky významně ustoupily bolesti již první týden léčby oproti placebové skupině ($p < 0,001$). Pokles bolesti pod 7 dle VAS byl provázen nižší spotřebou paracetamolu, zlepšením hybnosti nemocných a schopností zahájit fyzioterapii (graf 1). Analgetický efekt narůstal během celé 28. denní léčby.

Podobně v placebem kontrolované studii [3] u 21 nemocných s akutními zlomeninami obratlů se při léčbě 200 IU nazálního CT razantně snížila bolest již po 5. dnech aplikace ($p < 0,001$) a bolest se dále snižovala v průběhu léčby. Podobný trend byl pozorován při srovnání spotřeby nesteroidních antirevmatik (diclofenac) u léčebné a placebové skupiny (graf 2).

Ve většině klinických studií nebyly pozorovány rozdíly v analgetickém účinku nazální a parenterální formy lososího CT, dávka 200 IU nazální formy odpovídala 100 IU parenterální formy CT [9]. Lososí CT měl větší analgetický účinek oproti lidskému CT v souladu s obdobným vlivem obou druhů CT na kostní remodelaci [8,13].

Některé práce uvádějí větší vliv nazální formy CT na bolest oproti formě intramuskulární, který vysvětlují rychlejším nárůstem hladiny beta endorfinů v cerebrovaskulárním moku po nazální aplikaci [3]. Výsledky jiných studií prokazují větší rozdíl ve VAS mezi kalcitoninovou a placebovou skupinou u parenterální formy a jsou důkazem heterogenity těchto komparativních nálezů. Hlavní předností nazální formy v praxi je jistě její bezpečnost a minimum vedlejších účinků. Knopp et al [10] uvádí přerušeni léčby u 2,8 % nemocných při použití různých forem CT.

CT v léčbě chronické bolesti při osteoporóze

Vliv CT na chronické bolesti páteře u nemocných s osteoporózou nebo s osteoporotickými zlomeninami obratlů byl prokázán v několika většinou otevřených kontrolovaných studiích s malými soubory nemocných [6]. Lososí CT byl podáván nazálně nebo parenterálně v dávce 100–200 IU, v různých dávkovacích schématech. Obvyklá doba sledování byla 12 měsíců. Escape fenomén pozorován nebyl.

Např. Peichl et al. [6] podával 200 IU nazálního CT denně ve dvou měsíčních cyklech 24 postmenopauzálním ženám s osteoporotickými zlomeninami obratlů a chronickými bolestmi. Po 1 roce léčby se prokazatelně snížila bolest v léčebné skupině oproti placebové ($p < 0,05$). Spotřeba analgetik se snížila o 50 % ve srovnání s počátkem léčby a ve srovnání s placebovou skupinou.

Naopak Pontiroli et al [6] neprokázal efekt čtyřtýdenní

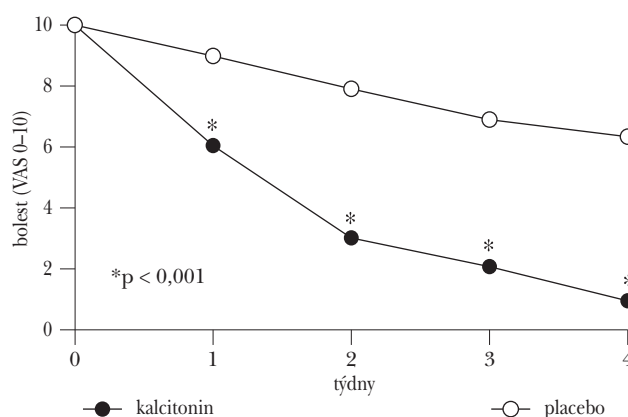
léčby 200 IU nazálního nebo 100 IU intramuskulárního CT na chronické bolesti páteře v kontrolované dvojité slepé studii u žen s postmenopauzální osteoporózou. Stejně tak tříměsíční léčba 200 IU nazálního CT denně neprokázala analgetický efekt u postmenopauzálních žen oproti placebové skupině bez ohledu na přítomnost zlomenin obratlů, degenerativních změn páteře nebo nespecifických bolestí zad [13].

Analgetický efekt CT u kostních metastáz

Effekt CT na bolest u nemocných s osteolytickými metastázami byl prokázán v řadě placebem kontrolovaných studií. Byla aplikována nazální i parenterální forma v širokém dávkovacím rozmezí 100–800 IU CT/den [9,14]. Analgetický efekt byl pozorován hlavně u akutních bolestí a při vyšších dávkách CT [15]. Jasný důkaz účinnosti léčby v závislosti na dávce ale zatím podán nebyl [14]. V posledních

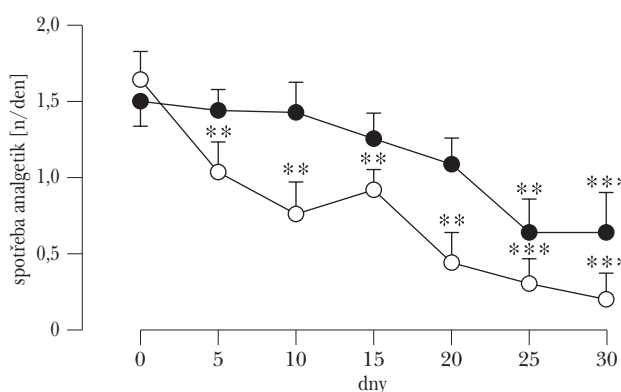
Graf 1

Vliv analgetického účinku nazálního kalcitoninu 200 IU/den u akutních osteoporotických zlomenin obratlů ve srovnání s placebem. Hodnoceno dle VAS (0 = bez bolesti, 10 = silná bolest). Pokles bolesti pod 7 vedl k výraznému zlepšení lokomočních funkcí. Podle [9].



Graf 2

Vliv nazálního lososího kalcitoninu 200 IU/den (○) a placeba (●) na spotřebu analgetik u nemocných s akutními osteoporotickými zlomeninami obratlových těl. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Podle [3].



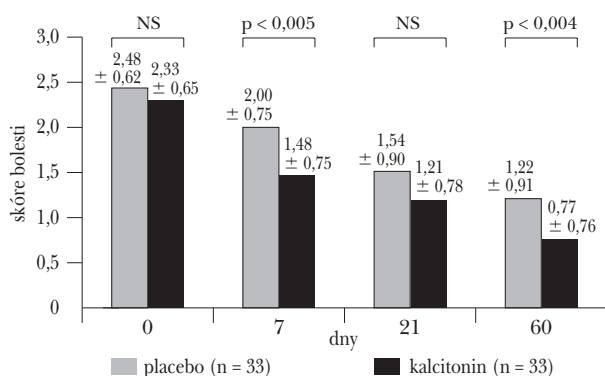
letech je CT jako analgetikum málo používán vzhledem k narůstajícím jiným možnostem paliativní léčby nádorové kostní bolesti.

Léčba CT u Pagetovy choroby

CT byl s úspěchem používán u Pagetovy choroby od 70. let minulého století. Klinické zkušenosti s tímto preparátem shrnul Singer ve své práci v r. 1991 [16]. Efekt na kostní bolesti je významný již po 2 až 6 týdnech léčby a může přetrvávat i po vysazení léku a relapsu laboratorních známek aktivity onemocnění [14]. Analgetický účinek lze vysvětlit nejenom centrálním působením CT a antirezorpčním účinkem, ale nejspíše i snížením vaskularizace postižené kosti a snížením kožní teploty po léčbě CT. Názor na léčebnou dávku a dobu podávání není jednotný. Za účinnou dávku se považuje 50–100 IU CT denně nebo 3x týdně podkožně po dobu 6 až 18 měsíců dle laboratorní aktivity choroby [14,17]. Použití CT nyní ustupuje do pozadí vzhledem k jeho slabšímu antirezorpčnímu působení a kratší době účinku oproti bisfosfonátům 2. a 3. generace. Britské doporučené postupy pro léčbu Pagetovy choroby uvádí CT jako lék druhé volby při intoleranci bisfosfonátů [17].

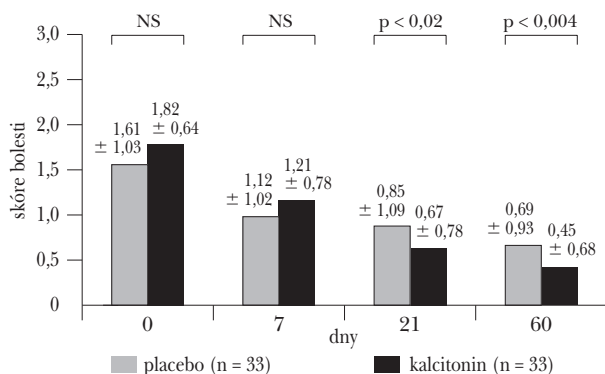
Graf 3

Vliv nazálního CT na pohybovou bolest u RSD. Prokazatelný efekt 1. a 8. týden sledování v porovnání s placebovou skupinou. Ve 3. týdnu nebyl rozdíl v ovlivnění bolesti mezi oběma skupinami. Podle [21].



Graf 4

Vliv nazálního CT na klidovou bolest u RSD. Prokazatelný efekt až 3. a 8. týden léčby v porovnání s placebovou skupinou. Podle [21].



Algodystrofický syndrom (reflex sympathetic dystrophy-RSD)

CT je jedna z možností v komplexní léčbě bolesti u tohoto obtížně ovlivnitelného syndromu. Kromě přímého vlivu CT na centrální nervový systém se u RSD příznivě uplatňují nejspíše i další účinky CT, např. inhibice syntézy prostaglandinů, vaskulární efekt [18,19]. Výsledky řady randomizovaných studií s malými soubory nemocných nejsou jednotné ve výsledcích účinku CT u akutních stádií tohoto onemocnění [18,20]. Sahin et al. neprokázali benefit léčby 200 IU nazálního CT denně oproti placebové skupině, která užívala paracetamol [18]. Všichni nemocní absolvovali fyzikální léčbu. Autoři považují běžnou analgetickou léčbu a kvalitní fyzikální léčbu za dostatečnou.

V randomizované dvojité slepé studii se 66 nemocnými v I.–II. stadiu posttraumatické RSD [21] byl podáván CT v dávce 100 IU 3x denně nazálně po dobu 3 týdnů nebo placebo v nazální formě. Všichni nemocní absolvovali denně fyzioterapii a celkově byli sledováni 8 týdnů. Bolest při pohybu významně klesla po týdnu léčby oproti placebové skupině (p < 0,005), následně však došlo k přechodnému oslabení účinku (graf 3). Klidová bolest znatelně poklesla oproti placebové skupině (p < 0,02) až 3. týden léčby (graf 4). Na obou grafech je patrný přetrvávající analgetický efekt i po vysazení CT.

Perez et al. v metaanalýze randomizovaných klinických studií [20] potvrzuje kvalitativně malý, ale signifikantní efekt CT v léčbě bolesti u nemocných s RSD. CT byl podáván parenterálně nebo nazálně v dávce 200–400 IU denně po dobu několika týdnů. Analgetický účinek obvykle nastupoval do týdne od začátku aplikace léku a přetrvával po dobu léčby.

Efekt CT byl zkoumán i v prevenci recidivy RSD u nemocných před ortopedickými operačními výkony [22]. Autoři uvádí nebezpečí pooperačního relapsu RSD až u 50 % nemocných. Kissling et al [22] v prospektivní nerandomizované studii podával 18 nemocným po traumatu, léčených operačně i konzervativně, 100 IU nazálního nebo podkožního CT. Celková doba léčby byla 27 dní. Recidiva RSD se objevila u 5,6 % nemocných. Retrospektivní analýza 74 nemocných bez léčby CT prokázala recidivu RSD u 28 % nemocných.

Marx et al. [23] podával profylakticky 14 dní 100 IU CT 10 nemocným, kteří byli reoperováni v místě již prodělané pooperační RSD. Žádný z nemocných neprodělal relaps onemocnění. Autoři zdůrazňují nízkou pravděpodobnost relapsu pooperační RSD při kvalitním operačním výkonu a komplexní pooperační péči. Prospěch CT lze očekávat v těch případech, u kterých byl prokázán efekt v léčbě RSD již v minulosti.

Závěr

CT statisticky významně snižuje bolesti u nemocných s akutními osteoporotickými zlomeninami obratlových těl v porovnání s placebem. Výrazný analgetický efekt nastupuje do 7 dnů po aplikaci a předchází vlivu na kostní remodelaci. Zlepšení hybnosti nemocných prokazatelné od 2. týdne léčby omezuje další kostní ztráty způsobené inaktivitou a zlepšuje celkovou kvalitu života. Snížení spotřeby analgetik a nesteroidních antirevmatik až o 50 % snižuje

vedlejší účinky léčby, omezuje pády a hraje tak významnou roli u polymorbidních nemocných.

I přes prokázaný analgetický účinek 100–200 IU CT zůstává nezodpovězena optimální analgetická dávka. Nejsou k dispozici data porovnávající CT s ostatními analgetiky či antiresorpčními léky. Stejně tak nejsou zkušenosti s analgetickým účinkem CT při dlouhodobém podávání. Bohužel, ani největší randomizovaná studie s CT (PROOF) neposkytla údaje o ovlivnění bolesti.

Účinek CT lze očekávat u akutních stadií RSD v rámci komplexní léčby a v prevenci relapsu RSD. Doba léčby není vyřešena.

U Pagetovy choroby je CT lékem 2. volby při intoleranci nebo kontraindikaci bisfosfonátů. Vliv CT na chronické bolesti páteře u osteoporózy je sporný a léčba při nepřítomnosti osteoporotických zlomenin obratlů není opodstatněná. Jednoznačným důvodem pro dlouhodobé podávání CT je dnes manifestní postmenopauzální osteoporóza, kdy snížení rizika zlomenin je prováděno i analgetickým efektem.

Literatura

1. Braga PC. Calcitonin and its antinociceptive activity: Animal and human investigations 1975–1992. *Agents Actions* 1994;41:121–131.
2. Blahoš J. Calcitonin. In: Blahoš J. Osteoporóza. Galén 1995;53–62.
3. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of Calcitonin in the Treatment of Bone Pain Associated with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991;49, Suppl 2:S9–S13.
4. Gennari C. Analgesic Effect of Calcitonin in Osteoporosis. *Bone* 2002;5, Suppl 5:67S–70S.
5. Podichetty VK, Segal AM, Liber M, Mazanec DJ. Effectiveness of Salmon Calcitonin Nasal Spray in the Treatment of Lumbar Canal Stenosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial. *Spine* 2004;21:2343–2349.
6. Silverman SL, Azria M. The Analgesic Role of Calcitonin Following Osteoporotic Fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:858–867.
7. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kahan O. The effect of calcitonin on β -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clinical Rheumatology* 2007;26:44–49.
8. Azria M. Possible Mechanism of the Analgesic Action of Calcitonin. *Bone* 2002;5:80S–83S.
9. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic Effects of Calcitonin. *Bone* 2002;5:71S–74S.
10. Knopp JA, Diner BM, Blitz M et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16:1281–1290.
11. Yoshimura M. Analgesic mechanism of calcitonin. *J. Bone Miner Metab* 2000;18:230–233.
12. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic Efficacy of Calcitonin for Vertebral Fracture Pain. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;4:564–570.
13. Papadokostakis G, Damiakakis J, Mantzouranis E. et al. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J* 2006;3:356–362.
14. Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for Osteoporosis and Bone Pain. *Current Pharmaceutical Design*, 2003;9:2659–2676.
15. Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas Ch et al. Analgesic activity of high-dose intravenous calcitonin in cancer patients with bone metastases. *Oncology Reports* 2006; 16:871–875.
16. Singer FR. Clinical Efficacy of Salmon Calcitonin in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 1991;49 (Suppl 2):S7–8.
17. Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the Management of Paget's Disease of Bone. *Bone* 2002;3:366–373.
18. Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, Kuran B. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clin Rheumatol* 2006;25:143–148.
19. Appelboom T. Calcitonin in Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome and Other Painful Conditions. *Bone* 2002;5:84S–86S.
20. Perez RSGM, Kwakkel G, Zuurmond WWA, De Lange JJ. Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy (CRPS Type 1): A Research Synthesis of 21 Randomized Clinical Trials. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001;6:511–526.
21. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;48:171–175.
22. Reuben SS. Preventing the Development of Complex Regional Pain Syndrome after Surgery. *Anesthesiology* 2004;101:1215–24.
23. Marx C, Wiedersheim P, Michel BA, Stucki G. Preventing Recurrence of Reflex Sympathetic Dystrophy in Patients Requiring an Operative Intervention at the Site of Dystrophy after Surgery. *Clin Rheumatol* 2001;20:114–118.

34th European Symposium on Calcified Tissues – ECTS 5.–9. května, Kodaň, Dánsko

Již samo vlídné počasí v krásné přímořské metropoli předznamenávalo pěkný zážitek. Kongresové centrum bylo pohodlně dosažitelné městskou podzemní drahou, dobře zařízené a přehledně značené a celková organizace sjezdu byla výborná. Souběžná výstava firem byla přiměřená významu kongresu.

Samotný program sjezdu pravidelně pořadatelé rozčlenili do přehledných celků. Denně mezi 8.–9. hodinou byla zařazena přednáška charakteru „State of art“, která spolehlivě zajistila včasný ranní začátek. Následovala ústní sdělení a prohlídka posterů pro daný den, kolem poledne se konaly workshopy a po polední přestávce proběhly sekce Setkání s profesory, o něž byl opravdu enormní zájem. Mezi 14.–15. hodinou se účastníci obvykle sešli opět k přehledné přednášce, následované dalším blokem ústních sdělení a od 18.00 do 19.30 probíhala satelitní symposia firem.

První den sjezdu, v sobotu, se konal souběžný ECTS Training Course, zakončený večer vstupní ceremonií. Uvedl ji Michal Holick ze Spojených států se svou po všech stránkách atraktivní a nevšedně pojatou přednáškou o pandemii

deficitu vitamínu D. Po krátké kulturní vložce (pantomima) proběhl malý raut.

Tématy hlavních sdělení typu „State of art“ byla:

- Růst kosti a modelace (R. Eastel, F. Rauch a E. Orwoll);
- Osteocyty (L. Bonewald, J. Reeve);
- Metabolické kostní choroby (G. Russel, J. E. Jensen, J. Bollerslev, S. Ralston);
- Komunikace buněk (N. Jorgensen, A. Teti, K. Willecke, R. Civitelli);
- Léčba osteoporózy (S. Cummings, M. McClung, D. Black).

Všechny přehledné přednášky byly pečlivě zpracovány a doplněny nejnovějšími pohledy a znalostmi. V rámci ukončení symposia udělilo vedení ECTS ceny pro mladé výzkumníky.

Bohatá účast zahraničních i českých lékařů dokladovala význam kostních onemocnění v medicíně dneška a výrazně rostoucí zájem odborné veřejnosti o tuto problematiku.

prim. MUDr. Marie Sedláčková
Revmatologické a rehabilitační oddělení FTN

KALCITONIN PODÁVANÝ PER OS – NOVÁ MOŽNOST LÉČBY OSTEOPORÓZY A OSTEOPORÓZY?

Š. KUTÍLEK¹, T. HÁLA^{1,2}

¹Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice

²Osteocentrum KN Pardubice

SOUHRN

Kutílek Š., Hála T.: **Kalcitonin podávaný per os – nová možnost léčby osteoporózy a osteoartrózy?**

Kalcitonin má významný antiresorpční a analgetický účinek. Jeho podávání je omezeno možnostmi aplikace (nosní sprej, subkutánní injekce). Vývoj perorální formy kalcitoninu představuje nové terapeutické možnosti pro pacienty s osteoporózou a osteoartrózou.

Klíčová slova: perorální kalcitonin, osteoporóza, osteoartróza

SUMMARY

Kutílek Š., Hála T.: **Orally administered calcitonin – a new option in the osteoporosis and osteoarthritis treatment?**

Calcitonin is well known for its antiresorptive and analgetic effects. The application forms of calcitonin (nasal spray or subcutaneous injections) limit its wider use. Recent development of oral salmon calcitonin represents new therapeutic options in osteoporosis and osteoarthritis.

Key words: oral calcitonin, osteoporosis, osteoarthritis

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):118–120

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Masarykovo náměstí 2667, 530 02 Pardubice, tel.: +420 466 650 204, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 9. 7. 2007

Schváleno k tisku: 30. 8. 2007

Úvod

Kalcitonin má výrazný antiresorpční účinek, který je důsledkem útlumu osteoklastické aktivity. Podávání lososího kalcitoninu ve formě nosního spreje či subkutánních injekcí vede k poklesu kostní resorpce a nárůstu denzity kostního minerálu (BMD) [1–5]. Z dosavadních studií je známo, že kalcitonin podávaný jako nosní sprej snižuje riziko nových obratlových zlomenin, efekt kalcitoninu na periferní skelet nebyl přesvědčivě prokázán [2–4]. Při dlouhodobém nazálním podávání kalcitoninu může dojít k snížení jeho antiresorpčního účinku [6]. Nezanedbatelný je rovněž analgetický účinek kalcitoninu, který je využíván v léčbě akutních vertebrálních zlomenin [7]. Zajímavým zjištěním je skutečnost, že kalcitonin má výrazný chondroprotektivní vliv, což znamená možnost jeho uplatnění při léčbě osteoartrózy [8,9]. Dosavadní aplikace kalcitoninu má však několik úskalí: při podávání ve formě nosního spreje je obtížně kontrolovatelná biologická dostupnost přípravku, jakékoliv změny v nosní sliznici mohou významně ovlivnit vstřebávání léku. Podáváním subkutánních injekcí je vyřešen problém biologické dostupnosti, tato forma aplikace je však pro pacienty dlouhodobě nepříjemná, a může dojít k poklesu compliance příslušné léčby. Jako vhodné řešení by se nabízelo podávání kalcitoninu per os, tato možnost však zatím narážela na řadu technických problémů. Farmaceutický vývoj posledních let umožnil výrobu několika forem orálně dostupného kalcitoninu [10–17].

Experimentální studie

V průběhu vývoje orální formy kalcitoninu byla objevena možnost použít prolipozómy obsahující lososí kalcitonin a taurodeoxycholát sodný. Po podání krysám byla zjištěna významně zvýšená biologická dostupnost kalcitoninu [10].

Další možností bylo použít jako nosič pro kalcitonin lipidové nanopartikly s chitosanem [10], jejichž perorální podání vedlo u krys k prodlouženému vstřebávání kalcitoninu a významnému poklesu kalcémie [12–14].

Zajímavý experiment představuje recentní práce, kdy byl naklonován a exprimován gen lososího kalcitoninu v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* yAGA2-sCT [15]. Perorální podání lyofilizované substance kvasinek vedlo u hyperkalcemických krys k významnému poklesu kalcémie [16].

Jako nejperspektivnější se zatím jeví použití lososího kalcitoninu jehož nosičem je derivát amino-kaprylové kyseliny 5-CNAC (8-N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl-amino-kaprylová kyselina). Jedná se o unimolekulární látku, která podporuje absorpci peptidu v zažívacím traktu a chrání jej před enzymatickou hydrolýzou [16,17].

Klinické studie

Perorální podání kalcitoninu s derivátem amino-kaprylové kyseliny bylo hodnoceno v rámci **placebem kontrolované studie I. fáze** [16]. Osmi zdravým dobrovolníkům byly podány jednorázové dávky 400, 800 a 1 200 µg lososího

kalcitoninu per os, placebo a 10 µg (50 IU) lososího kalcitoninu intravenózně (i.v.). Perorálně (p.o.) podaný kalcitonin byl absorbován v zažívacím traktu, biologická dostupnost se pohybovala mezi 0,5 až 1,4 % v závislosti na dávce. P.o. podaný kalcitonin vedl k signifikantnímu poklesu sérového i močového C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (S,U-CTX- marker kostní resorpce), přičemž účinek 1 200 µg p.o. kalcitoninu byl výraznější než efekt 10 µg podaných i.v. Došlo rovněž k přechodnému poklesu kalcémie a ke krátkodobému vzestupu cirkulujících hladin parathormonu (PTH) a k přechodnému zvýšení kalciurie. Tolerance byla dobrá, pouze u některých subjektů se dostavila mírná a přechodná nauzea, bolesti břicha a průjemovitá stolice [16].

Následující **multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem-kontrolované klinické studii II. fáze** se zúčastnilo 277 zdravých postmenopauzálních žen ve věku 55–85 let. Ženy dostávaly po dobu 3 měsíců denně p.o. 0,15; 0,4; 1,0; 2,5 mg nebo ob den 1,0 mg lososího kalcitoninu vázaného s 200 mg 8-N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl-amino-kaprylovou kyselinou nebo placebo. Všechny účastnice též denně dostávaly 1 000 mg kalcia a 400 IU vitamínu D [17]. Po první dávce kalcitoninu došlo výraznému poklesu S-CTX (o 60 až 80 % v porovnání s placebem, s maximem 2–3 hodiny po podání léku). Změny v hodnotách osteokalcinu (OC, marker formace) nebyly významné. Po třech měsících přetrvávaly signifikantní změny S-CTX (pokles o 20 %) pouze ve skupině, která užívala kalcitonin v dávce 1,0 mg denně. Tolerance byla dobrá, pouze u některých subjektů se dostavily mírné gastrointestinální a kožní projevy v závislosti na dávce podávaného kalcitoninu [17]. Uvedené výsledky ukazují, že p.o. formulace kalcitoninu s derivátem amino-kaprylové kyseliny představuje možnost bezpečné a účinné léčby osteoporózy. Vliv dlouhodobého podávání p.o. kalcitoninu na kostní obrat, BMD a riziko fraktur musí být prověřen dalšími klinickými studii.

Vzhledem k tomu, že kalcitonin má významný chondroprotektivní vliv [18,19], byly provedeny též klinické studie týkající se účinku **p.o. kalcitoninu na osteoartrózu** [20,21].

V **randomizované, dvojitě zaslepené, placebem-kontrolované studii** dostávalo 152 postmenopauzálních žen ve věku 55–85 let po dobu 3 měsíců denně p.o. 0,15; 0,4; 1,0 nebo 2,5 mg lososího kalcitoninu vázaného s 200 mg 8-N-2-hydroxy-5-chloro-benzoyl-amino-kaprylovou kyselinou, nebo placebo [20]. Podávání p.o. kalcitoninu vedlo k významnému poklesu močových hodnot C-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (U-CTX-I) i II. typu (U-CTX-II, ukazatel degradace chrupavky). U žen s nejvýraznějšími projevy osteoartrózy byly nejvyšší hodnoty U-CTX-II. U žen s nejvyššími hodnotami U-CTX-II, které dostávaly kalcitonin p.o. v denních dávkách 1,0 mg došlo po 3 měsících k nejvýznamnějšímu poklesu U-CTX-II. Studie dokazuje, že u pacientek s vysokým metabolickým obratem chrupavčité tkáně lze očekávat zlepšení po podávání orálního kalcitoninu [20].

V další **randomizované, dvojitě zaslepené studii** zaměřené na účinek p.o. kalcitoninu se hodnotil efekt na Lequesneho algofunkční index a na biomarkery metabolismu chrupavky u pacientů s osteoartrózou kolene [21]. Pacienti dostávali denně buď placebo (n = 18), nebo kalcitonin p.o. v dávkách 0,5 mg (n = 17), nebo 1 mg (n = 18) po dobu 84

dnů. Vyšetřované biomarkery zahrnovaly (CTX-II), neoepitop C2C kolagenu II. typu, kolagenázy – matrix metalloproteinázy 1 (MMP-1), MMP-3, MMP-8 a MMP-13, tkáňové inhibitory metaloproteináz 1 a 2 a hyaluronan. Studii ukončilo 41 pacientů (13 ve skupině užívající 0,5 mg kalcitoninu) a po 14 v dalších dvou skupinách. Po 84 dnech došlo k významnému poklesu MMP-3 a hyaluronanu u pacientů užívajících kalcitonin, pacienti užívající 1 mg kalcitoninu měli rovněž signifikantní pokles hodnot CTX-II, C2C a MMP-13. Redukce bolesti byla stejná ve všech třech skupinách, ale signifikantní redukce funkčního omezení byla patrná pouze ve skupinách užívajících kalcitonin. Na základě získaných výsledků lze předpokládat, že p.o. podávání kalcitoninu představuje nadějnou léčbu pro pacienty s osteoartrózou [21].

Závěr

Perorálně podávaný kalcitonin je další perspektivou v léčbě osteoporózy a osteoartrózy. Jeho možné užití v těchto indikacích musí být dále prověřeno kvalitně připraveným klinickým hodnocením.

Literatura

1. Srivastava AK, Libanati C, Hohmann O, Kriegman A, Baylink DJ Acute effects of calcitonin nasal spray on serum C-telopeptide of type 1 collagen (CTX) levels in elderly osteopenic women with increased bone turnover. *Calcif Tissue Int.* 2004 Dec;75:477–81. Epub 2004 Sep 16.
2. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: The Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. *Am J Med* 2000;109:267–76.
3. Cranney A, Tuqwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Rev* 2002;23:540–51.
4. Munoz-Torres M, Alonso G, Raya MP. Calcitonin therapy in osteoporosis. *Treat Endocrinol.* 2004;3:117–32.
5. Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L. Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study. *J Bone Miner Res.* 2005 Sep;20:1548–61. Epub 2005 Apr 27.
6. Stepan JJ, Zikán V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta.* 2003;336:49–55.
7. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002;13:858–67.
8. Karsdal MA, Tanko LB, Riis BJ, Sondergaard BC, Henriksen K, Altman RD. Calcitonin is involved in cartilage homeostasis: is calcitonin a treatment for OA? *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:617–24.
9. Sondergaard BC, Wulf H, Henriksen K, Schaller S, Oestergaard S, Qvist P, Tanko LB, Bagger YZ, Christiansen C, Karsdal MA. Calcitonin directly attenuates collagen type II degradation by inhibition of matrix metalloproteinase expression and activity in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:759–68.
10. Song KH, Chung SJ, Shim CK Enhanced intestinal absorption of salmon calcitonin (sCT) from proliposomes containing bile salts. *J Control Release.* 2005;106:298–308.
11. Garcia-Fuentes M, Torres D, Alonso MJ. New surface-modified lipid nanoparticles as delivery vehicles for salmon calcitonin. *Int J Pharm.* 2005;296:122–32.
12. Garcia-Fuentes M, Prego C, Torres D, Alonso MJ. A comparative study of the potential of solid triglyceride nanostructures coated with chitosan or poly(ethylene glycol) as carriers for oral calcitonin delivery. *Eur J Pharm Sci* 2005;25:133–43.
13. Prego C, Torres D, Fernandez-Megia E, Novoa-Carballal R, Quinoa E, Alonso MJ. Chitosan-PEG nanocapsules as new carriers for oral peptide delivery. Effect of chitosan pegylation degree. *J Control Release.* 2006;11:299–308.
14. Prego C, Fabre M, Torres D, Alonso MJ. Efficacy and mechanism of action of chitosan nanocapsules for oral peptide delivery. *Pharm Res* 2006;23:549–56.
15. Sun P, Zhang X, Zang X, Zhou X, Chen Y, Arunakumara KK, Liang B. Anti-hypercalcemic effect of orally administered recombinant *Saccharomyces cerevisiae* expressing salmon calcitonin on hypercalcemic rats. *Biotechnol Lett.* 2007;29:1013–8.
16. Buclin T, Cosma Rochat M, Burckhardt P, Azria M, Attinger M. Bioavailability and biological efficacy of a new oral formulation of salmon calcitonin in healthy volunteers. *J Bone Miner Res* 2002;17:1478–85.
17. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Devogelaer JP, Reginster JY, Chick R, Olson M, Benmammam H, Mindeholm L, Azria M, Christiansen C. Safety and efficacy of a novel salmon calcitonin (sCT) technology-based oral formulation

in healthy postmenopausal women: acute and 3-month effects on biomarkers of bone turnover. *J Bone Miner Res* 2004;19:1531–8.

18. Papaioannou NA, Triantafillopoulos IK, Khaldi L, Krallis N, Galanos A, Lyrakis GP. Effect of calcitonin in early and late stages of experimentally induced osteoarthritis. A histomorphometric study. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:386–95
19. Manicourt DH, Devogelaer JP, Azria M, Silverman S. Rationale for the potential use of calcitonin in osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5:285–93

20. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Karsdal MA, Olson M, Mindeholm L, Azria M, Christiansen C. Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women: a new potential treatment of osteoarthritis. *Bone* 2005;37:425–30

21. Manicourt DH, Azria M, Mindeholm L, Thonar EJ, Devogelaer JP. Oral salmon calcitonin reduces Lequesne's algofunctional index scores and decreases urinary and serum levels of biomarkers of joint metabolism in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3205–11.

ZPRÁVA

Zpráva o jednání EU Osteoporosis Consultation Panel v Bruselu 17.–18. 4. 2007

INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (IOF) A EU OSTEOPOROSIS CONSULTATION PANEL PŘIPRAVUJÍ AUDIT V EVROPSKÉM MĚŘÍTKU.

BUDE VYHODNOCENA SOUČASNÁ ÚROVEŇ PÉČE O NEMOCNÉ OSTEOPORÓZOU V EVROPĚ
A ZMAPOVÁN VÝVOJ SITUACE OD ROKU 1998

Ve dnech 17.–18. 4. 2007 se v Bruselu sešli členové EU Osteoporosis Consultation Panel, aby za podpory IOF zahájili přípravy ke druhému celoevropskému auditu o situaci nemocných s osteoporózou.

Je vypočteno, že v zemích Evropské unie dochází k osteoporotické zlomenině každých třicet sekund. Jak populace postupně stárne, lze očekávat, že každoroční počet zlomenin proximálního femoru (nejzávažnější z osteoporotických fraktur) v zemích EU do roku 2050 přesáhne více než jeden milion případů, tj. stoupne od roku 2000 dvojnásobně.

Daniel Navid, vedoucí sekretariátu IOF, mimo jiné oznámil: „Nehledě na osobní a lidskou újmu je osteoporóza pro svůj obrovský sociální a ekonomický dopad nepochybně jedním z hlavních zdravotních problémů v celé Evropě. Naléháme na politiky, abychom je přesvědčili, že prevencí zlomenin, namísto jejich léčby, lze ušetřit významnou finanční částku.“

V roce 1998 vydalo Evropské společenství Zprávu o osteoporóze (první dokument toho druhu, věnovaný jedné chorobě). Materiál již obsahoval osm doporučení ke zvýšení aktivit institucí odpovědných za zdravotní politiku státu. IOF, po zjištění, že doporučení nebyla všeobecně realizována, podpořila Audit EU, jehož výsledky v roce 2001 uveřejnil EU Osteoporosis Consultation Panel (skupina odborníků a politiků při EU). Audit shrnul vývoj situace v duchu oněch osmi doporučení, k němuž došlo v tehdejších 15 státech EU od roku 1998. Následně pak vyšel text s názvem Call to Action, v němž jsou vlády všech členských států EU žádány, aby prevencí a léčbu osteoporózy a s ní spojených zlomenin zařadily mezi priority své zdravotní politiky. Od té doby se zvýšila informovanost odborné i laické veřejnosti o incidenci a rizikových faktorech osteoporózy, a také podmínky k její prevenci a léčbě. EU se během této doby rozrostla z patnácti zemí na současných 27.

Podle IOF došlo v roce 2000 v Evropě k 3,79 milionu osteoporotických fraktur. Z nich 890 tisíc byly zlomeniny proximálního femoru. Přímé náklady, související s léčbou těchto

fraktur, dosáhly 31,7 miliardy euro. Podle očekávaných demografických změn v evropských zemích se odhaduje, že v roce 2050 by přímé náklady na terapii osteoporotických zlomenin mohly činit již 76,7 miliardy euro.

Profesorka Juliet Compston, předsedkyně EU Osteoporosis Consultation Panel, potvrdila, že nový evropský audit je k posouzení současných standardů péče o nemocné osteoporózou nezbytný. „Přestože některé státy zaznamenaly významný pokrok v této problematice, v celkovém pohledu máme obavy, že jsme zatím postoupili jen málo. Tento úplný přehled dovolí stanovit, kam bychom měli v budoucnu své úsilí zaměřit a jaké oblasti vyžadují naši pozornost,“ řekla.

Audit by měl umožnit získat věrohodná fakta o prevalenci zlomenin, dostupnosti diagnostických a ověřených léčebných postupů, o ekonomické zátěži, podpoře vládních institucí zabývajících se zdravotnictvím, informovanosti veřejnosti a vzdělávání zdravotníků v problematice osteoporózy ze všech zemí EU. Snahy vznikající pracovní skupiny přivítala také Mary Honeyball, spolupředsedkyně Osteoporosis Interest Group členů Evropského parlamentu. Audit by měl otevřít oči politikům, aby lépe pochopili nebezpečí této choroby na evropské úrovni.

Potřebná data jsou shromažďována do letošního podzimu, pak budou zpracována a uveřejněna. Mottem nadcházející dvouleté Světové kampaně proti osteoporóze 2008–2009, organizované IOF, je „Stand Tall, Speak Out for Your Bones“. Bude zaměřena právě na změnu přístupu k osteoporóze, zejména na úrovni oficiálních institucí. Nejde již jen o zvýšení informovanosti, je třeba dosáhnout politických závazků. Druhý celoevropský audit o osteoporóze by měl k těmto aktivitám významně přispět.

Prof. MUDr. M. Bayer, CSc.
člen EU Osteoporosis Consultation Panel
a EU Audit Working Group

Program kongresu SMOS, SOMOK, Luhačovice

Neděle 28. 10. 2007

15.00–15.30 **Slavnostní zahájení včetně udělení čestného členství SMOS**

15.30–15.50 **Úvodní přednáška**
Dr. Horňáková
Architektura Luhačovic

16.00–17.30 **BLOK I.
SOUČASNÁ DIAGNOSTIKA A TERAPIE OSTEOPORÓZY**

Biochemické markery kostní remodelace při klinickém hodnocení metabolických osteopatií
J. J. Štěpán (Praha) 15 min.

Současné možnosti zobrazovacích metod v diagnostice metabolických onemocnění skeletu a diagnostice kompresivních zlomenin
V. Vyskočil (Plzeň) 15 min.

Vybrané klinické parametry v predikci vertebrálních fraktur
Z. Killinger, J. Payer, D. Čierny (Bratislava) 10 min.

Cross-calibrace přístrojů DXA v ČR – pilotní program SMOS
P. Kasalický (Praha – SMOS) 10 min.

Vzťah medzi BMD a BMI pri ochoreniach štítnej žľazy
L. Bagi, Z. Killinger, P. Hruziková, D. Čierny, P. Langer, J. Payer (Bratislava) 10 min.

2-ročné zkušenosti s léčbou manifestnej osteoporózy teriparatidom
P. Vaňuga (Lübochňa) 10 min.

Vliv léčby teriparatidem na kvalitu života pacientek s osteoporózou
J. Rosa (Praha) 10 min.

10 minut diskuze

17.30–17.45 **Sponzorovaná přednáška: Zkušenosti s přípravkem SEDRON (SIRANIN) alendronát při léčbě osteoporózy u mužů i žen**
G. Bálint (Budapešť)

17.45–18.00 **Sponzorovaná přednáška: Zolendronát v léčbě postmenopauzální osteoporózy**
J. Rosa (Praha)

18.00–19.00 **Firemní přednáška firmy Eli Lilly**

20.00 **Úvodní recepce**

Pondělí 29. 7. 2007

08.30–10.00 **BLOK II.
ANTRPOMETRIE A BIOMECHANIKA KOSTÍ**

Osteoporóza u kostních dysplazií
I. Mařík (Praha), A. Maříková, O. Hudáková, E. Hyánková, D. Zemková, M. Kuklík et al. 25 min.
Diskuze 5 min.

Osteologická a ortopedická antropologie

D. Zemková (Praha), I. Mařík

25 min.

Diskuze 5 min.

Možnosti a limity biomechanické analýzy pohybu osob s osteoporózou

M. Janura (Olomouc)

25 min.

Diskuze 5 min.

10.00–11.00 **Firemní přednáška firmy ROCHE**

11.00–12.30

**BLOK III.
POSTIŽENÍ SKELETU U MALIGNÍCH CHOROB (téma 2)**

Skeletomuskulární paraneoplastické syndromy

P. Horák, V. Vavrdová, M. Žurek (Olomouc) 20 min.

Současné možnosti diagnostiky myelomové kostní choroby

V. Študla, M. Mysliveček, M. Heřman, J. Bačovský, M. Zemanová, J. Minařík, T. Pika (Olomouc)

20 min.

Osteonekróza čelisti u pacientů s mnohočetným myelomem při léčbě bisfosfonáty

L. Pour, Z. Adam, R. Hájek, M. Krejčí, M. Machálka, Z. Fojtík (Brno)

20 min.

Zmeny kostnej density u pacientok s karcinómom prsníka

B. Špáníková, B. Ostetníková 20 min.

Diskuze 10 min.

11.15–12.15 **Paralelní sympóziium firmy GE**

13.00–14.00 **Obědové sympozium firmy Servier**

14.00–14.30 **Firemní přednáška (Comfes-Hologic) Hologic**

14.30–16.00

**BLOK IV.
NEFARMAKOLOGICKÁ PREVENCE OSTEOPORÓZY**

Nutrice a osteoporóza

A. Kazda, P. Broulík (Praha)

20 min.

Výživa a sekundární osteoporóza

P. Fojtík, P. Novosad (Zlín)

15 min.

Diskuze 7 min

Vliv výživy u vegetariánů a nevegetariánů na kostní metabolismus

K. Štefíková, Z. Krivošíková, M. Krajčovičová-Kudláčková, V. Spustová, R. Dzúrik (Bratislava)

10 min.

Diskuze 2 min

Vliv obezity na osteoporózu

Z. Krivošíková, V. Spustová, K. Štefíková, R. Dzúrik (Bratislava)

10 min.

Diskuze 2 min.

Výskyt osteopenie a osteoporózy u pacientů s chronickou pankreatitidou

H. Dujsíková, J. Tomandl, A. Ševčíková, P. Dítě, M. Přecechtělová (Brno)

10 min.

Diskuze 2 min

Kouření a kost

V. Cirmanová

10 min.

Diskuze 2 min

16.00–17.00 **Firemní přednáška MSD**

17.00–18.30

**BLOK V.
SEKUNDÁRNÍ OSTEOPORÓZA A JINÉ METABOLICKÉ OSTEOPATIE (téma 6)****Estrogeny a rostoucí skelet**

M. Bayer (Praha)

8 min.

Sekundární osteoporóza u pacienta s deficitom aromatázy

P. Vaňuga, M. Pura (Lubochňa)

6 min.

Diskuze 2 min.

Kostná denzita u vybraných reumatických chorób

P. Masaryk, A. Letkovská, J. Lukáč, H. Raffayová, J. Rovenský (Piešťany)

8 min.

Osteoporóza a stav výživy u pacientov s reumatoidnou artritídou

Z. Kmečová, Z. Sekerová, E. Miklošková (Bánská Bystrica)

8 min.

Kvalita života pacientov s osteoporózou pri reumatoidnej artritíde

I. Rybár, P. Masaryk, A. Letkovská, V. Mlynáriková, D. Mičeková (Piešťany)

8 min.

Diskuze 5 min

Riziko osteoporózy u dospelých ľudí s Downovým syndrómom

M. Šustrová, Z. Krivošíková, V. Spustová, K. Štefíková (Bratislava)

8 min.

Efekt perorálnej antikoagulačnej liečby na kostný metabolizmus

E. Štěňová, L. Bagui, Z. Killinger, J. Payer, jr. (Bratislava)

8 min.

Osteomalacie u pacientky léčené antiepileptiky

L. Franeková (Praha)

6 min.

Odezva na trauma a patogeneze osteoporózy

R. Doleček, L. Pleva, R. Maeja, P. Prusenovský (Ostrava)

8 min.

Diskuze 5 min.

Účinnost léčby Pagetovy kostní choroby kyselinou zolendrovou

J. J. Štěpán (Praha)

8 min.

Diskuze 2 min.

20.00

Galavečer

Spojený s vystoupením skupiny Javory, H. + P. Ulrychovi

Úterý 30. 10. 2007

08.30–10.00

**BLOK VI.
VARIA****Hypercalciurie z pohledu nových patogenetických poznatků**

S. Skálová (Hradec Králové)

15 min.

Osa OPG/RANKL/RANK a léčba osteoporózy

Š. Kutílek (Pardubice), J. Rosa (Praha)

15 min.

Mechanismy regulace kostní resorpce: aplikace pro léčbu osteoporózy

V. Zikán (Praha)

10 min.

Diskuze 5 min

Diabetes mellitus a kost

I. Raška, P. Broulík (Praha)

10 min

Vliv antiresorpční léčby na hladinu cholesterolu

S. Jirsáková (Plzeň)

10 min

Volný tkáňový přenos a jeho role po radikálním ošetření skeletu

A. Nejedlý (Praha)

10 min

Osteoporóza u nemocných se systémovým lupus erythematoses

M. Žurek, P. Horák (Olomouc)

10 min

Diskuze 5 min.

10.00–10.45 Cofee break firmy TEVA spojený s firemní přednáškou

10.45–11.45 Firemní přednáška firmy Zentiva

11.45–13.00

**BLOK VII.
DOPORUČENÉ POSTUPY DIAGNOSTIKY A LÉČBY OSTEOPORÓZY V ČR A SR (téma 5)**

Užívané doporučené postupy pro léčbu postmenopauzální osteoporózy ve světě

J. Rosa (Praha)

10 min.

Doporučené postupy pri liečbě postmenopauzálnej osteoporózy v Slovenskej republike

J. Payer (Bratislava)

15 min.

Doporučené postupy pro léčbu postmenopauzální osteoporózy v ČR 2007

J. Rosa

15 min.

Diskuze 5 min

Sekvenční léčba osteoporózy: účinky ibandronátu po ukončení léčby teriparatidem

D. Michalská

8 min.

Vitamín A a kostní metabolismus

P. Broulík, I. Raška (Praha)

8 min.

Adherencia k liečbe osteoporózy v ortopedickej ambulanci

J. Macháčová (Bratislava)

8 min.

Diskuze 5 min

13.00 **Slavnostní zakončení kongresu**

VZŤAH MEDZI BMD A BMI PRI OCHORENIACH ŠTÍTNEJ ŽLÁZY

¹L. Baqi, ¹Z. Killinger, ¹P. Hruziková, ¹D. Čierny, ²P. Langer, ¹J. Payer

¹V. interná klinika LFUK a FNŠP Bratislava, Ružinov

²Ústav experimentálnej endokrinológie, SAV, Bratislava

Viacere štúdií skúmalo vplyv hmotnosti na BMD, a bola pozorovaná pozitívna korelácia medzi BMI a BMD. Zdá sa, že vyššie hodnoty BMI pôsobia protektívne na BMD, pritom tento efekt je ovplyvnený genetickými i rasovými faktormi.

Cieľom našej štúdie bol zistiť či tento vzťah platí aj pre pacientky s ochoreniami štítnej žľazy.

V období od októbra 2001 do decembra 2003 sme analyzovali súbor žien s rôznymi ochoreniami štítnej žľazy, $n = 304$ [v premenopauze $n = 151$; kontrola $n = 40$, vek 32,7 r., BMI 24,2; hypotyreóza $n = 41$, vek 36,3 r., BMI 24,9; hypertyreóza $n = 40$, vek 38,1 r., BMI 21,2; subklinická hypertyreóza $n = 30$, vek 37,1 r., BMI 21,5 / v postmenopauze $n = 153$; kontrola $n = 39$, vek 58,8 r., BMI 24,9; hypotyreóza $n = 40$, vek 61,9 r., BMI 26,6; hypertyreóza $n = 42$, vek 62,0 r., BMI 23,3; subklinická hypertyreóza $n = 32$, vek 60,7 r., BMI 21,7].

Denzitomerické vyšetrenie sa uskutočnilo pomocou celotelového denzitometra DXA (Hologic Delphi W – USA). Kostná denzita bola meraná v oblasti lumbálnej chrbtice L1–4 v AP projekcii a v oblasti proximálneho femuru nedominantnej končatiny. Hodnoty sme vyjadrovali v g/cm^2 a ako aj v T skóre. U všetkých žien sme hodnotili a charakterizovali všetky možné faktory, ktoré by mohli ovplyvniť sledovaný efekt vybraných ochorení štítnej žľazy na kosť (BMI, vek, tyreoidálny status, dĺžky trvania choroby, menopauza).

Pri hypotyreóze: Pred menopauzou neboli zaznamenané významné korelácie medzi BMD a BMI. U postmenopauzálnych, medzi BMI a BMD bola pozitívna korelácia s BMD L-chrbtice ($r = 0,61$, $p < 0,001$), a s BMD femuru ($r = 0,341$, $p = 0,031$).

Pri hypertyreóze: Pred menopauzou, sme pozitívnu koreláciu zaznamenali medzi BMI a BMD v oblasti L-chrbtice ($r = 0,478$, $p = 0,0019$) a proximálneho femuru $r = 0,352$, $p = 0,026$). Po menopauze, medzi BMI a BMD L-chrbtice bola významná pozitívna korelácia ($r = 0,422$, $p = 0,056$).

Pri exogénnej subklinickej hypertyreóze: Pred menopauzou, sme pozitívnu koreláciu zaznamenali medzi BMI a BMD, v oblasti L-chrbtice ($r = 0,407$, $p = 0,025$) a v oblasti proximálneho femuru ($r = 0,422$, $p = 0,024$), u postmenopauzálnych pacientiek nebola žiadna korelácia medzi BMI a BMD.

Súhrnne pri hypotyreóze, sme v súlade s literárnymi údajmi zistili pozitívnu koreláciu medzi BMI a BMD len u pomerne rizikovejšej skupiny postmenopauzálnych žien.

U hypertyreózy (endogénna i subklinická exogénna) bola významnejšia pozitívna korelácia medzi BMD a BMI u všetkých skupín.

Na základe našich výsledkov a v porovnaní s literárnymi údajmi konštatujeme, že hodnoty BMI pozitívne korelujú s hodnotami BMD, majú významnú úlohu pri vzniku kostných zmien, a môžu významne ovplyvňovať výsledky kostných zmien u pacientov s ochorením štítnej žľazy.

ESTROGENY A ROSTOUCÍ SKELET

M. Bayer

Klinika detského a dorostového lékařství 1. LF UK, Praha

O vlivu estrogenů pro metabolismus kostní tkáně uvažoval již Fuller Albright v prvé polovině minulého století. Estrogeny vznikají konverzí testosteronu a jeho derivátů pomocí enzymu aromatázy. Ovlivňují buňky různých tkání včetně kostních. Estrogeny působí na kost anabolicky. Děje se tak snížením resorpce kostní tkáně (pokles aktivity osteoklastů i osteoklastogeneze; stimulace apoptózy osteoklastů) a podporou kostní formace (vzestup diferenciacie osteoblastů, a to i v nepřítomnosti estrogenního alfa receptoru; útlum apoptózy osteoblastů i osteocytů). Kritickou periodou v růstu skeletu je puberta, během níž se tvoří až 40 % kostní tkáně. Estrogeny se významně podílejí na proliferaci, diferenciaci a posléze apoptóze chondrocytů, vedoucí po fázi rychlého růstu k zániku růstové ploténky a ukončení růstu. Malé koncentrace estrogenů spolu s androgeny podporují periostální formaci kosti, zatímco vysoké koncentrace estrogenů ji tlumí. Tento duální účinek se uplatní v pohlavní diferenciaci růstu skeletu. Estrogeny mimoto u dívek podporují depozici minerálu na endostálním povrchu kostí, což je možná součástí biologické adaptace na očekávanou graviditu a laktaci. Při chybění estrogenů během růstu je snížena i anabolická reakce osteocytů na mechanickou zátěž. U dívek s necitlivostí vůči androgenům může dojít k normálnímu růstovému spurtu i vývoji, zatímco u chlapců s deficitem aromatázy chybí jak růstový spurt, tak včasný uzávěr šterbin. Závěry: Estrogeny ovlivňují metabolismus skeletu zejména na úrovni kostní remodelace. Intenzita růstového spurtu během puberty a následný uzávěr růstových šterbin je řízen převážně estrogeny i u chlapců. Při deficitu pohlavních hormonů dochází k poruše transkripčních regulací, vychýlení rovnováhy mezi kostní resorpcí a formací a ztrátě kostní hmoty s následným poklesem mechanické odolnosti skeletu.

OSTEOPORÓZA A VITAMÍN A

P. Broulík, I. Raška

III. interní klinika 1. LF UK Praha

Remodelace kosti probíhá jak v kortikální, tak i trámčité kosti. Sekvence remodelačních dějů začíná aktivací prekursorů osteoklastů, pokračuje osteoklastickou osteoresorpcí a končí osteoblastickou novotvorbou. Převaha osteoresorpce nad novotvorbou vede k onemocnění kosti nazývané osteoporóza. Je celá řada faktorů (cytokinů, hormonů) vedoucích k zvýšené osteoresorpci.

Stále velice rozporuplná je otázka vitamínu A v kostním metabolismu. Vitamín A po oxydaci se mění jednak v retinaldehyd (retinol) důležitý pro normální vidění a kyselinu retinovou jež má vliv na morfogenesi, růst a diferenciaci buněk a diferenciaci a stimulaci aktivity osteoklastů. Zdrojem vitamínu A je jaterní tkáň, ryby a provitamíny vitamínu A – karoteny obsažené v zelenině. 50 z 600 karotenoidů v přírodě se metabolizuje na vitamín A. V potravě nejbohatší je beta karoten. Kyselina retinová má prokázané receptory na osteoklastech.

Je známo, že příjem většího množství vitamínu A má nepříznivé účinky na kostní metabolismus. V studii Feskaniče (2002) vyšší příjem vitamínu A vedl u amerických post-

menopauzálních žen k vyššímu riziku zlomenin kosti stehenní. Rovněž Michaelson (2003) u švédských mužů nalezl přímý vztah mezi hladinou kyseliny retinové a zlomeninami.

V naší práci jsme použili ATRA (all-trans-retinoic acid) v dávce 20 mg/kg/den po dobu 3 týdnů i.p. u myších samců jednak kastrovaných a jednak intaktních. U obou skupin u kterých byla podávána ATRA došlo k výraznému poklesu kostní denzity a zvýšení markeru osteoklastické aktivity (ACP) ve srovnání s skupinami jednak kastrovaných a jednak intaktních myší.

Z pokusu vyplývá, že podávání vitamínu A zvláště nemocných s výrazným deficitem sexagenů ještě dále zhoršuje stupeň osteoresorpce.

SMOKING AND THE SKELETON

V. Cirmanová^{1,2}, M. Bayer², M. Hill¹, L. Stárka¹

¹Institute of Endocrinology Prague, Czech Republic

²Charles Universities in Prague 1st Faculty of Medicine, Czech Republic

Introduction

Smoking is harmful for many aspects of health, and the skeleton is no exception. A number of reports have documented decreased bone mineral density (BMD) and increased fracture risk in smokers, although the mechanisms responsible have not been clearly established. In particular, the relative effects of tobacco use on the attainment of peak bone mass and on age-related bone loss are uncertain, as are the contributions to bone loss and fracture of a number of lifestyle variables that are commonly linked to smoking.

Strength of evidence

Current evidence strongly supports causal relationship between smoking and a risk of hip fracture. The association between smoking and other fracture site also suggest causality.

The adverse effects of smoking on bone health are generally accepted. A number of studies have found that postmenopausal bone loss among women who smoke is greater than in non-smokers, and the difference increases with age. One study found that the additional loss in BMD among current smokers was about 2 % for every 10 years increase in age. This translates to an increase in lifetime risk of hip fracture by of about 50 %. The risk of hip fracture among postmenopausal women who smoke almost doubled from the age 60 to the age 90 (RR 1.17 and 2.08 respectively). Other studies have had similar results, showing the risk of hip fracture among current smokers ranging between 1.1–3.03.

There have been fewer studies on genetic fracture site. However, the risk of any fracture is also increased among smokers (RR 1.25–2.71) compared to non-smokers.

Biological plausibility

Several mechanisms how smoking may promote net bone loss and consequent increase of the risk of fracture have been suggested, such as:

- Increase in thyroid hormone levels, possibly by inhibited

iodide transport and organification, and increase of the efflux of iodine from the thyroid gland; or inhibited tyrosine deiodination by limiting iodothyronine deiodinase activity, leading to reduction of BMD

- Direct toxic effects of the components of tobacco smoke on bone
- Impaired calcium absorption caused by alterations in parathyroid hormone (PTH) and serum calcitriol levels in smokers, leading to reduction in bone mass.
- Changes in vitamin D metabolism, with lower levels of vitamin D in smokers.
- Altered levels of adrenal androgens, possibly by the inhibition of either 21 or 11 β -Hydroxylase in adrenal cortex. Elevated adrenal androgen levels could contribute to lower BMD.
- Earlier menopause due to elevated follicle-stimulating hormone (FSH) concentrations. This extends the period of accelerated postmenopausal bone loss.
- The antiestrogenic effects of smoking may lead to reduction in BMD, and reduced benefit of hormonal replacement therapy.
- Elevated levels of cortisol in smokers. Hypercortisolism may have a negative effect on postmenopausal bone strength.

Dose response

Smoking has an independent, dose-dependent effect on bone loss, increasing fracture risk on any site. The risk of hip fracture has been found to increase with increasing tobacco consumption and with smoking duration. A recent study on older men found a linear relationship between the amount of tobacco smoked per day and fracture risk among current smokers, but smoking duration was not found to have substantial influence on fracture risk.

At least one study suggests that exposure to second-hand smoke during youth and early adulthood may increase the risk of developing low bone mass.

Reversibility

Smoking cessation may have a positive influence on bone mass and thus decrease the risk of fracture. A number of studies have shown a reduced fracture risk among former smokers compared to current smokers indicating the negative effects of smoking on bone may be reversible. The risk of fracture decreases when the time from smoking cessation increases. Smoking cessation has been shown to significantly reduce the risk of hip fracture in men after 5–10 years. The deleterious effects of smoking on bone may last somewhat longer in female ex-smokers. One study found that female ex-smokers showed no decline in risk until after 10 years of smoking cessation.

Conclusion

Cigarette smoking was first identified as a risk factor for osteoporosis more than 20 years ago. Osteoporosis can often be prevented. Osteoporosis is „silent“ disease: it can progress for many years without symptoms until a fracture occurs. It has been called „a pediatric (childhood) disease with geriatric (old age) consequences,“ because building healthy bones in youth helps prevent osteoporosis and frac-

tures later in life. However, it is never too late to adopt new habits for healthy bones.

Supported by grant Nom. NR/9055-4 of the Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic.

ODEZVA NA TRAUMA A PATOGENEZA OSTEOPORÓZY

R. Doleček, L. Pleva, R. Madeja, P. Prusenovský, P. Segarová

Traumacentrum a Interní Klinika FNŠP Ostrava-Poruba

Každé větší trauma aktivuje systém Hypothalamus-Hypofýza-Nadledviny a Odezvu Akutní Fáze (OAF). **Během této odezvy se nápadně zvyšují ukazatelé resorpce kostní tkáně** (Kyselý fosfatázy, CTX, NTX, Prolin-Hydroxyprolin /PHP/, Deoxypyridinolin /DPD/, je výrazně zvýšený sRANKL/. Spolu s nimi stoupají, i když později a někdy méně, i ukazatelé kostní formace (ALP, Osteokalcin /OC/, PICP, Osteoprotegerin /OPG/). Po závažných traumatech je OC velmi nízký. Po traumatech je významný pokles tCa (celkové Ca) i iCa (ionizované Ca), zřejmě následkem přesunu kalcia do buněk, stoupá anorganický fosfát (iP). Souběžně s tím, jako ochrana hladin Ca, je výrazný vzestup PTH, u závažných traumat velmi značný. Odbourávání (resorpce) kostní tkáně podporují zvýšené až velmi vysoké hladiny interleukinu-6 (IL-6), zvýšení TNF α , vzestup produkce kortizolu, pokles anabolického DHEA-S, u mužů dramatický pokles testosteronu, dihydrotestosteronu (DHT) a volného testosteronu. Po závažných traumatech stoupá u mužů (M) i žen (Ž) 17 β -estradiol, zřejmě jako anabolický činitel. IL-10 má blokující účinek na odezvu, sIL-2R ukazuje přítomnost imunologické odezvy, stoupá až později, při různých komplikacích, např. při sepsi. Denzitometricky jsou poslední rok kontrolování nemocní po závažných traumatech (LS páteř, krček kosti stehenní), pak za 1/2 roku po úrazu, dochází k poklesu BMD (Bone Mineral Density).

Bylo vyšetřeno a sledováno 64 nemocných po traumatech (48 mužů, 16 žen), jejich traumata byla hodnocena pomocí ISS (Injury Severity Score). Po velmi závažných traumatech (ISS > 30) přežilo 22 M a Ž, 15 zemřelo, 4 muži už během prvního dne po traumatu (ISS 50 \pm 4, věk 21 \pm 2). Bylo sledováno 28 různých ukazatelů (viz výše) ve dnech 1 – 7 – 14 – 28, pokud se toho dožili a pokud nebyli přeloženi na jiná oddělení. U některých se přechodně objevily i krajně nízké hladiny kortizolu (12, 17, 22 nmol/l apod.). **Průměrné** hladiny kortizolu v den úrazu byly normální, ojediněle velmi vysoké, u 4 zemřelých v den úrazu byly nižší (231 \pm 94 nmol/l) nežli u těch, kteří přežili (555 \pm 86). Hodnoty volného kortizolu v moči/24 hod. jsou lepším ukazatelem odezvy nadledvin, nežli jednorázové určení kortizolu v séru. Pro úspěšné přežití těžkého traumatu nejsou nezbytné vysoké hladiny kortizolu v séru. Je zajímavá zkušenost, že zatím co hladiny DHEA-S po ACTH jednoznačně stoupají, po traumatech, po popálení významně klesají. Hladiny 25OH vitamínu D3 po traumatech jsou v průměru při dolní hranici normálních hodnoty, u některých jedinců však byly i krajně nízké (např. i kolem 5 μ g/l).

Z výsledků, jako závěr, lze doporučit některé léčebné postupy po závažných traumatech. Vzhledem k výraznému katabolizmu a poklesu různých ukazatelů anabolických pochodů, bude asi vhodné na začátku podávání anabolik

(např. nandrolon fenyl propionát, Superanabolon®), u postižení kostí kalcitonin, snažit se upravit (?) přehnaně nízké hladiny kalcia, po úrazu podat jednorázově parenterálně vitamín D3, uvažovat o podávání glukokortikoidů u některých krajně těžkých stavů (viz občasné zjištěné velmi nízké hladiny kortizolu).

VÝSKYT OSTEOPENIE A OSTEOPORÓZY U PACIENTŮ S CHRONICKOU PANKREATITIDOU H. Dujsíková

Úvod:

Chronická pankreatitida je dlouhodobé zánětlivé onemocnění slinivky břišní spojené s maldigescí a v pokročilých stádiích také malabsorbci. Cílem našeho sledování bylo zjistit výskyt kostních změn u pacientů s chronickou pankreatitidou.

Materiál a metody:

Celkem bylo vyšetřeno 76 pacientů (23 žen a 53 mužů) s chronickou pankreatitidou různého stupně postižení, diagnostikovaných zejména EUS, ERCP a CT. Průměrný věk pacientů v době provedení denzitometrie byl 48,19 \pm 13,83 let. Abusus alkoholu byl zaznamenán u 3 pacientů (3,95 %).

Ze souboru byli vyřazeni pacienti s možnou postmenopauzální a senilní osteoporózou a také pacienti, jejichž další diagnóza byla spojena s dlouhodobým užíváním kortikosteroidů či malabsorbčním syndromem a mohla tak negativně ovlivnit hodnoty kalciofosfátového metabolismu.

U všech pacientů byly stanoveny sérové koncentrace Ca, P, B-ALP, 25-OH vitamín D, 1,25(OH) $_2$ vitamín D, kostní markery PINP a ICTP a odpady Ca a P do moči za 24 hodin.

Jako základní metoda pro stanovení kostní hustoty byla využita denzitometrie.

Zpracovány byly hodnoty získané měřením BMD v oblasti lumbální páteře (L1–L4) a proximálního femuru u všech osob v souboru.

U pacientů se sníženou kostní denzitou pod 1,0 SD byla vyloučena jiná příčina sekundární osteopatie: hepato-, nefropatie, hyperparatyreosa, malnutrice, Cushingův sy, hypertyreóza, hypergonadismus u mužů a mnohočetný myelom.

Výsledky:

Snížená kostní denzita pod 1,0 SD byla zjištěna u 38 % pacientů, z toho bylo 83 % mužů a 17 % žen, osteoporóza s rizikem fraktury u 4 pacientů (13,8 %) a fraktura krčku femuru na podkladě osteoporózy byla diagnostikována u 1 pacienta.

Ve skupině bez kostní patologie byla průměrná hodnota sérového vápníku 2,23 mmol/l fosforu 1,16 mmol/l, 25-OH vitamínu D 58,36 nmol/l, 12,8 % pacientů trpělo hypovitaminózou D2. Průměrná sérová koncentrace 1,25-(OH) $_2$ vitamínu D činila 126,58 pmol/l a žádný pacient nebyl hypovitaminózní.

Ve skupině s výskytem osteopenie a osteoporózy byla průměrná sérová koncentrace vápníku 2,33 mmol/l, fosforu 1,19 mmol/l, vitamínu 25-OH 35,33 nmol/l a 33% pacientů bylo hypovitaminózních D2, průměrná sérová koncentrace

1,25-(OH)₂ vitamínu D byla 108,74 pmol/l a hypovitaminózních bylo 3,3 %.

Vystupňovaná osteoformace byla zaznamenána u 6,4 % pacientů bez kostní patologie a u 10 % s kostní demineralizací.

Vystupňovaná osteodestrukce byla u 14,9 % pacientů s normální kostní hustotou a u 30 % pacientů s osteopenií či osteoporózou.

V diferenciální dg.sekundárních osteopatií byla zjištěna u 1 pacienta chronická renální insuficience s mírnou hyperparatyreózou a u 1 pacienta hyperkalciurie s normokalcémií, jejíž příčina se vyšetřuje.

Závěr:

Nízké sérové koncentrace 25-OH vitamínu D jsou velmi pravděpodobně příčinou vysokého procenta (38 %) výskytu osteoporózy a osteopenie u pacientů s chronickou pankreatitidou v našem souboru. Významné procento osteopatie u mužů (88 %) lze vysvětlit protektivním vlivem ženských pohlavních hormonů ve fertilním věku ženy, ale také nízkým počtem žen v našem souboru. Není příliš mnoho studií zabývajících se kostními změnami u pacientů s chronickou pankreatitidou, ale nezanedbatelné procento výskytu kostní patologie v našem souboru ukazuje na potřebu osteopatie diagnostikovat a včasným zahájením léčby zlepšit kvalitu života u pacientů s chronickou pankreatitidou.

SKELETOMUSKULÁRNÍ PARANEOPLASTICKÉ SYNDROMY

P. Horák, V. Vavrdová, M. Žurek

III. interní klinika, FN a LF UP Olomouc

Nádorová onemocnění jsou poměrně často doprovázena paraneoplastickými syndromy. Jedná se o heterogenní skupinu příznaků, které vznikají v organismu v důsledku nádorového procesu nezávisle na jeho primární lokalizaci či metastáze. Jsou indukovány řadou působků produkovaných maligními buňkami jako jsou peptidy, hormony, autokrinní a parakrinní mediátory, autoprotilátky, cytokiny či cytotoxické leukocyty. Paraneoplastické syndromy se vyskytují také v rámci pohybového systému, kde mohou napodobit řadu revmatologických chorob. Postihují samotné klouby, ale rovněž periartikulární tkáň, svaly, cévy, kůži či skelet. Mezi nejčastější kloubní paraneoplastické syndromy patří hypertrofická osteoartropatie, která se vyskytuje zejména u primárních a sekundárních nádorů plic, méně pak u nádorů gastrointestinálního traktu. Karcinomatózní artritida je seronegativní artritida, která může napodobovat revmatoidní artritidu a bývá přítomna u karcinomů plic, tlustého střeva a prsu. Primární systémová (AL) amyloidóza může být doprovázena amyloidovou artritidou, většinou je také doprovázena dalšími projevy amyloidózy. Jacoudova artropatie postihující predilekčně drobné klouby rukou, původně spojovaná s revmatickou horečkou, byla vzácně zaznamenána u metastazujícího karcinomu plic. Dermatomyozitida a Lambert-Eatonova myastenie jsou vzácné paraneoplastické myopatie doprovázející solidní tumory ovarií, plic, GIT, prsu. Některé další systémové choroby pojiva může napodobovat paraneoplastický „lupus like“ syndrom či polymyalgia revmatica s nebo bez temporální arteriitidy. Kožní posti-

žení připomínající některé revmatické nosologické jednotky bývá přítomno v rámci paraneoplastické vaskulitidy (vlasatobuněčná leukémie, lymfomy, mnohočetný myelom, myelodysplastický syndrom, méně často solidní tumory), eosinofilní fasciitidy (karcinomy prsu, myeloproliferativní a lymfoproliferativní stavy) či „skleroderma like“ syndromů (karcinomy žaludku prstu, plic, melanom, POEMS syndrom). V rámci vaskulopatických změn se lze setkat také s digitální nekrózou při karcinomu plic, urogenitálního či zažívacího traktu, Raynaudovým či antifosfolipidovým syndromem v souvislosti s tumory plic, GIT, ovarií, prostaty či hematologickými zhoubnými procesy. Nemocné s karcinomem plic, ovaria GIT či myeloidní leukémií může postihnout algodystrofický syndrom. Onkogenní osteomalacie je vzácný syndrom, který doprovází většinou benigní nádory mesenchymálního původu.

V případě této jednotky se jedná o získanou hypofosfatemickou osteomalacii. Paraneoplastické revmatické syndromy mohou být první známkou skryté malignity a jejich včasné rozeznání je důležité pro časnou diagnostiku nádoru a zahájení léčby.

MOŽNOSTI A LIMITY BIOMECHANICKÉ ANALÝZY POHYBU U OSOB S OSTEOPORÓZOU

M. Janura

V současné době není pochybností o tom, že pro výzkum v oblasti osteoporózy je využití poznatků z biomechaniky nezbytné. Zatímco studie týkající se biomechaniky kostí, jejich defektů, možností náhrad apod. jsou poměrně frekvencované, využití analýzy pohybu u skupin osob s osteoporózou je odborné veřejnosti prakticky neznámé.

Přitom je to právě biomechanika, která disponuje širokou škálou metod pro možnost určení základních kinematických (dráha, rychlost, ...) a dynamických (silové parametry) charakteristik. Využitím těchto postupů lze určit změny, ke kterým dochází vlivem nemoci, stejně tak jako pozitivní difference způsobené její léčbou, cíleně zaměřenými pohybovými aktivitami apod.

Při výběru analyzovaných pohybových činností zpravidla používáme ty, které jsou pro člověka typické. Základní studie jsou zaměřeny na analýzu postury, s přihlédnutím k držení jednotlivých segmentů a s určením zátěže, kterou způsobuje vadné držení. Součástí těchto měření je hodnocení posturální stability na tenzometrických plošinách jako výchozího předpokladu pro možnost provedení pohybu. Odtud plynule přecházíme na určení dynamické stability. Deficit v této oblasti je závažným kritériem, které má za následek možnost vzniku pádu. Tím se dostáváme k analýze základní lokomoce, kterou je chůze v jejích různých modifikacích. V tomto případě je završena etapa, kterou můžeme označit jako základní při využití biomechaniky pro analýzu pohybu.

Samozřejmě i zde, stejně jako v ostatních vědních oborech, které se zabývají lidským tělem, nacházíme množství limit (velké interindividuální i intraindividuální rozdíly, určování parametrů z povrchu těla, ...). Aby nedošlo k nesprávným interpretacím, je nutné chápat sledovanou pohybovou činnost v co nejširších souvislostech. Jednou z možností jak úspěšně řešit tuto situaci je vzájemná spolupráce mezi odborníky z více vědních disciplín.

VLIV ANTIRESORPČNÍ LÉČBY NA HLADINU CHOLESTEROLU

S. Jirsáková, V. Vyskočil

(II. interní klinika LF UK v Plzni – Osteocentrum)

Cíl: Vycházeli jsme z předpokladu, že léky používané k léčbě osteoporózy mají vliv na hladinu sérových lipidů. Sledovali jsme vedlejší efekt bisfosfonátů (Fosamax), SERM (Evisty) a výsledky jsme porovnávali s hodnotami sérových lipidů u pacientů léčených kombinací vápníkového preparátu a vitamínu D.

Bisfosfonáty blokují mevalonátovou cestu, a tím ovlivňují funkci enzymu farnesylpyrofosfatázy, což by mohlo mít za následek pokles hladiny cholesterolu. U SERM je vliv na hladinu sérových lipidů dobře znám. Kontrolní skupinu tvořili pacienti léčení kombinací vápníkového preparátu a vitamínu D.

Metodika: Porovnávali jsme hladiny sérového cholesterolu a triacylglyceridů (před začátkem léčby a po tříleté léčbě) u pacientů léčených Fosamaxem, Evistou, či kombinací vitamínu D a vápníku. Nikdo z pacientů nebyl současně léčen žádným typem hypolipidemické léčby.

Celkem byla vyšetřena hladina sérových lipidů (cholesterolu a triacylglyceridů) u 144 pacientů (110 žen a 34 mužů) léčených od r. 2004 po dobu 3 let Fosamaxem. Průměrný věk 68,4 let. Druhou skupinu tvořily pacientky léčené po tři roky Evistou. (40 žen, průměrný věk 55,86 let). Třetí – kontrolní skupinou byli pacienti léčení kombinací vápníku a vitamínu D, (50 pacientů, 16 mužů, 34 žen, průměrný věk 69,36 let). Poté jsme porovnali u všech třech skupin hladinu cholesterolu a triacylglyceridů před zahájením léčby a po třech letech od zahájení léčby daným lékem.

Výsledky:

Fosamax: Počáteční hladina cholesterolu byla 6,15, po léčbě hodnota poklesla na 5,73 TAG byla před léčbou 1,69, po tříleté léčbě Fosamaxem 1,53.

Evista: Cholesterol před léčbou 6,22, po léčbě 5,94, TAG před terapií 1,67, po třech letech léčby 1,55.

Vitamín D a vápník: Před zahájením léčby cholesterol 6,21, po léčbě 6,24, TAG na začátku 1,70, po terapii 1,69.

Závěr: Potvrdil se nám předpoklad, že bisfosfonáty blokádou mevalonátové cesty ovlivňují tvorbu cholesterolu v buňkách. Následkem zásahu do metabolické cesty cholesterolu zřejmě došlo k poklesu sérové hodnoty cholesterolu. Současně se zlepšila hodnota TAG. Potvrdil se vedlejší účinek bisfosfonátů, které blokují stejnou metabolickou cestu jako statiny. U druhé skupiny pacientů došlo také k poklesu hladin sérového cholesterolu a TAG. U kontrolní skupiny pacientů hladina sérového cholesterolu narostla z 6,21 na 6,24, TAG zůstali beze změny.

CROSS-CALIBRACE PŘÍSTROJŮ DXA V ČR-PILOTNÍ PROGRAM SMOS

P. Kasalický

DC MEDISCAN (za výbor SMOS)

Pro dosažení jednotných a porovnatelných výsledků v diagnostice osteoporózy na řadě různých pracovišť, popřípadě pro sledování efektu léčby, je nezbytné porovnání a standardizace použitých denzitometrických přístrojů. Tato činnost, která je nutná pro porovnatelnost výsledků, je standardně

prováděna pro účely multicentrických klinických hodnocení. Pro cross-calibraci v rámci hodnocení jsou používány obvykle fantomy BFP a Hologic Spine (antropometrický model), ESP (European Spine Phantom) zkoušený pro tyto účely v některých zemích je primárně určen pro CT přístroje a v praxi se již nepoužívá.

Pro porovnání přístrojů DXA používaných v ČR připravil SMOS pilotní projekt, jehož cílem je stanovit jak kolísání změřených absolutních hodnot BMD jednotlivých DXA přístrojů, tak použité referenční databáze, a zjistit porovnatelnost výsledků hodnocení L páteře v rámci ČR s ohledem na použité přístroje.

Porovnatelnost výsledků těchto měření je základním předpokladem pro to, aby ve všech lokalitách ČR byla identická hranice jak pro detekci osteoporózy, tak pro zahájení léčby ve vazbě na indikační limitace dané platnou lékovou vyhláškou.

Je použit Hologic Spine Phantom, který je změřen na každém pracovišti 16x (při různých nastaveních parametrů pohlaví – muž i žena, a věku – 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80let v okamžiku měření). Následně je stanovena střední hodnota BMD a kolísání těchto hodnot. Další součástí programu je evidence použitých referenčních databází a jejich vliv na hodnocení dosažené absolutní hodnoty BMD.

Jsou předloženy první výsledky z vybraných Osteocenter ČR, ve kterých proběhlo toto měření, během období červen–září 2007.

AKTUÁLNÍ POZNATKY V NUTRIČNÍ PREVENCI A TERAPII OSTEOPORÓZY

A. Kazda^{1,2}, P. Broulík³

¹Katedra klinické biochemie IPVZ Praha

²ÚKBLD 1. LF a VFN Praha

³III. interní klinika 1. LF a VFN Praha

Léčebné režimy při osteoporóze obvykle obsahují zmínku o životním stylu a suplementaci živin, ale základní důraz je kladen na zjišťování denzity kostního minerálu a farmaceutickou intervencí. Dosavadní výzkum vlivů nutrice na prevenci a léčbu osteoporózy čeká na dostatečnou odezvu v klinické praxi. V současné době je z nutričních elementů věnována pozornost optimálnímu zastoupení esenciálních mastných kyselin, stroncia, vitamínu K a vitamínu D. Je diskutován i potenciálně škodlivý vliv acidifikujících komponent stravy. **Esenciální mastné kyseliny (MK):** Poměr $\omega 6$ MK : $\omega 3$ MK byl před 200 léty 1–2 : 1, v západní dietě je nyní až 16 : 1. V Japonsku, kde jsou fraktury kyčle méně frekventní, je 4 : 1. Obě rodiny těchto MK skýtají substráty pro produkci eikosanoidů, mezi které patří prostaglandiny, leukotrieny a tromboxany. Produkty řady $\omega 6$ vedou k vzestupu prostaglandinu E2 a prozánětlivě působících cytokinů. Dochází k aktivaci osteoklastů a ke kostní resorpci. Produkty řady $\omega 3$ prozánětlivé cytokiny potlačí a kostní resorpci sníží, usnadní resorpci kalcia ve střevě, sníží jeho vylučování močí, zvýší jeho ukládání do kostí a syntézu kostního kolagenu. $\omega 3$ MK jsou obsaženy v rybím tuku a v některých rostlinných olejích. **Stroncium:** Přírod stabilní (nikoli radioaktivní!) formy zvyšuje tvorbu kostí a denzitu kostního minerálu (BMD) a je prevencí fraktur. Potravin z polí hnojených umělými hnojivy a ošetřených pesticidy a herbicidy mají nižší obsahy stroncia, než produkty pěstované

vané tradične. Jsou diskutovány i per os podávané sole stroncia a jejich snášenlivost. **Vitamín K:** Má význam pro tvorbu osteokalcinu, úlohu při indukci kostí osteoblasty, inhibuje tvorbu osteoklastů a snižuje resorpci kostí inhibicí prostaglandinu E2. Jeho deficit vede k poklesu BMD a k dramatickému zvýšení počtu fraktur, suplementace k poklesu postmenopauzální ztráty kosti a frekvence fraktur kyčle. **Vitamín D:** Je nutno vyhodnotit hypovitaminózu u mladých osob s ohledem na dosažení vrcholové kostní hmoty. U dávek 800 IU/d i v kombinaci s kalcium není vždy prokázán vliv na frekvenci fraktur. Doporučuje se sledovat hladiny v séru, měly by být ≥ 80 nmol/l. Jsou známá rozmezí nižších hodnot, při nichž se zvyšuje PTH a markery kostní resorpce. **Vliv diety na vnitřní prostředí:** V přímé závislosti na celkovém příjmu bílkovin a vyšším podílu živočišných na úkor rostlinných se zvyšuje frekvence fraktur kyčelního kloubu; byly sledovány populace ve 33 zemích. Živočišné bílkoviny zvyšují endogenní produkci kyselin. Rostlinná strava obsahující sole kalía s anionty organických kyselin (po požití metabolizované na bikarbonát) alkalizuje. Zvýšená dietní endogenní produkce kyselin vede ke chronické, mírné metabolické acidóze. Alkalické sole kalcia jsou pak z kosti uvolňovány a pufrují nálož kyselin. Po tisíciletí jedlo lidstvo dietu chudší na Na+ a bohatší na alkalizující sole K+. Dnes přijímáme hojně acidifikující NaCl, zatímco sole K+ v živočišných produktech a obilovinách téměř nejsou. **Závěr:** Jednotlivé výše zmíněné složky potravy mají ve vhodném množství příznivý vliv na zdraví kosti. Další studie musí ozřejmit vliv jejich společného optimalizovaného přívodu formou jakéhosi osteoporotického koktejlu.

VYBRANÉ KLINICKÉ PARAMETRE V PREDIKCI VERTEBRÁLNÝCH FRAKTÚR

Z. Killinger, D. Čierny, L. Baqi, J. Payer

V. interná klinika FNŠP a LF UK, Bratislava

V posledných rokoch sa pri stanovení rizikového profilu pacienta do popredia dostáva otázka kvality kosti. Dôsledkom je hodnotenie viacerých na BMD nezávislých parametrov vyjadrujúcich riziko zlomeniny.

Jedným z najzávažnejších a súčasne v klinickej praxi merateľných parametrov je výskyt vertebrálnych fraktúr. Fraktúry stavcov sú často asymptomatické a unikajú pozornosti. K podozreniu na prítomnosť kompresívnej fraktúry stavcov nás vedú viaceré klinické ukazovatele ako napr. strata výšky, vzdialenosť medzi dolným okrajom rebier a horným okrajom panvy, vzdialenosť tyla od steny a prítomnosť kyfózy, telesná výška a hmotnosť a mnohé ďalšie. Ich výpovedná hodnota pre výskyt fraktúr v oblasti stavcov však nie je dostatočne známa.

Cieľom práce bolo zistiť senzitivitu vybraných klinických parametrov pre zachyť vertebrálnej fraktúry. Zistené nálezy v rizikovej skupine (selektovanej na základe vybraných klinických parametrov) sme porovnávali s výskytom fraktúr v skupine pacientov štandardne odosielaných na denzitometrické meranie.

Do hodnotenia sme zahrnuli 277 žien po menopauze s priemerným vekom 77 r. Vekové rozpätie bolo 54–89 r. Z toho 130 pacientov bolo v rizikovej skupine (selektovanej na základe vybraných klinických ukazovateľov) a 147 pacientov v skupine štandardne odoslaných na denzitometrické

vyšetrenie (na základe platných kritérií pre indikáciu vyšetrenia).

Deformity sme hodnotili semikvantitatívne podľa Genanta z DXA bočného zobrazovacieho skenu na prístroji Hologic Discovery za použitia IVA (instant vertebral assessment).

Zistili sme výrazne vyšší výskyt vertebrálnych fraktúr (67 %) v selektovanej rizikovej skupine v porovnaní s neselektovanou skupinou (32 %) ako aj v porovnaní s údajom o prevalencii fraktúr v populácii. Výrazne vyšší bol hlavne podiel pacientov s mnohopočetnými fraktúrami v selektovanej skupine oproti kontrolnej skupine (56 % vs. 6 %), pričom mnohopočetné zlomeniny sa podieľajú najväčšou mierou na morbidite a mortalite pacientov s osteoporózou.

Autori považujú preto stanovovanie vybraných klinických parametrov ako dostatočne senzitivné na zachytenie pacientov s vertebrálnymi fraktúrami. Hodnotenie na základe DXA bočného skenu je rýchle, neinvazívne a mohlo by v klinickej praxi prispieť k detekcii pacientov s vysokým rizikom fraktúry bez ohľadu na nameranú kostnú denzitu.

OSTEOPORÓZA A STAV VÝŽIVY U PACIENTOV S REUMATOIDNOU ARTRITÍDOU

Z. Kmečová, Z. Sekerková, E. Miklošková

Interná klinika FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Úvod: Jednou z príčin rozvoja sekundárnej osteoporózy je reumatoidná artritída. Príčina zníženia kostnej denzity je podobne ako u iných ochorení multifaktorová. Podieľajú sa na nej genetické faktory, vek, pohlavie, telesná aktivita, stav výživy, liečba ako aj samotné zápalové ochorenie.

Cieľ práce: Z množstva rizikových faktorov sme sa zamerali na sledovanie výskytu kostných zmien u pacientov s reumatoidnou artritídou vo vzťahu k stavu výživy a liečbe kortikoidmi.

Pacienti a metódy: Súbor tvorilo 180 pacientov (36 mužov a 144 žien) s reumatoidnou artritídou. U pacientov sme hodnotili kostnú denzitu (T skóre) osteodenzitometrickým vyšetrením v oblasti bedrového kĺbu a L chrbtice metódou DXA (Hologic Discovery). Nutričný stav sme hodnotili na základe nutričnej anamnézy, antropometrických meraní a laboratórnych vyšetrení (albumín, lymfocyty).

Výsledky: Zistili sme, že pacienti s reumatoidnou artritídou majú zníženú kostnú denzitu (norma 36 %, osteopénia 40 % a osteoporóza 24 % pacientov). Z vybraných nutričných faktorov sme potvrdili štatisticky významné zníženie kostnej denzity vo vzťahu k zníženej hladine albumínu $p < 0,0001$ a k hladine lymfocytov $p < 0,0032$. Pri liečbe kortikoidmi sme potvrdili štatisticky významné zníženie kostnej denzity $p < 0,0003$.

Záver: V súbore pacientov s reumatoidnou artritídou sme potvrdili zníženie kostnej denzity. Z hľadiska nutričie sme potvrdili štatisticky významné zníženie kostnej denzity pri sledovaní jedných z najdôležitejších nutričných faktorov – albumínu a lymfocytov a štatisticky významné zníženie kostnej denzity pri liečbe kortikoidmi.

OSA OPG/RANKL/RANK A LÉČBA OSTEOPORÓZY

Š. Kutílek

Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice, ČR

Osa Osteoprotegerin (OPG)/RANKL/RANK má zásadný význam pro kostní metabolismus. Byly provedeny studie s podáním OPG s úmyslem snížit kostní resorpci, v současné době se však pozornost upíná na denosumab. Denosumab (AMG 162) je nově vyvinutá lidská monoklonální protilátka, která se váže na RANKL, inhibuje jeho aktivitu, a tím dochází k snížení kostní resorpce. Denosumab má oproti OPG delší poločas účinku a výraznější inhibiční efekt na kostní resorpci. Denosumab rovněž zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a mechanickou odolnost kosti. U 49 postmenopauzálních žen, které jednorázově obdržely s.c. dávku denosumabu nebo placebo (poměr 3 : 1) vedlo podání denosumabu k rychlému (do 12 hodin) poklesu osteoreorpce (vyjádřeno NTx). U 412 žen s postmenopauzální osteoporózou vedlo podávání denosumabu v intervalu 3 nebo 6 měsíců k signifikantnímu nárůstu BMD v bederní páteři, plně srovnatelnému s nárůstem po podávání alendronátu. V současné době probíhá klinické hodnocení III. fáze zaměřené na účinnost denosumabu u pacientek s postmenopauzální osteoporózou. U 58 onkologických pacientů s kostními lézemi došlo po jednorázovém podání denosumabu k obdobnému poklesu kostního obratu jako po aplikaci pamidronátu, přičemž byla proloužena suprese kostní resorpce. V placebem kontrolované studii s 227 pacienty s reumatoidní artritidou vedlo podávání denosumabu v 6 měsíčních intervalech k signifikantnímu poklesu výskytu kostních erozí. Dosavadní výsledky představují významný pokrok v léčbě metabolických onemocnění skeletu.

ADHERENCIA K LIEČBE OSTEOPORÓZY V ORTOPEDICKEJ AMBULANCI

J. Macháčová

Predpokladom úspechu medikamentózne liečby osteoporózy je dobrá adherencia, ktorá vedie k redukcii rizika fraktúr a redukcii rizika hospitalizácie. Pojem adherencia predstavuje dodržiavanie predpísaného liečebného postupu zo strany pacienta – dodržania dĺžky liečby = perzistencia a správneho spôsobu užívania = compliance. Podľa publikovaných údajov po 1 roku liečby ostane perzistentných len 37–58 % pacientov.

V prednáške je hodnotených 347 pacientov liečených v ortopedickej ambulancii v období máj 2006–máj 2007 užívajúcich p.o. liečbu bifosfonátmi v týždennej a mesačnej forme, raloxifénom a Sr ranelátom v dennej forme. Z 347 pacientov bolo 344 žien a 3 muži s primárnou osteoporózou. Z uvedeného súboru 63 % pacientov užívalo liečbu bez prerušenia celých 12 mesiacov, 27 % pacientov začalo s liečbou v období jún 2006 – máj 2007 a zotrúva na liečbe. 35 pacientov (10 %) ukončilo liečbu po 1–8 mesiacoch, z nich 22 bez udania dôvodu, 7 pre vedľajšie účinky liečby a 4 pre zlepšenie DXA na úroveň osteopénie.

Záver: Dobrú adherenciu možno dosiahnuť kvalitou managementu liečby, individuálnym výberom typu lieku, pravidelnými kontrolami a hlavne dobrou informovanosťou pacienta, jeho motiváciou pre spoluprácu a liečbu, čo je možné dosiahnuť len v rámci dobrého vzťahu lekár – pacient.

KOSTNÁ DENZITA U VYBRANÝCH ZÁPALOVÝCH REUMATICKÝCH CHOROB

P. Masaryk, A. Letkovská, J. Lukáč, D. Žlnay, H. Ra-

ffayová, J. Rovenský

Národný ústav reumatických chorôb, Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany

Osteoporóza u zápalových reumatických chorôb je častým problémom, ktorý komplikuje liečbu a prognózu pacientov. Niektoré choroby (reumatoidná artritída) sú kľúčovým rizikovým faktorom osteoporózy, u iných (ankylozujúca spondylitída, systémový lupus erythematosus) sa vysoký výskyt popísal vo viacerých štúdiách, u ďalších boli popísané štúdie s diskrepančnými závermi.

Cieľ: Overiť výskyt osteoporózy u viacerých vybraných zápalových reumatických chorôb a vzájomne ich porovnať.

Pacienti a metódy: Z databázy denzitometrických vyšetrení (4 805 pacientov) sme vybrali 1 308, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre vybrané reumatické choroby: ankylozujúca spondylitída (AS, 80 pac.), juvenilná idiopatická artritída (JIA, 79 pac.), psoriatická artritída (PA, 112 pac.), polymyozitída (PM, 33 pac.), progresívna systémová skleróza (PSS, 98 pac.), reumatoidná artritída (RA, 652 pac.), systémový lupus erythematosus (SLE, 199 pac.) a Sjogrenov syndrom (SS, 55 pac.). Týchto pacientov sme porovnali s pacientami s manifestnými nezápalovými chorobami (koaxartroza, gonartroza generalizovaná osteoartroza, celkom 76 pac.) a kontrolnou skupinou bez uvedených chorôb (3 289 pac.). Meranie sme robili prístrojom Hologic QDR 4500A. Skupiny pacientov sme porovnávali na základe Z skóre, diagnózu osteoporózy sme stanovili na základe platných ISCD doporučení. V ďalšom sme analyzovali výskyt klinicky manifestných zlomenín v jednotlivých skupinách.

Výsledky: Hodnoty Z skóre a výskyt osteoporózy v jednotlivých skupinách pacientov sú uvedené v nasledovnej tabuľke.

Diagnoza	L1–L4 (Z skóre)	Femur (Z skóre)	Osteoporóza (%)	Zlomeniny (%)
AS (n = 80)	-1,26	-1,02	50 %	41 %
JIA (n = 79)	-1,54	-0,66	40 %	24 %
PA (n = 112)	-0,51	-0,15	20 %	39 %
PM (n = 33)	-0,56	-0,53	20 %	33 %
PSS (n = 98)	-0,64	-0,61	37 %	29 %
RA (n = 652)	-0,65	-0,55	45 %	33 %
SLE (n = 199)	-0,86	-0,74	37 %	29 %
SS (n = 55)	-0,39	-0,03	23 %	41 %
OA (n = 76)	+0,63	+0,34	23 %	46 %
KONT (n = 3 289)	-0,04	-0,10	31 %	38 %

Pacienti so zápalovými reumatickými chorobami majú zníženú kostnú denzitu oproti ostatnej populácii, na rozdiel od pacientov s degeneratívnymi chorobami, u ktorých je kostná denzita naopak vyššia. S týmto nálezom koreluje aj výskyt osteoporózy. Výskyt klinicky manifestných zlomenín však s týmito parametrami nekoreloval.

Záver: Na základe našej analýzy veľkého súboru pacientov možno potvrdiť vysoký výskyt osteoporózy u pacientov so zápalovými chorobami, hlavne RA, JIA, SLE a AS. Pacienti s ostatnými zápalovými chorobami (PA,PSS,PM,SS) majú tiež zníženú kostnú densitu, ktorá však vo väčšine prípadov nedosahuje medze osteoporózy. Na výskyt zlomenín u reumatických chorôb sa zrejme okrem kostnej denzity podieľajú aj ďalšie faktory.

SEKVENČNÍ LÉČBA OSTEOPORÓZY: ÚČINKY IBANDRONÁTU PO UKONČENÍ LÉČBY TERIPARATIDEM

D. Michalská, J. Štěpán

III. interní klinika VFN a 1. LF UK a Revmatologický ústav, Praha

U pacientek s pokročilou osteoporózou skeletu se během osteoanabolické léčby teriparatidem významně zvyšuje denzita kostního minerálu (BMD) a zlepšuje se kvalita kostní hmoty. Po vysazení teriparatidu bez následné antiresorpční léčby však BMD klesá, zejména v oblasti bederní páteře. Podle výsledků klinických studií lze úbytku kostní hmoty zabránit sekvenční léčbou raloxifenem nebo alendronátem. Cílem této práce bylo posoudit změny BMD a biochemických markerů kostní remodelace u pacientek, které byly po vysazení dvouleté léčby teriparatidem léčeny další rok ibandronátem. Tento způsob sekvenční léčby dosud nebyl studován.

Do studie bylo zařazeno 23 žen s postmenopauzální osteoporózou (průměrný věk 73 let). Během léčby teriparatidem 20 ug denně s.c. se jejich BMD bederní páteře i kyčle statisticky významně zvýšila. Po ukončení léčby teriparatidem byla BMD v celkovém femoru -1,7 a v bederní páteři -2,6 T skóre. Pacientky pak dostávaly ibandronát (Bonviva tbl) 150 mg/1x měsíčně po dobu 1 roku. Před zahájením a po 6 a 12 měsících léčby ibandronátem byla stanovena BMD pomocí QDR Delphi (Hologic, USA), a v séru byly měřeny biochemické markery kostní remodelace: C-terminální telopeptid kolagenu typu I (βCTX), osteokalcin (OC) a intaktní aminoterminální propeptid prokolagenu typu I (PINP). Změny sledovaných proměnných byly hodnoceny pomocí One Way RM ANOVA.

Výsledky: BMD bederní páteře se statisticky významně zvýšila již v prvních 6 měsících, BMD prox. femoru se zvýšila po 12 měsících. Během prvních 6 měsíců léčby ibandronátem se statisticky významně snížily sérové koncentrace všech sledovaných markerů (βCTX o 68 %, PINP o 85 % a OC o 69 % oproti výchozím hodnotám). Během dalších 6 měsíců léčby se hodnoty βCTX, PINP a OC významně nemění.

Závěr: Léčba ibandronátem je další vhodnou sekvenční léčbou po ukončení léčby teriparatidem.

DOPORUČENÉ POSTUPY PRI LIEČBE POSTMENOPAUZÁLNEJ OSTEOPORÓZY V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

J. Payer, S. Tomková

V. interná klinika LFUK a FNŠP Bratislava

Liečebné postupy pri osteoporóze vychádzajú z Vestníka Ministerstva zdravotníctva SR, ročník 54, z roku 2006. Z preventívnych opatrení je zdôraznené vylúčenie známych

ovplyvniteľných rizikových faktorov, fyzická aktivita, udržiavanie BMI nad 19 kg/m², adekvátny prívod kalcia (1 000–1 500 mg denne) a vitamínu D (800 I.U. denne). V liečbe sú odporúčané všetky lieky s EBM dôkazom redukcie výskytu osteoporotických fraktúr (alendronát, rizedronát, ibandronát, stroncium ranelát, raloxifen, kalcitonín) za rešpektovania kontraindikácií jednotlivých preparátov. Indikáciou liečby je denzitometricky verifikovaná osteoporóza, alebo dôkaz osteoporotickej fraktúry. Indikácia liečby teriparatidom podlieha špeciálnym indikačným kritériám. Pri použití hormonálnej substitučnej terapie je prevencia osteoporózy aditívnym efektom liečby klimakterického syndrómu. Odporúčaná je minimálne trojročná liečba antiporotikami. Horná dĺžka liečby nebola zatiaľ definovaná.

DIABETES MELLITUS A KOST

I. Raška, P. Broulík

III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Diabetem mellitem a osteoporózou je postihena značná časť starší populace. Diabetes se přitom projevuje na struktuře a funkci kosti různými způsoby. Zúčastněné mechanismy zahrnují např. změny v hladinách inzulínu a inzulínu podobných růstových faktorů, hyperkalcérii, zhoršené renální funkce, obezitu, angiopatii či neuropatii. I když lze předpokládat, že při diabetu je snížena kvalita kosti, a tím zvýšena její lomivost, řada klinických studií a epidemiologických analýz přichází s různými závěry. Kostní denzita bývá v případě diabetu 1. typu snížena, nicméně u diabetiků 2. typu může být zvýšena. V příspěvku se zaměříme na zohlednění důvodů, které pravděpodobně stojí za protichůdností závěrů těchto studií.

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO LÉČBU POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY V ČR 2007

J. Rosa

DC MEDISCAN–Euromedic, Praha

Doporučené postupy (guidelines, DP) pro jsou v posledních letech vytvářeny s cílem stát se uniformními standardy klinické péče.

Národní doporučení pro prevenci a léčbu osteoporózy jsou v současné době k dispozici v řadě zemí. Jejich vytváření resp. aktualizaci si vynucuje zpřesňování diagnostiky, indikačních algoritmů a především prudký rozvoj farmakoterapie.

Přístup založený na důkazech (evidence-based, EB), který je v poslední době preferován, předpokládá mnohaměsíční práci velkého týmu odborníků. Starší konzensusní přístup založený na názorech odborníků (expert opinion) je variantou pro menší odborné osteologické společnosti, které takovým aparátom nedisponují a přitom čelí potřebě vypracovat a zveřejnit doporučení týkající se diagnostiky a léčby osteoporózy na úrovni doby.

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu (SMOS) vypracovala a publikovala první verzi doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy v roce 1993.

Na počátku tvorby současných Doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu postmenopauzální osteoporózy bylo ustavení Pracovní skupiny SMOS, resp. autorského kolektivu a rozhodnutí o konsensusním formátu DP (září

2006). Od září 2006 do března 2007 probíhalo připomínkové řízení. Dne 19.3.2007 byly autorským kolektivem DP prezentovány v rámci Pracovního dne SMOS. Následovala publikace doporučených postupů (Osteol Bull 2007; 12:1&2).

Všeobecný úvod zahrnuje epidemiologii osteoporózy v ČR a výčet zdrojů DP. Oddíl diagnostiky osteoporózy rozebírá indikace k denzitometrickému vyšetření, roli skiagrafického vyšetření a věnuje se i laterální morfometrii páteře (Vertebral Fracture Assessment, VFA). Zmíněny jsou další rizikové faktory zlomenin, jak skeletální tak nonskeletální a diferenciální diagnostika i možnosti monitorování léčby. Po stručném rozboru možností prevence a nefarmakologické terapie následuje rozsahem největší část doporučených postupů, totiž oddíl věnovaný farmakoterapii postmenopauzální osteoporózy. Po cílech léčby a indikacích k terapii jsou dále rozebírány jednotlivé terapeutické modalities: vápník a vitamín D, aktivní metabolity vitamínu D, kalcitonin, raloxifen, bisfosfonáty alendronát, ibandronát a risedronát, stronciumranelát a hormonální substituční léčba. Jednotlivé kapitoly respektují jednotné schéma: charakteristika preparátu-účinnost (vliv na náhradní markery účinnosti, BMD, markery kostní remodelace, vliv na riziko zlomenin, metaanalýza(y) a 1 *post-hoc* analýza vhodně doplňující charakteristiku studií/preparátu), vedlejší účinky, bezpečnost léčby a souhrn.

Účinnost jmenovaných preparátů na jednotlivé typy fraktur ve třech základních populacích pacientek (osteopenie, osteoporóza bez prevalentních zlomenin obratlů a osteoporóza manifestovaná zlomeninami obratlů) je demonstrována formou tabulek.

UŽÍVANÉ DOPORUČENÉ POSTUPY PRO LÉČBU POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY VE SVĚTĚ

J. Rosa

DC MEDISCAN–Euromedic, Praha

Doporučené postupy (guidelines, DP) pro jsou v posledních letech vytvářeny s cílem stát se uniformními standardy klinické péče.

Národní doporučení pro prevenci a léčbu osteoporózy jsou v současné době k dispozici v řadě zemí. Ačkoli sdílejí některé rysy, v řadě ohledů se liší.

V současné době je preferován přístup založený na důkazech (evidence-based, EB), předchází konsensuální přístup založený na názorech odborníků (expert opinion) je na ústupu.

Hlavním omezením, s nímž se DP musí vypořádat je právě fakt, že je preferován přístup „evidence based“.

Důkazy pro řadu oblastí péče vč. farmakoterapie chybí, což vede k nutnosti používat výsledky prací s nižším stupněm úrovně doporučení či dokonce názory expertů.

V současné době je zlatým standardem EB randomizovaná kontrolovaná studie (RCT), což v řadě případů vede k vyloučení studií IV.fáze (observačních studií), ačkoli právě jejich výsledky leckdy mohou zaplnit bílá místa zanechaná RCT.

RCT bývají prováděny v ostře ohraničených populacích, což brání širší extrapolaci jejich závěrů u pacientů odlišného věku, denzity kostního minerálu (BMD) a anamnézy zlo-

menin. Příkladem může být např. chybění dat o účinnosti některých preparátů ve velice staré populaci.

Nevýhodou, specifickou pro farmakoterapii osteoporózy, je úplné chybění přímých srovnání účinnosti jednotlivých preparátů ve smyslu snížení rizika zlomenin. Za nejvyšší průkaz účinnosti bývá považována metaanalýza RCT. Úskalím je však nejednotnost výběrových kritérií a použité statistické metodiky.

V diagnostické složce všechny evropské DP doporučují individuální přístup. Podle něj jsou na základě přítomnosti klinických rizikových faktorů pacienti vybíráni k vyšetření kostní denzitometrií. Severoamerické DP předpokládají plošný denzitometrický screening u žen starších 65 let.

Kritéria pro terapeutickou intervenci většinou používají hodnotu T skóre $-2,5$ SD. Výjimkou jsou nejnovejší kritéria platná v německy mluvících zemích). V řadě DP je přítomnost osteoporotické zlomeniny považována za dostatečnou indikaci k léčbě i bez potvrzení přítomnosti osteoporózy kostní denzitometrií.

Úspěšná implementace DP předpokládá jejich dostupnost potenciálními uživateli.

Je nutno si uvědomit i fakt, že DP mohou v případě osteoporózy znamenat zvýšené nároky na diagnostické prostředky (kostní denzitometry), vyšší počet specialistů i náklady na farmakologickou léčbu. Tyto náklady můžou znamenat významnou překážku úplné implementace DP.

VLIV LÉČBY TERIPARATIDEM NA KVALITU ŽIVOTA PACIENTEK S OSTEOPORÓZOU

J. Rosa¹, I. Malá², P. Kasalický¹

¹DC MEDISCAN–Euromedic, Praha

²Katedra informatiky, VŠE Praha

Úvod: Zlomenina obratlového těla je nejhojnější osteoporotickou zlomeninou a představuje tedy nejčastější klinickou manifestaci osteoporózy. Následkem osteoporotických zlomenin obratlových těl bývá bolest zad s funkčním omezením a sníženou kvalitou života (Silverman, Arthritis Rheum 2001), přičemž uvedené změny často mohou být dramatické (Ismail, Osteoporos Int 1999), především u pacientů s těžkými nebo mnohočetnými zlomeninami (Matthis, Osteoporos Int 1998). K těžké chronické bolesti zad potom přistupuje deprese, ztráta nezávislosti, případně neschopnost pracovat (Lyles, Am J Med 1993).

Teriparatid [TPTD, rekombinantní lidský 1–34 fragment parathormonu, rhPTH (1–34)] významně snižuje riziko vertebrálních i nevertebrálních zlomenin (Neer, NEJM 2001).

Osteoporotické ženy léčené TPTD mají ve srovnání s placebem, alendronátem a hormonální substituční léčbou (HRT) významně snížený výskyt bolesti zad jako takové, včetně jejich těžších forem i těžké bolesti zad hodnocené samostatně (Nevitt, Osteoporos Int 2006). Cílem našeho sledování bylo zhodnocení vlivu léčby TPTD na kvalitu života v klinické praxi.

Pacienti: 12 pacientek s postmenopauzální osteoporózou s BMD prox. femuru (T skóre) $< -2,9$ & vícečetné zlomeniny obratlů. Doba sledování: 3 měsíce od zahájení léčby.

Metody: BMD (GE Lunar Prodigy, německá referenční databáze), dotazníkové systémy: EQ-5D: deskriptivní systém, VAS subjektivně hodnoceného zdravotního stavu; VAS bolesti zad; SF-36.

Výsledky: \bar{x} věk $71,6 \pm 4,7$ let, \bar{x} hodnoty BMD (T/Z skóre) bederní páteř $-4,1/-2,5$, krček femuru $-3,5/-1,9$, Total Hip $-3,4/-2,2$, \bar{x} počet zlomenin obratlových těl $5,4 \pm 2,8$, osteoporotická nevertebrální zlomenina v anamnéze u 83,3 % (10/12), fraktura proximálního femuru v anamnéze u 16,7 % (2/12).

EQ-5D: zlepšení zdravotního stavu udává 10 ze 12 pacientek (83,33 %), u bolesti zad zlepšení uvádí 11 ze 12 (91,67 %). Došlo k významnému zlepšení i průměrných hodnot (3. měsíc vs. baseline) jak pro zdravotní stav (60,0 vs. 48,7), tak pro bolest zad (45,6 vs. 70,8) / $p < 0,05$ pro obě srovnání/.

SF-36: ke zlepšení došlo ve všech položkách, z toho významné / $p < 0,05$ / v doménách fyzických funkcí, bolesti, celkového zdravotního stavu, vitality, omezení činností z emocionálních příčin, mentálního stavu.

Závěr: Tříměsíční léčba teriparatidem významně snižuje bolest zad (VAS), významně zlepšuje subjektivně hodnocený zdravotní stav (EQ-5D-VAS) a v šesti z osmi domén i významně zlepšuje kvalitu života (SF-36).

ZOLEDRONÁT V LÉČBĚ POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

J. Rosa

DC MEDISCAN–Euromedic, Praha

Intravenózně aplikovaný zoledronát (ZOL) je v současné době úspěšně užíván v léčbě Pagetovy choroby a k ovlivnění metastatického postižení skeletu. Aplikace ZOL i.v. v intervalech 3–12 měsíců vede u pacientů s nízkým množstvím kostní hmoty k vzestupu BMD a supresi kostní remodelace, obdobným jako při užití bisfosfonátů registrovaných pro léčbu osteoporózy na základě snížení rizika zlomenin (Reid, NEJM 2002).

V letošním roce byla publikována data o účinnosti ZOL z tříleté dvojité slepé placebem kontrolované studie srovnávající vliv 5mg ZOL aplikovaného v i.v. infúzi 1x ročně (tedy 3 dávky celkem) s placebem na výskyt hlavních osteoporotických zlomenin (Black DM, NEJM 2007). Studie Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) byla provedena u 7 765 postmenopauzálních žen s osteoporózou krčku femuru nebo zlomeninou obratlového těla v terénu sníženého množství kostní hmoty. Do studie byly zařazeny pacientky, které současně neužívaly jiné antikatabolické léky (stratum 1, $n = 1 113$) i pacientky, které současně užívaly určitou antikatabolickou léčbu (raloxifen, kalcitonin, tibolon, tamoxifen, dehydroepiandrosteron, ipriflavon nebo medroxyprogesteron) – stratum 2, $n = 1 652$). Průměrný věk pacientek byl 73 let. Primárním cílem byly zlomeniny obratlových těl (stratum 1) a zlomenina proximálního femuru (obě strata).

Tříletá léčba ZOL snížila ve srovnání s placebem riziko morfometrických zlomenin obratlových těl o 70 % (incidence 3,3 % pro ZOL, 10,9 % pro placebo; RR 0,30; 95 % CI 0,24–0,38), riziko zlomeniny proximálního femuru o 41 % (1,4 % pro ZOL, 2,5 % pro placebo; RR 0,59; 95 % CI 0,42–0,83), riziko nevertebrálních zlomenin o 25 %, klinických zlomenin o 33 % a klinických zlomenin obratlů o 77 % ($p < 0,001$ pro všechna srovnání). V ZOL skupině byly po 3 letech léčby zaznamenány ve srovnání s placebem významné vzestupy denzity kostního minerálu o 6,02 %

(celkový proximální femur), o 6,71 % (bederní páteř), o 5,06 % (krček femuru) ($p < 0,001$ pro všechna srovnání). Došlo k významnému poklesu všech tří stanovených markerů kostní remodelace: po 12 měsících S-CTX o 59 %, kostního izoenzymu ALP o 30 %, S-NTX o 58 % ($p < 0,001$ pro všechna srovnání), přičemž obdobné poklesy byly pozorovány i po dalších dvou aplikacích ZOL.

V léčené skupině byl významnější výskyt nežádoucích příhod, především na vrub jevů po aplikaci první dávky (bolesti pohybového aparátu, chřipkovité příznaky, zvýšená teplota). Ze závažných nežádoucích příhod to byl častější výskyt závažných fibrilací síní (50 pacientů v ZOL vs. 20 pacientů v placebové skupině, $p < 0,001$). Závěry studie uzavírají, že tříletá léčba ZOL ve třech infúzích á 5mg v ročních intervalech snižuje riziko zlomenin obratlových těl i nevertebrálních zlomenin, včetně zlomeniny proximálního femuru.

U pacientů užívajících kortikosteroidní léčbu vede jednorázová aplikace krátké infúze s 5mg ZOL k významně vyšším nárůstům BMD a významně hlubší supresi markerů kostní remodelace než aplikace 5mg risedronátu p.o. (významnost po 12 měsících pro všechny stanovené cíle) (nepublikovaná data).

V současné době probíhá klinická studie s cílem prokázat vliv na BMD, markery kostní remodelace a fraktury u osteoporotických mužů.

OSTEOPORÓZA ZNIŽUJE KVALITU ŽIVOTA PACIENTOV S REUMATOIDNOU ARTRITÍDOU

I. Rybár, P. Masaryk, A. Letkovská, R. Ivanková, D. Mičková, V. Mlynáriková

Katedra reumatológie FZŠŠ SZU, Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Cieľ: Zistiť kvalitu života (QaL) v podskupine pacientov s osteoporózou pri reumatoidnej artritída (RA) a porovnať so základnou chorobou.

Metodika: Prospektívna klinická štúdia zo 16 ambulantlych reumatologických centier v Slovenskej republike. Zaradovanie 1. a 3. pacienta s RA každý deň od 29. 11. do 10. 12. 2004. RA podľa ACR kritérií 1986 a osteoporóza diagnostikovaná podľa kritérií WHO. Kvalita života (QaL) hodnotená dorazníkom SF-36 v slovenskom jazyku, aktivita RA podľa DAS28 a fyzická disabilita podľa HAQ DI. Štatistické hodnotenie nepárovým t-testom.

	RA s OP	RA	t	p
Počet pacientov	113	311		
Fyzická zložka QaL	27,86 ± 19,23	35,20 ± 21,37	3,2073	0,0014
Duševná zložka QaL	40,58 ± 22,17	49,77 ± 22,38	3,7476	0,0002

Výsledky: Celkove vyšetrených 311 pacientov s RA (260 žien), priemerný vek $55,63 \pm 11,84$ rokov, priemerné trvanie $13,67 \pm 9,66$ rokov, pozitivita RF u 72 % pacientov. Osteoporóza podľa WHO kritérií potvrdená u 113 pacientov s RA (36 %) s priemerným vekom $61,27 \pm 9,78$ a priemerným trvaním RA $17,61 \pm 9,42$ rokov.

Záver: Osteoporóza u pacientov s RA preukazne znižuje hodnoty fyzickej aj duševnej zložky kvality života hodnotených dotazníkom SF-36.

HYPERKALCIURIE Z POHLEDU NOVÝCH PATOGENETICKÝCH POZNATKŮ

S. Skálová

Dětská klinika FN Hradec Králové

Hyperkalciurie je biologický syndrom charakterizovaný zvýšenou exkrecí kalcia v moči. Je nejčastější metabolickou odchylkou nalézanou u pacientů s urolitiázou, u kterých se vyskytuje ve 40–50 %. V populaci vyspělých zemí incidence hyperkalciurie v posledních letech stoupá a udává se kolem 13 %.

Z patofyziologického hlediska se podílí na homeostáze kalcia gastrointestinální trakt, kostní systém a ledviny s hormonální regulací 1,25 dihydroxyvitamínem D₃, parathormonem, kalcitoninem, fibroblast growth faktor –23 a dalšími faktory. Recentní poznatky o epiteliálním transportu kalcia se týkají jak paracelulárních mechanismů, tak transcelulárního transporu, kde hrají hlavní úlohu epiteliální kalciové kanály TRPV5 a TRPV6 (transient receptor potential vanilloid-5 a transient receptor potential vanilloid-6).

Zvýšená střevní absorpce kalcia může být zapříčiněna dietními vlivy nebo exo- či endogenním nadbytkem vitamínu D. Kostní resorpci zvyšuje immobilizace, maligní onemocnění, hyperparatyroóza či hypertyreóza.

Reabsorpce kalcia v ledvinných tubulech je závislá na množství kalcia, které je filtrováno. 70% kalcia je reabsorbováno v proximálním tubulu převážně pasivním paracelulárním mechanismem. Hyperkalciurie bývá součástí celé řady geneticky podmíněných chorob postihujících transportní mechanismy proximálního tubulu: Loweho syndrom, Fanconiho syndrom, Wilsonova choroba, Dentova choroba, hereditární hypofosfatemická křivice s hyperkalciurií. V tlustém vzestupném raménku Henleovy kličky je reabsorbováno 20 % kalcia a ke geneticky podmíněným onemocněním postihujícím tento segment patří familiární hypomagnezémie s hyperkalciurií a nefrokalcinózou a familiární hyperkalciurická hypokalcémie/Barterův syndrom 5. typu. V distálním tubulu se odehrává aktivní transport cca 10 % kalcia řízený 1,25-dihydroxyvitamínem D₃ a parathormonem. K hyperkalciurickým chorobám týkajících se tohoto segmentu patří pseudohypoadosteronismus II. typu a distální renální tubulární acidóza.

Idiopatická hyperkalciurie je definována přetrvávající hyperkalciurií i po odstranění dietních vlivů a absencí jiné přesně určené příčiny. Její dědičnost je polygenní a etiologie multifaktoriální.

V léčbě hyperkalciurie se na prvním místě uplatňují dietní opatření s omezením sodíku, přiměřeným přísunem vápníku a zvýšením draslíku ve stravě, nezbytnou součástí je také zvýšený přívod tekutin. Léčba thiazidovými diuretiky či bifosfonáty je indikovaná u symptomatických či rizikových pacientů.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI DIAGNOSTIKY MYELOMOVÉ KOSTNÍ NEMOCI

V. Študla¹, M. Mysliveček², M. Heřman³, J. Bačovský¹, M. Zemanová¹, J. Minařík¹, T. Pika¹, P. Schneiderka⁴

¹III. interní klinika, ²Klinika nukleární medicíny, ³Radiologická klinika a ⁴Oddělení klinické biochemie LF UP a FN Olomouc

Mnohočetný myelom (MM) je zhubné onemocnění, vyznačující se nekontrolovanou proliferací a akumulací neoplasticky transformovaných elementů B-buněčné linie (plasmocytů) v kostní dřeni, provázené sekrecí monoklonálního imunoglobulinu prokazatelného v séru a/nebo v moči a příznaky myelomové kostní nemoci (MKN), vznikající v důsledku disharmonie kostní homeostázy. MKN, manifestující se vedle osteoporózy především mnohočetnými, ostře ohraničenými osteolytickými lézemi axiálního skeletu se projevuje kostními bolestmi a vývinem patologických fraktur, vede ke snížení kvality života a je hlavní příčinou morbidity a mortality.

„Zlatým standardem“ rozpoznání MKN je i v současnosti vyšetření axiálního skeletu s pomocí konvenční radiografie. Pokroky v zobrazovacích technologiích se přínosně odrazily ve využití CT a MRI skeletu (včetně celotělové formy) a scintigrafii skeletu s pomocí ^{99m}Tc MIBI. Nejcitlivější zobrazovací technikou, umožňující časný průkaz postižení celého skeletu včetně extraoseálního šíření je vyšetření s pomocí 18-FDG PET/CT, poskytující přesné údaje o anatomickém umístění, o aktivitě nemoci i hodnocení léčebné odezvy a/nebo progresu nemoci. Do vyšetřovacího algoritmu MKN patří vedle kostní histomorfometrie i DEXA a hodnocení charakteru kostního obratu s pomocí biochemických ukazatelů, vyjadřujících míru kostní resorpce (ICTP, PYD, DPD, NTx, CTx, TRACP-5b) a kostní novotvorby (bAP, osteokalcin, PICP, PINP), zatímco vyšetření sérových hladin MIP-1α, SDF-1α, DKK-1, IL-3, IL-11, sFRP-2, osteopontinu a indexu RANKL/OPG se využívá prozatím spíše výzkumně.

Současné možnosti rozpoznání MKN v její iniciální fázi přispívají k časné diagnostice MM, přesnému stanovení klinického stádia a k individuálnímu výběru vhodné léčby včetně hodnocení jejího účinku.

VVZ MSM 6198959205, IGA MZ ČR NR 9489-3

BMD U PACIENTOK S KARCINÓMOM PRSNÍKA B. Špániková¹, B. Ostatníková²

¹Oncologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, SR

²Centropus Ltd., NY

Riziko poklesu kostnej denzity u pacientok s karcinómom prsníka je zvýšené. Ide zväčša o ženy po menopauze. a v liečbe karcinómu prsníka s pozitívnymi estrogénnymi receptormi sa používajú inhibítory aromatázy, ktoré blokujú tvorbu estrogénov

V našom súbore máme 182 pacientok, 17 liečených anastrozolom, 1mg denne, 22 letrozolom v dávke 2,5 mg denne – inhibítormi aromatázy, 45 pacientok užívalo tamoxifen v dávke 20 mg denne – selektívny modulátor estrogénových receptorov, 30 zmenilo liečbu z tamoxifenu na jeden z inhibítorov aromatázy a 68 bolo len v observácii. Medián veku bol 61 rokov, U všetkých pacientok sme vyšetřili DXA DNM proximálneho femuru, L chrbtice a podľa potreby aj predlaktia. Hodnotili sme koreláciu poklesu kostnej hustoty a markerov kostnej resorpcie CTX, závislosť poklesu BMD na veku, dĺžky menopauzy, dĺžky liečby rizikových faktoroch – diabetes mellitus, a výskyt patologických fraktúr.

Zistili sme pokles kostnej denzity na úroveň osteoporózy u 44,6 % pacientok, na úroveň osteopénie u 47,8 % Len 11,5 % malo normálnu hustotu kostí. Signifikantne koreloval pokles kostnej denzity a veku pacientok, času od menopauzy a štatisticky významná bola aj negatívna závislosť od hmotnosti. Menší bol pokles BMD u pacientok liečených tamoxifénom, ($p = 0,0008$) nepotvrdili sme signifikantný pokles BMD u pacientok liečených inhibítormi aromatázy ($p = 0,2350$), ani závislosť od dĺžky liečby ($p = 0,0877$). Markery kostnej resorpcie nekorelovali s poklesom BMD. V našom súbore bolo 14 pacientok s anamnézou zlomenín, 3 v dôsledku úrazu. Z 11 patologických fraktúr bolo 8 v skupine s osteoporózou, 3 v skupine s osteopéniou a v skupine s normálnou kostnou denzitou nemala ani 1 pacientka anamnézu prekonanej zlomeniny. Ide ale o tak malý súbor, že porovnanie nie je výpovedné

Cieľom našej práce je ukázať potrebu a zmysluplnosť vyšetrovania kostnej denzity u pacientok s karcinómom prsníka. Ide často o skupinu žien s dobrou prognózou, dlhoročným prežívaním a rizikom poklesu kostnej denzity i zvýšeného výskytu patologických fraktúr.

VPLYV VÝŽIVY U VEGETARIÁNOV A NEVEGETARIÁNOV NA KOSTNÝ METABOLIZMUS

K. Štefková, Z. Krivošíková, M. Krajčovičová-Kudláčková, V. Spustová, R. Dzúrik

Slovenská zdravotnícka univerzita, OKEF, Bratislava

Vzhľadom na skutočnosť, že sa na tvorbe kostného tkaniva a udržaní jeho správnej funkcie podieľa aj nutriícia, rozhodli sme sa zhodnotiť dva spôsoby stravovania. Problematika významu výživy pre vznik a ovplyvnenie osteoporózy je v súčasnosti stále otvorená a je predmetom diskusie a výskumu.

Cieľom nášho sledovania bolo posúdenie priaznivého, prípadne nepriaznivého vplyvu výživy na kostnú denzitu a vybrané parametre kostného metabolizmu dvoch nutričných skupín, subjektívne zdravých, dospelých žien: vegetariánok (VG) a nevegetariánok (NV). Výživový režim bol zisťovaný na základe dotazníka o frekvencii príjmu vybraných potravinových komodít.

Do sledovania sme zaradili 273 žien. V oboch nutričných skupinách boli zaradené mladé ženy (vo veku 20–30 rokov) a ženy po menopauze (vo veku 60–70 rokov). Priemerná doba vegetariánstva bola 10 rokov. Kostnú hustotu proximálneho femuru (tF) a L-chrbtice (L1–4) sme merali na celotelovom denzitometri LUNAR DPX-L.

Podľa vyšetrenia BMD malo: osteopéniu 22 % VG a 23 % NV, osteoporózu 11 % VG a 6 % NV. Normálnu BMD malo 67 % VG a 71 % NV. Priemerná hodnota BMD v oboch meraných lokalitách bola vyššia v skupine NV, štatisticky významný rozdiel BMD sme zistili len v oblasti tF ($p < 0,04$). Významnosť rozdielu vzrástla, ak sme porovnali BMD tF v skupine VG a NV po menopauze ($p < 0,01$). Koncentrácia vápnika v sére bola v oboch skupinách v norme. Vybrané ukazovatele kostnej remodelácie (cALP, kALP, osteokalcin a CTx) sa vplyvom spôsobu výživy významne nelíšili. Hoci sa vplyv výživy na zásobu vitamínu D₃ považuje za nevýznamný, v skupine VG sme zistili významne

nižšie hodnoty 25(OH)D₃ ($p < 0,001$) a významne vyššie hodnoty iPTH ($p < 0,04$) oproti skupine NV. V celom súbore malo koncentráciu 25(OH)D₃ v referenčnom rozsahu (> 30 ng/ml) iba 14 % žien, nedostatočnú koncentráciu (15–30 ng/ml) 56 % a deficit vitamínu D₃ (< 15 ng/ml) malo 30 % žien.

Podľa našich výsledkov sa vegetariánsky spôsob výživy spolu so zníženou koncentráciou vitamínu D₃ a inými rizikovými faktormi, môže podieľať na nižšej BMD a na vzniku osteoporózy.

Finančná podpora: APVV na základe zmluvy č. APVT-21-010104.

BIOCHEMICKÉ MARKERY KOSTNÍ REMODELACE PŘI KLINICKÉM HODNOCENÍ METABOLICKÝCH OSTEOPATIÍ

J. J. Štěpán

Revmatologický ústav, Praha

V klinické praxi je zatiaľ hlavným kritériem mechanické odolnosti kosti a rizika zlomenin hodnocení množství kostního minerálu (areal BMD pomocí DXA v páteři a v prox. femoru) spolu s informací o věku a prevalentních zlomeninách. Nezávisle na těchto faktorech však o riziku zlomenin vypovídají různé ukazatele materiálového složení a prostorového uspořádání kostní hmoty (kvalita minerálu a organické kostní hmoty, elasticita a mineralizace kosti, mikroarchitektura kosti, kumulace mikropoškození kosti). Klinicky významné informace o některých z těchto ukazatelů lze získat neinvazivně in vivo pomocí vysokorozlišující MRI a QCT, a invazivně pomocí histomorphometrie a vysokorozlišující microQCT vzorku kosti získané biopsií. Všechny tyto aspekty kvality kosti jsou významně závislé na stupni remodelace kosti. V klinické praxi lze získat představu o celotělové úrovni kostní remodelace pomocí biochemických markerů, z nichž některé vypovídají o počtu a aktivitě osteoblastů a osteoklastů (kostní ALP, osteokalcin, osteoklastická ACP) a jiné o stupni syntézy a degradace kolagenu typu I (S-PINP, PICP, CTX-MMP, S- a U-CTX a NTX). Markery jsou prakticky výhodné při diferenciální diagnostice a při monitorování léčby metabolických a nádorových onemocnění skeletu, mj. při identifikaci non-responderů a nemocných, kteří neužívají léčbu doporučeným způsobem. U nemocných léčených raloxifenem a aminobisfosfonáty tak markery nepřímou a nezávisle na BMD vypovídají o snížení rizika zlomenin. Pokles rizika zlomenin obratlů při antiresorpční léčbě je ze 3–30 % vysvětlen zvýšením BMD a ze 70–97 % snížením osteoresorpce. Biochemické markery remodelace kosti také umožňují identifikovat nemocné s nadměrně utlumenou remodelací a pomáhají tak zajistit dlouhodobou bezpečnost antiresorpční terapie. Při osteoanabolické léčbě teriparatidem nebo intaktním PTH vypovídá časné a průkazné zvýšení markerů novotvorby kosti o dlouhodobé účinnosti léčby a umožňuje identifikaci nemocných, u kterých je třeba dlouhodobé pokračování léčby přehodnotit. Klinický přínos hodnocení markerů je limitován specifickými analytickými aspekty a preanalytickými vlivy. Zavedení markerů do klinické praxe vyžaduje standardizaci metod a program kontroly kvality výsledků měření. Důležitě bude také definovat kritéria zvýšené nebo nadměrně sní-

žené remodelace kosti s ohledem na referenční rozmezí pro jednotlivé markery a lépe charakterizovat markery s ohledem na možné geografické, rasové a klinické vlivy.

cienta sme zvolili ekvivalentnú dávku intranazálneho (i.n.) preparátu estradiolu – 2 vstreky hemihydrátu estradiolu (1 vstrek \approx 0,07 ml obsahuje 150 μ g hemihydrátu estradio-

SEKUNDÁRNA OSTEOPORÓZA U PACIENTA S DEFICITOM AROMATÁZY

P. Vaňuga, M. Pura

Osteocentrum, NEDÚ, Lubochňa

Východisko: Deficit aromatázy je zriedkavým autozomálne recesívnym ochorením podmieneným mutáciami v géne CYP19 lokalizovaného na chromozóme 15q21.1, ktorý kóduje enzým konvertujúci androgény na estrogény. Doteraz sa v literatúre referovalo iba o siedmich pacientoch a siedmich pacientkách s deficitom aromatázy. Okrem typických príznakov ochorenia je u mužov prítomná aj osteoporóza. Plazmatické hladiny estrogénov sú znížené, hladiny gonadotropínov a testosterónu sú naopak mierne zvýšené. Podávanie estrogénov vedie k uzatvoreniu epifyzárnych rastových štrbín, kostnému dozrievaniu a k nárastu kostnej hustoty.

Cieľ: Hodnotenie dynamiky zmien kostnej hustoty u pacienta s deficitom aromatázy počas liečby estrogénovými preparátmi metódou dvojfotovej RTG absorpciometrie v troch rôznych lokalizáciách (drieková chrbtica, krčok bedrovej kosti, predlaktie).

Popis liečby a Výsledky: Hodnoty kostnej minerálnej hustoty (BMD), Z skóre a T skóre monitorované počas liečby vo vybraných lokalizáciách sú uvedené v tab. 1. Počas celého sledovaného obdobia bol pacient štandardne substituovaný vápnikom a vitamínom D. Liečbu sme zahájili transdermálnym preparátom estradiolu v dávke 50 μ g/24 hod 2 dni v týždni (24 mesiacov – fáza 1), pre signifikantné zlepšenie denzitometrického nálezu (Tab. 1 – hodnotenie po fáze 1), pre mierny nárast telesnej hmotnosti (+3,6 kg) a výrazné zhoršenie inzulínovej rezistencie (inzulinémia nalačno 167 mIU/l oproti hodnote 27,5 mIU/l vo fáze 1) sme následne dávku estradiolu znížili na 25 μ g/24 hod 1 deň v týždni (10 mesiacov – fáza 2). Pri tejto sme konštatovali zmiernenie hyperinzulinémie (58,9 mIU/l), avšak úbytok kostnej minerálnej hmoty (Tab. 1 – hodnotenie po fáze 2) a preto sme dávku estradiolu opäť zvýšili, pričom s ohľadom na preferenciu zo strany pa-

Tabulka 1
Hodnoty BMD, Z skóre a T skóre na stavcoch driekovej chrbtice, krčku bedrovej kosti a kostiach predlaktia

	bazál 1	bazál 2	po fáze 1	po fáze 2	po fáze 3	aktuálne
BMD (g/cm³)						
L2	0,528	0,710	0,831	0,760	0,788	0,769
L3	0,513	0,658	0,781	0,707	0,780	0,669
L4	0,563	0,639	0,731	0,694	0,753	0,685
Z-score						
L2	-3,37	-2,23	-1,46	-1,87	-1,73	-1,84
L3	-3,63	-2,76	-2,02	-2,46	-2,03	-2,69
L4	-3,46	-3,02	-2,49	-2,99	-2,36	-2,74
T-score						
L2	-3,34	-2,19	-1,43	-1,84	-1,70	-1,82
L3	-3,60	-2,73	-1,99	-2,43	-2,00	-2,66
L4	-3,43	-2,99	-2,46	-2,96	-2,33	-2,72
BMD (g/cm³)						
Neck	-	0,618	0,652	0,735	0,694	0,718
Ward	-	0,427	0,467	0,472	0,535	0,585
Troch	-	0,521	0,565	0,569	0,578	0,651
Z-score						
Neck	-	-1,87	-1,58	-0,92	-1,22	-1,00
Ward	-	-2,50	-2,21	-2,18	-1,24	-1,38
Troch	-	-2,69	-2,32	-2,28	-2,19	-1,59
T-score						
Neck	-	-1,70	-1,46	-0,76	-1,09	-0,90
Ward	-	-2,25	-1,99	-1,96	-1,55	-1,23
Troch	-	-2,51	-2,16	-2,13	-2,06	-1,48
BMD (g/cm³)						
Ultradist	-	0,237	0,264	0,288	0,256	0,280
Dist	-	0,277	0,354	0,382	0,364	0,285
Z-score						
Ultradist	-	-3,70	-3,31	-3,00	-3,39	-3,05
Dist	-	-3,86	-3,02	-2,72	-2,89	-3,72
T-score						
Ultradist	-	-3,52	-3,16	-2,84	-3,36	-2,94
Dist	-	-3,71	-2,89	-2,60	-2,78	-3,63

lu) týždenne, tj. 300 $\mu\text{g}/\text{týždeň}$, čo zodpovedá 50 $\mu\text{g}/24$ hod transdermálneho estradiolu 1 deň v týždni. Na tejto dávke i.n. preparátu estradiolu sme konštatovali opäť mierne zlepšenie denzitometrického nálezu (Tab. 1 – hodnotenie po fáze 3 v dĺžke 8 mesiacov) a dávku estrogénovej substitučnej liečby sme nemennili. Pri poslednom denzitometrickom (po 6 mesiacoch) bol ozrejmnený mierny pokles kostnej hustoty na stavcoch drierkovej chrbtice a mierny pokles kostnej hustoty na krčku bedrovej kosti. Napriek miernemu poklesu inzulínémie (aktuálne 38,4 mIU/l) v priebehu posledného sledovaného obdobia došlo u pacienta (najmä v dôsledku nesprávnych režimových opatrení) k výraznému nárastu telesnej hmotnosti (aktuálne 143,6 kg).

Diskusia: Prezентujeme výsledky liečby transdermálnym a i.n. preparátom estradiolu u pacienta s deficitom aromatázy. Vzhľadom na minimálny počet pacientov a z toho vyplývajúce chýbanie štandardizovania liečby špecifickej osteoporózy u mužských pacientov s deficitom aromatázy nie je možné naše výsledky detailne porovnať s ostatnými publikovanými prípadmi. V súlade s doterajšími referenciami konštatujeme pozitívny vplyv špecifickej liečby estradiolom, ktorá vedie k nárastu kostnej hustoty.

2-ROČNÉ SKÚSENOSTI S LIEČBOU ŤAŽKEJ OSTEOPORÓZY TERIPARATIDOM

P. Vaňuga

Osteocentrum, NEDÚ, Lubochňa

Liečba osteoporózy prináša redukciu rizika zlomenín, zníženie mortality a morbiditu, zlepšenie kvality života.

Tabulka 1

N = 29	BH (ng/ml)	6M		
sCTx	0,36	1,27		
%		352		
OCA	14,76	38,71		
%		262		
N = 10	BH (ng/ml)	6M	12M	18M
sCTx	0,420	0,96	1,07	1,26
%		228	254	300
OCA	14,000	39,3	44,6	46,1
%		280	318	329

Tabulka 2

N = 6		BH	12M	18M
VERT. TOTAL	BMD (g/cm^2)	0,575	0,623	0,643
	%		8	12
NECK	BMD (g/cm^2)	0,472	0,495	0,522
	%		5	10
FEM. TOTAL	BMD (g/cm^2)	0,537	0,551	0,58
	%		3	8

Tento poznatok je o to dôležitejší u pacientov s ťažkou manifestnou osteoporózou, ktorí sú po viacerých osteoporotických fraktúrach.

Preparát teriparatide (Forsteo), ako zatiaľ jediný osteoforlačný preparát, je indikovaný na najzávažnejšie prípady manifestnej osteoporózy a na Slovensku podlieha prísnyim indikačným kritériám – zníženie kostnej denzity v oblasti NECK alebo TOTAL FEM pod $-2,9$ T skóre a zároveň pacient má minimálne 2 osteoporotické fraktúry stavcov, alebo zlyhala doterajšia antirezorbčná liečba (nová zlomenina počas liečby, resp. pokles BMD o 6% za 2 roky liečby). Na Slovensku je liečba umožnená v piatich centrách od roku 2005; osteocentrum v Lubochni je jedným z týchto centier a nasledovná prezentácia popisuje skúsenosti tohto pracovišťa.

Zahájenie liečby teriparatidom u 1. pacientky v osteocentre Lubochňa (zároveň prvej na Slovensku) bolo 25. 8. 2005. Momentálne je liečených a odliečených spolu 38 pacientok, z toho ukončilo liečbu 14 (1 predčasne po 2 mesiacoch liečby – vlastné rozhodnutie, 1 pacientka umrela, 2 pacientky ukončené po roku liečby). Priemerný vek je 71 rokov (najstaršia 85, najmladšia 53). Zo súboru je 29 pacientok po 6 mesačnej kontrole (osteomarkery), 19 po ročnej kontrole (denzitometria a osteomarkery), a 10 po 18 mesačnej kontrole (denzitometria a osteomarkery). Tab. 1 vyjadruje pôsobenie teriparatidu na osteomarkery, tab. 2 ukazuje zmenu kostnej denzity po 12, resp. 18 mesiacoch liečby. Počas liečby u všetkých pacientok **sme nezaznamenali ani jednu typickú osteoporotickú zlomeninu**; len jedna pacientka utrpela poúrazovú zlomeninu palca ruky (pád). Nežiadúci efekt liečby ani alergiu na teriparatide sme nezaznamenali.

Teriparatide je mimoriadne efektívny preparát na liečbu závažnej osteoporózy. Možno konštatovať vysokú účinnosť liečby ozrejmnenú zvýšením kostného obratu (vzostup osteomarkerov počas celého obdobia liečby), nárastom kostnej denzity a hlavne neprítomnosťou nových osteoporotických zlomenín u všetkých doteraz liečených pacientok. Zároveň potvrdzujeme dobrú toleranciu a znášanlivosť liečby, vysokú spokojnosť pacientok a subjektívne zlepšenie v zmysle hybnosti a zmiernenia bolesti chrbtice.

SOUČASNÉ MOŽNOSTI ZOBRAZOVACÍCH METOD V DIAGNOSTICE METABOLICKÝCH ONEMOCNENÍ SKELETU A DIAGNOSTICE KOMPRESIVNÝCH ZLOMENIN

V. Vyskočil

Autor se ve svém sdělení zabývá klasifikací zlomenin definovanou z prostého RTG snímku, včetně diferenciální diagnostiky stavů, které ji mohou napodobit. Uvádí RTG snímky řady kostních onemocnění a změn na obratlových tělech a zároveň ukazuje, jakým způsobem mohou tyto změny ovlivnit vyšetření DXA.

V další části přednášky jsou předvedeny scintigrafické obrazy nejčastějších metabolických poruch, které mohou přispět k časnější diagnostice či odlišení kostních lézí. Předvedena je rovněž série CT obrazů kompresivních zlomenin i jim podobných stavů, včetně 3D rekonstrukcí zkoumaných oblastí. V závěru prezentuje autor vybrané choroby kosti v MRI obraze, některé formou kazuistiky.

ORTOPEDICKÁ ANTROPOLOGIE

D. Zemková, I. Mařík

Pediatrická klinika FN Motol, Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

Antropologie jako věda o člověku je široká disciplína snažící se vytvořit celkový obraz člověka v současnosti i během jeho vývoje, a to po stránce biologické, kulturní i sociální.

Právě komplexní pohled na pacienta zaměřený na vývojové aspekty může být přínosem klinické antropologie v pediatrii a zvláště v dětské ortopedii. Objektivizaci růstu a proporcionality pacienta pomocí antropometrie a možností predikce na základě auxologických poznatků klinická pomáhá antropologie při stanovení diagnózy, sestavení léčebného plánu a kontrole léčby. Spolupráce mezi klinickou antropologií a dětskou ortopedií započala již před 20 lety. Dosažené výsledky můžeme rozdělit do tří okruhů, které se částečně překrývají.

Je to problematika nestejné délky končetin, narušené osy dolních končetin a komplexní problematika kostních dysplazií. V posledním období se více zaměřujeme i na problematiku sekundární osteoporózy. Vypracovali jsme metodu predikce zkratu u nestejné délky končetin, která umožňuje zvolit a naplánovat optimální léčebný postup a vyhodnocovat jej. Byla vypracována a ověřena metoda načasování epifyzeodézy pro řešení zkratů, resp. přerůstů do 4–6 cm a desaxací. Pro monitorování tibiofemorálního úhlu při ortotické i chirurgické léčbě byla vyvinuta neinvazivní antropometrická a fotografická metoda. Neméně důležitou roli má antropologie v diferenciaci diagnostice a při komplexní léčbě pacientů s kostními dysplaziemi. Svými poznatky může přispět i k pochopení rozvoje osteoporózy a podílet se na preventivních programech.

MECHANIZMY REGULACE KOSTNÍ RESORPCE: APLIKACE PRO LÉČBU OSTEOPORÓZY

V. Zikán

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Abstrakt: Při všech kostních onemocněních se uplatňuje v různém rozsahu porušení rovnováhy (uncoupling) mezi činností osteoklastů (kostní resorpcí) a osteoblastů (kostní novotvorbou). Cílem tohoto příspěvku je podat stručný přehled mechanismů regulace kostní remodelace s využitím příkladů porušené kostní resorpce při některých osteopatiích nebo při léčbě různými antiresorpčními léky. Fáze osteoklastické kostní resorpce je dobře známa, avšak funkce osteoklastů není pravděpodobně omezena pouze na vlastní kostní resorpci, ale jsou diskutovány i alternativní aktivity osteoklastů, především jejich podíl na stimulaci kostní novotvorby. Současná antikatabolická léčba vede k útlumu kostní resorpce i kostní novotvorby z důvodu spřažení obou procesů (coupling). Léčba selektivními inhibitory kostní resorpce, která by umožňovala kromě inhibice vlastní resorpce kosti zachovat některé funkce osteoklastů (např. inhibitory chloridového kanálu osteoklastu, CIC-7) by pravděpodobně netlumila kostní novotvorbu a také by neoslabovala účinek léků s anabolickým účinkem na kost např. parathormonu.

OSTEOPORÓZA U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTEMATODES

M. Žurek, P. Horák

III. interní klinika FN a UP Olomouc

Úvod: Systémový lupus erytematodes (SLE) je závažné onemocnění se systémovými projevy. Současné komplexní léčebné postupy a kvalita péče výrazným způsobem zlepšily prognózu nemocných se SLE, a tak se do popředí zájmu dostávají chronické komplikace onemocnění, jako jsou akcelerovaná ateroskleróza, kognitivní dysfunkce, fibromyalgie, chronický únavový syndrom, avaskulární osteonekróza a v neposlední řadě sekundární osteoporóza. Patogeneze osteoporózy u SLE je multifaktoriální a podílí se na ní jak aktivita vlastního onemocnění tak nežádoucí účinky používaných léků, především podávání glukokortikoidů.

Metody a soubor nemocných: Práce se zabývá hodnocením denzity kostního minerálu (BMD), markerů kostní remodelace a rizikových faktorů osteoporózy u 39 žen (průměrný věk $42,5 \pm 15,1$ let) se SLE, z nichž bylo 20 premenopauzálních (průměrný věk $30,9 \pm 7,0$ let), 19 postmenopauzálních (průměrný věk $54,8 \pm 10,9$ let). Denzita kostního minerálu byla měřena přístrojem Lunar Prodigy v oblasti páteře L2–L4, oblasti krčku stehenní kosti a u distálního předloktí. Stanoveny byly markery kostní remodelace DPD (deoxyypyridinolin), ICTP (C terminální telopeptid kolagenu I), PINP (N terminální propeptid kolagenu I), osteokalcin. Výsledky byly hodnoceny standardními statistickými metodami.

Výsledky: Výskyt osteoporózy resp. osteopenie u nemocných v celé skupině nemocných se SLE byl v oblasti L páteře 15,4 %, resp. 30,8 %, v oblasti proximálního femuru 7,7 %, resp. 30,7 %, v obl. distálního předloktí 12,8 %, resp. 38,5 %. Hodnoty BMD postmenopauzálních žen byly v oblasti L – páteře, krčku stehenní kosti a distálního předloktí nižší než hodnoty BMD u žen premenopauzálních. Nemocné se sníženými hladinami markerů kostní novotvorby PINP resp. osteokalcinu měly signifikantně nižší hodnoty BMD v obl. L páteře ($p \leq 0,001$, resp. $p \leq 0,03$), i v obl. proximálního femuru ($p \leq 0,03$, resp. $p \leq 0,01$) než nemocné s hodnotami PINP a osteokalcinu v normálním rozmezí. Naproti tomu hodnoty BMD u nemocných se zvýšenými hladinami markerů kostní resorpce se významně nelišily od hodnot BMD nemocných s normálními hladinami těchto markerů. Nemocné s vyšší aktivitou onemocnění hodnoceného systémem SLEDAI měly signifikantně vyšší ($p \leq 0,03$) hladiny ICTP, podobný vztah byl naznačen u DPD. Hodnoty markerů kostní novotvorby se signifikantně nelišily u skupin nemocných s nízkou a vysokou aktivitou onemocnění.

Závěr: Osteoporóza je významnou komplikací nemocných s systémovým lupus erytematodes. Její etiologie je multifaktoriální s významným podílem glukokortikoidy indukované osteoporózy a zaslouží si diagnostickou a zejména léčebnou pozornost. Stanovení hodnot markerů kostní remodelace je pomocnou diagnostickou metodou u nemocných se SLE.

Abecední seznam přednášejících

Příjmení	Jméno	Strana			
Bačovský	Jaroslav	137	Minařík	Jiří	137, 141
Baqi	Lahim	127, 132	Mlynáriková	Vanda	136
Bayer	Milan	127, 128	Mysliviček	Miroslav	137
Broulík	Petr	127, 131, 134	Ostatníková	B.	137
Čirmanová	Veronika	128	Payer	Juraj	127, 132, 134
Čierny	Daniel	127, 132	Pika	Tomáš	137
Doleček	Rajko	129	Pleva	Leopold	129
Dujšíková	Hana	129	Prusenovský	Petr	129
Dzúrik	Rastislav	138	Pura	Mikuláš	139
Heřman	Miroslav	137	Raffayová	Helena	133
Hill	Martin	128	Raška	Ivan	127, 134
Horák	Pavel	130, 141	Rosa	Jan	134, 135, 136
Hrůzík	Patrícia	127	Rovenský	Jozef	133
Ivanková	R.	136	Rybár	Ivan	136
Janura	Miroslav	130	Segarová	Pavla	129
Jirsáková	Soňa	131	Sekerková	Zuzana	132
Kasalický	Petr	131, 135	Schneiderka	Petr	137
Kazda	Antonín	131	Skálová	Sylva	137
Killinger	Zdenko	127, 132	Spustová	Viera	138
Kmečová	Zlata	132	Stárka	Luboslav	128
Krajčovičová-Kudláčková	Marica	138	Ščudla	Vlastimil	137
Krivošíková	Zora	138	Špániková	Beata	137
Kutílek	Štěpán	132	Štefiková	Kornélia	138
Langer	P.	127	Štěpán	Jan	134, 138
Letkovská	Alexandra	133, 136	Tomková	Soňa	134
Lukáč	Jozef	133	Vaňuga	Peter	139, 140
Madeja	R.	129	Vavrdová	Věra	130
Macháčková	Jela	133	Vyskočil	Václav	131, 140
Malá	Ivana	135	Zemanová	Milada	137
Mařík	Ivo	141	Zemková	Daniela	141
Masaryk	Pavol	133, 136	Zikán	Vít	141
Mičeková	Dagmar	136	Žlnay	Daniel	133
Michalská	Dana	134	Žurek	Martin	130, 141
Miklošková	Emilia	132			