

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Šéfredaktor:

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 Džurík, 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 nese odpovědnost za údaje a názory  
autorů jednotlivých článků nebo inzerce. Současně  
si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.  
Zaslané příspěvky se nevracejí, jsou archivovány  
v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-  
zovou dokumentaci.

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



## OBSAH

### ÚVODNÍK

**Vážení čtenáři Osteologického bulletinu**

*P. Broulík*

143

### PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

**Historie Pagetovy kostní choroby**

*T. Hála*

144

**Alendronát: účinnost ve spektru metabolických osteopatií**

*J. Rosa*

166

### KRÁTKÉ SDĚLENÍ

**Vliv vitamínu A na kostní metabolismus**

*I. Raška, O. Raška, P. Broulík*

148

### KAZUISTIKA

**Osteomalácie u pacientky s nepoznanou celiakální sprue**

*L. Franeková*

152

**Dlouhodobá hyperkalcémie s elevací ALP a její rizika  
a důsledky pro pacienta**

*F. Šenk*

156

### ZPRÁVA

**Profesor Broulík sedmdesátníkem**

*M. Bayer*

172

**IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification  
v Luhačovicích 27.–28. 10. 2007**

*M. Bayer*

173

**10. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů**

*Z. Málek*

174

**Zpráva z Fourth International Conference on Children's Bone Health,  
21.–24. 6. 2007 v Montrealu**

*Š. Kutílek*

175

### INFORMACE

**Osteologie Brno**

*J. Šlesinger*

176

**ECTS grants and awards**

177

**ESCEO-Amgen Osteoporosis Fellowship Awards 2008**

178

**Call for fellowship applications**

178

**Recenzentům a autorům časopisu Osteologický bulletin**

*M. Bayer, Š. Kutílek*

179

**Ze světové literatury**

180

**Kalendář akcí**

184

Obrázek na titulní straně: Pacient s costovertebrální dysplazií (z archivu  
MUDr. V. Vyskočila, Ph.D.)



# 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. Stěpán Kutílek, CSc, Pardubice

MUDr. Jan Rosa, Praha

MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

### Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc, Praha

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc, Praha

Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, 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. Hedvika 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

Dear Readers of the Osteological Bulletin

143

*P. Broulík*

### REVIEW

The history of Paget's disease of bone

144

*T. Hála*

Alendronate: effectiveness in the range of metabolic diseases

166

*J. Rosa*

### SHORT COMMUNICATION

Effect of vitamin A on bone metabolism

148

*I. Raška, O. Raška, P. Broulík*

### CASE REPORTS

Osteomalacia in a patient with unrecognized coeliac disease

152

*L. Franeková*

Case report – prolonged hypercalcaemia with an elevated ALP level – the risks and implications for the patient

156

*F. Šenk*

### NEWS

Professor Broulík – septuagenarian

172

*M. Bayer*

IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification in Luhačovice 27.–28. 10. 2007

173

*M. Bayer*

10<sup>th</sup> International Congress of Czech and Slovak Osteologists

174

*Z. Málek*

Report from Fourth International Conference on Children's Bone Health, 21.–24. 6. 2007 in Montreal

175

*Š. Kutílek*

### INFORMATIONS

Osteology Brno

176

*J. Šlesinger*

ECTS grants and awards

177

ESCEO-Amgen Osteoporosis Fellowship Awards 2008

178

Call for fellowship applications

178

To reviewers and authors Osteological Bulletin

179

*M. Bayer, Š. Kutílek*

News from around the world

180

Congress Announcements

184

Cover page: A patient with costovertebral dysplasia (file image MUDr. V. Vyskočil, PhD.)

## Vážení čtenáři Osteologického bulletinu

Časopis Osteologické společnosti a všech příznivců kostního metabolismu je znovu a znovu potěšen příspěvky autorů, které nám pomáhají seznámit se s novinkami v oblasti kostního metabolismu. Naštěstí již pominuly názory, že skelet je vlastně systém nezajímavý, bradytropní nebo skoro neživý. Ano, je pravda, že normální i patologické pochody v kostech jsou často méně ostentativní než v jiných orgánech.

Ne všichni mají možnost číst v nákladných zahraničních osteologických časopisech, jež jsou často nedostupné a na internetu jsou jen v abstraktech. Časopis Osteologické společnosti přináší přehledné články na osteologická témata, která jsou aktuální a pomáhají lékařům řešit problémy spojené s kostním metabolismem. V době, kdy je v zahraničních časopisech záplava často rozporuplných informací, v našem časopise nezaujatí odborníci analyzují v dané problematice přehledné články a doporučují do praktické medicíny. Mezi osteology je celá řada odborníků na přehledné články, odborníků, kteří dokáží nové poznatky a objevy sumarizovat, a tím výrazným způsobem pomoci lékařům z praxe orientovat se v často nepřehledných a složitých osteologických dějích. Vezměme třeba doporučené postupy pro léčbu osteoporózy. Podle toho, z jakých metaanalýz originálních článků a z jakých literárních údajů se vychází, je možno utvořit různé doporučené postupy. Osteologický bulletin se pak snaží jednotlivé názory korigovat a poskytnout co nejinformovanější přístup k daným údajům, a především na podkladě analýz pak doporučit, co pro daného nemocného v dané době je nejlepší. Bohužel je stále málo prací původních, zkoumajících čtené, nesmírně zajímavé děje v kostním metabolismu a dále je velice málo osteologů, kteří se opravdovou vědou skutečně zabývají. Je rovněž výrazný rozdíl mezi naší a americkou a japonskou vědou v osteologické problematice.

Proto je tak důležité, že se jedná o časopis, který přináší názory na původní vědecké práce a pomáhá praktickému lékaři orientovat se v dané problematice.

Současné číslo pak přináší několik takových přehledných článků. Jde o problematiku celiakální sprue. Je to onemocnění, které se významně klinicky změnilo, a nemocní často přicházejí do kostní ambulance s projevy hypokalcémie, zvýšeného iPTH a metabolické osteopatie. Stále se v dané problematice dělají zbytečné chyby, které pro nemocného znamenají někdy komplikace života.

Kompilační práce pak poskytuje poznatky o prvním bisfosfonátu na našem trhu a jeho možnosti užití. O natrium alendronátu bylo v světovém písemnictví napsáno veliké množství originálních článků. Kompilace těchto článků s názorem autorů je jistě velice cenná a pomůže k správné indikaci tohoto preparátu při léčbě metabolických osteopatií.

Jsem potěšen, že v časopise se objevila i práce vyložené historická, mapující problematiku velice zajímavého onemocnění m. Paget. Jistě potěší článek o diferenciální diagnostice hyperkalcémie jako kazuistika a cenný je i příspěvek na téma vitamín A, což je pro kost rozporuplný vitamín.

Je jen škoda, že do časopisu nedochází větší počet článků, a to především s tematikou problematiky kostních onemocnění, jejich léčby a diagnostiky. Zvláště pro mladé autory je náš časopis velkou příležitostí, jak se naučit psát správně článek a jak se pokusit vejít do světa odborné společnosti osteologů. Časopis v dané podobě nabízí možnost diskuze na jakékoliv problémy v oblasti kostního metabolismu, a tím zvyšuje svojí prestiž i hodnotu. Jedině Vaší snahou o napsání článků se může časopis dostat i do oblasti impaktovaných časopisů s velikým ohlasem, kam bychom si všichni příznivci kostního metabolismu přáli časopis dostat.

**Prof. MUDr. Petr Broufík, DrSc.**

# Historie Pagetovy kostní choroby

T. HÁLA<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>SYNARC and Center for Clinical and Basic Research, SYNARC/CCBR Czech, Pardubice

<sup>2</sup>Osteocentrum, Krajská nemocnice Pardubice, Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

## SOUHRN

### Hála T.: Historie Pagetovy kostní choroby

Pagetovu kostní chorobu jako první popsal Sir James Paget, který se domníval, že objevil novou klinickou jednotku. Z archeologických nálezů však je zřejmé, že se tato choroba vyskytovala u lidí již dávno a že dokonce lokalizace postižení byla podobná té, jaká je běžná v dnešní době. V článku je uveden i popis pacienta s touto chorobou samotným Jamesem Pagetem, který dokládá, jakým byl schopným diagnostikem a lékařem.

*Klíčová slova: Pagetova kostní choroba, Sir James Paget, archeologické nálezy*

## SUMMARY

### Hála T.: The history of Paget's disease of bone

Paget's disease of bone was first described by Sir James Paget who considered it to be a newly described disease entity. However, archaeological findings suggest that the disease had been present in humans long before that, with localization of the defect similar to that commonly found in modern times. The text also contains a description of a patient written by James Paget himself, proving his abilities as a diagnostician and physician.

*Keywords: Paget's disease of bone, Sir James Paget, archaeological findings*

*Osteologický bulletin 2007; 12 (4):144–147*

**Adresa:** MUDr. Tomáš Hála, Osteocentrum, Krajská nemocnice Pardubice, Kyjevská 44, 532 03 Pardubice, tel.: 466 019 113, e-mail: osteohala@nem.pce.cz

Došlo do redakce: 24. 5. 2007

Přijato k tisku: 7. 9. 2007

## Úvod

Pagetova kostní choroba je nemoc charakterizovaná nadměrnou kostní resorpcí v určitých oblastech skeletu následovanou chaotickou nadměrnou novotvorbou kostí, vaskularizací a fibrotizací kostní dřevě. Výsledná kost je dezorganizována s mozaikovitým uspořádáním lamelární a plstovité kosti. Etiologie Pagetovy choroby není přesně známá. Sám Sir Paget považoval tuto chorobu za zánět kostí. Objevují se hypotézy o genetických vlivech a účasti virů v procesu patogenezy choroby. Genetická predispozice je určena chromozomem 18q a některé práce ukazují i na chromozom 6. Už před 30 lety začaly první studie upozorňovat na možnou souvislost Pagetovy kostní choroby a virů. Zvláště skupina paramyxovirů (virus spalniček, synciciální respirační virus, virus vztekliny) se objevovala ve výsledcích z těchto studií. Další imunohistologické studie prokázaly přítomnost viru parainfluenzy. Stejně tak zůstává nejasné proč je výskyt Pagetovy choroby omezen na některé lokality, když přítomnost těchto virů je běžná na celém světě.

Choroba se vyznačuje odchylkami ve všech fázích procesu kostní remodelace. Převážná většina pacientů s Pagetovou chorobou je ve věku nad 50 let. Je odhadováno, že asi 70 % pacientů s Pagetovou chorobou kostí je asymptomatických. Sarkomatózní degenerace je nejzávažnější komplikace choroby. Výskyt této komplikace je menší než 1 %.

Dědičnost je odhadována v rozmezí 15–40 % [1].

Přesný způsob dědičnosti neznáme. Byly popsány etnické a geografické rozdíly ve výskytu Pagetovy kostní choroby. V některých oblastech světa je výskyt choroby relativně častý, v jiných velmi vzácný. Výskyt Pagetovy choroby kostí je relativně častý v Evropě, Severní Americe, Austrálii a Novém Zélandu. K zemím s největším výskytem Pagetovy choroby patří Anglie (4,6 %), Francie (2,4 %), Irsko (1,7 %), Španělsko a Německo (1,3 %). Nižší výskyt je hlášen z Norska a Švédska (0,3 %). Relativně běžný výskyt Pagetovy choroby je uváděn z Austrálie a Nového Zélandu (3–4 %). Výskyt v USA je odhadován na 2–3 % u populace starší 55 let [2]. Prevalence choroby v České republice není známá. V Čechách se touto problematikou zabýval profesor Kocián, jehož publikace jsou dobře dostupným zdrojem v českém jazyce [8]. Diagnóza choroby je založena na pečlivém vyšetření lékařem, laboratorních testech a radiologickým vyšetření. V terapii jsou metodou volby bisfosfonáty, z nichž nyní nově zoledronát je účinný a poskytuje pacientům komfort v podobě jednorázového podání infuze [3].

## Sir James Paget (1814–1894)

Sir James Paget se narodil v Anglii 11. ledna 1814, v městečku Great Yarmouth, které do svých 20 let v podstatě neopustil. Jeho otec byl podnikatel. Obchody se v té době příliš nedařily, a tak jeho otec zbankrotoval. Mladý James

Paget proto nemohl jít ve stopách svého staršího bratra a studovat vybranou vysokou školu. Absolvoval základní školu v Great Yarmouth a o studiu na vysoké škole v Cambridge University si mohl nechat pouze zdát. Již v mládí byla jeho velkým koníčkem botanika a ve věku 20 let vydal knihu s názvem *Natural History of Yarmouth*. Vydání této publikace bylo velkým Jamesovým úspěchem navzdory tomu, že pro nemožnost studia na vysoké škole neovládal latinu ani řečtinu, jejichž znalost byla v té době poznávacím znamením studovaných lidí.

Jeho píle a pracovitost ho nakonec přivedla ke studiu lékařství v nemocnici St. Bartholomew's Hospital v Londýně, kde brzy patřil k nejlepším studentům. Získal několik ocenění v oblasti chirurgie a chemie. Jeho největší úspěch jako studenta medicíny bylo popsání *Trichinella spiralis*. V roce 1836 absolvoval College of Surgeons a ačkoliv byl úspěšným studentem, nemohl získat místo praktikujícího lékaře, neboť nebyl absolventem univerzity. Přijal místo správce muzea patologie v St. Bartholomew's Hospital, kde záhy publikoval *Catalogue of the Pathological Specimens of St. Bartholomew's Hospital*. Jeho nadání a úspěchy nakonec vedly k tomu, že byl v roce 1861 přijat jako plnohodnotný chirurg v St. Bartholomew's Hospital. Sir James Paget obdržel řadu ocenění, včetně udělení rytířského řádu v roce 1871.

V současné době je jeho jméno spojeno s osteitis deformans, Pagetovou chorobou kostí, kterou jako první popsal. Paget věřil, že osteitis deformans byla nová choroba, ale výzkumy kostí z archeologických nalezišť potvrdily výskyt Pagetovy kostní choroby již dříve (nalezy lidských kostí v oblasti Lancashire v Anglii, které jsou datovány kolem roku 900, mají jasné známky postižení osteitis deformans). Z pozdější doby existuje dokonce obraz od Quinter Metsyse (1465–1530) zobrazující starého muže s tvarem hlavy, který by mohl být vysvětlen lokalizací Pagetovy choroby v lebce. Obraz je umístěn v Národní galerii v Londýně.

Sir James Paget také jako první popsal osteochondritis desiccans, která je v současnosti známa jako Osgood-Schlatterova nemoc. James Paget si také jako první uvědomil, že nervus medianus může být utlačován v průběhu zápěstí, což bylo také později potvrzeno. Sir James Paget rovněž jako první popsal několik nereumatických onemocnění jako například: Pagetovu chorobu prsní bradavky, trombózu axilárních žil, fibrosarkom břišních svalů a rekurentní absces. Dnes je po něm pojmenované oddělení v nemocnici Svatého Bartoloměje v Londýně a v roce 1996 byla v jeho rodném městě otevřena nemocnice nesoucí jeho jméno [4,5]. Další rozvoj diagnostiky Pagetovy kostní choroby umožnilo objevení rentgenu v roce 1895, tedy rok po smrti Sir Jamese Pageta. Jednalo se o přelomový moment, neboť bylo možné radiologicky detekovat postižené kosti. První radiologicky potvrzený záchyt Pagetovy kostní choroby byl popsán v roce 1896. Potom následoval rozvoj laboratorních diagnostických testů. V roce 1929 byl u pacientů s Pagetovou kostní chorobou poprvé popsán vzestup hladiny alkalické fosfatázy v séru.

Pro zajímavost jsou uvedeny některé publikace Jamese Pageta [4]:  
Paget J. *Lectures on Surgical Pathology*. Two vols. London: Longman 1853.



Obr 1.

Sir James Paget. Převzato z: Buchanan WW. Sir James Paget (1814–1894). S povolením Oxford University Press

Paget J. Cases that bone-setters cure. *British Medical Journal* 1867;1:1.

Paget J. On the production of some of the loose bodies in joints. *St Bartholomew's Hospitals Reports* 1870;6:1.

Paget J. A case of Necrosis of the Femur, without external inflammation. *Transactions of the Clinical Society of London* 1870;3:183.

Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. *St Bartholomew's Hospital Reports* 1874;10: 87.

Paget J. *Clinical lectures and essays*. Howard Marsh, ed. London, Longmans Green, 1875.

Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans). *Med Chir Soc* 1877;60:37–40.

Paget J. Additional cases of osteitis deformans, notes on seven cases. *Trans Med Soc* 1882;65:225–36.

Jak už bylo uvedeno, Sir James Paget si myslel, že objevil novou chorobnou jednotku. Ukázalo se, že byla nalezena už na kostrách v Egyptě pocházející z doby asi 3 000 let před Kristem. Velmi zajímavá práce byla publikována v roce 2002 Rogersem a kol., kteří analyzovali asi 3 000 koster umístěných pod kostelem Svatého Petra ve městě Barton v Anglii [7]. Na základě antropologických kritérií byly do sledování zařazeny kostry lidí ve věku nad 35 let. Dalším požadavkem bylo zachování kostry alespoň ze 40 %. Bylo vybráno 667 koster, které splnily tyto kritéria. Všechny kosti byly posouzeny vizuálně a radiograficky. Bylo nalezeno

15 případů výskytu Pagetovy kostní choroby. Prevalence choroby pro tuto populaci byla 2,2 % [7].

Tabulka 1 popisuje nálezy (upraveno dle Rogers at al 2002). Nálezy byly tedy popsány u 11 mužů a 3 žen. Výskyt v jednotlivých lokalizacích je podobný těm v dnešní době [7]. Distribuce postižení do jednotlivých oblastí ukazuje tabulka 2 (upraveno dle Rogers at al 2002).

Je velmi zajímavé sledovat popis osteitis deformans u pacienta samotným Sirem Jamesem Pagetem v jeho práci: Paget J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans), kterou přednesl před Royal Medical and Surgical Society of London. Pro zachování původnosti je ponechán popis v původním znění [6]. „I first saw this gentleman in 1856, when these things had been observed for two years.

Tabulka 1

Pohlaví	věk	století	lokalizace
muž	39–44	18–19	distální tibie
žena	dospělá	18–19	pánev, ulna a distální femur
muž	dospělý	18–19	lebka, patní kost
muž	více než 45	18–19	proximální humerus a tibie
muž	39–44	16–17	pánev, bederní obratle, kostrč
žena	více než 50	16–17	humerus, femur, proximální tibie
muž	více než 50	16–17	humerus, femur
muž	45–50	14–17	pánev, femur, kostrč bederní obratle
muž	více než 45 let	14–17	humerus a prst ruky
muž	více než 45 let	14–15	radius
neurčeno	dospělý	12–13	distální tibie
žena	více než 45 let	12–13	hrudní a bederní obratle, kostrč, pánev
muž	více než 45 let	12–13	prst ruky, pánev, proximální humerus
muž	více než 45	10–13	femur a distální tibie
muž	35–39	10-13	pánev, bederní obratle, kostrč

Tabulka 2

postižená oblast	lokalita Barton	současnost
pánev a kostrč	38 %	58 %
bederní páteř	36 %	37 %
femur	30 %	32 %
tibie	21 %	20 %

Except that he was very grey and looked rather old for his age, he might have been considered as in perfect health. He walked with full strenght and power, but somewhat stiffly. His left tibia, especially in its lower half, was broad, and felt nodular and uneven, as if not only itself but its periosteum and the integuments over it were thickened. In a much less degree similar changes could be felt in lower half of the left femur. This limb was occasionally but never severely painful, and there was no tenderness on pressure ... The left femur and tibia became larger, heavier, and somewhat more curved. Very slowly those of the right limb followed the same course, till they gained very nearly the same size and shape. The limbs thus became nearly symmetrical in their deformity, the curving of the left being only a little more outward than that of the right. At the same time, or later, the knees became gradually bent, and as if by rigidity of their fibrous tissues, lost much of their natural range and movement. The skull became gradually larger, so that nearly every year, for many years, his hat, and the helmet that he wore as a member of a Yeomanry Corps needed to be enlarged ... The shape and habitual posture of the patient were thus made strange and peculiar. His head was advanced and lowered, so that the neck was very short, and the chin, when he held his head at ease, was more than an inch lower than the top of the sternum. The short narrow chest suddenly widened into a much shorter and broad abdomen, and the pelvis was wide and low. The arms appeared unnaturally long, and, though the shoulders were very high, the hands hung low down by the thighs and in front of them. Altogether, the attitude in standing looked simian, strangely in contrast with the large head and handsome features ... In January 1876 he began to complain of pain in his left forearm and elbow which, at first, was thought to be neuralgic. But it grew worse, and swelling appeared about the upper third of the radius and increased rapidly, so that, when I saw him in the middle of February, it seemed certain that a firm medullary or osteoid cancerous growth was formed round the radius. Still the general health was good ... After this time however, together with rapid increase of the growth upon the radius, there were gradual failure of strenght and emaciation, and on the 24<sup>th</sup> of March, after two days of distress with pleural effusion on the right side, he died ... Holding then the disease to be an inflammation of bones, I would suggest that, for brief reference and for the present, it may be called after its most striking character Osteitis deformans. A better name may be given when more is known of it.“

Pro úplnost uvádím ještě český překlad:

Poprvé jsme viděl tohoto muže v roce 1856, kdy projevy byly pozorovány již po dobu 2 let. Kromě toho, že byl velmi šedý a vypadal starší na svůj věk, cítil se zdrav. Jeho chůze byla pevná a energická, ale poněkud strnulá. Jeho levá tibie, zvláště v její dolní polovině, byla rozšířená, na pohmat nerovná, uzlovitá a nerovnoměrná, jako kdyby nejenom kost ale též okostice a vazy byly ztlustělé. V mnohem menším stupni byly tyto změny rovněž hmatné v dolní polovině levého femuru. Tato končetina byla občas bolestivá, ale nikdy ne těžce a nebyla citlivá na tlak. Levý femur a tibie se zvětšily, ztěžkly a byly poněkud více zakřivené.

Velmi pomalu se tyto změny objevily i na pravé končetině, kde postupovaly obdobně, dokud končetina nezískala stejnou velikost a tvar. Deformity obou končetin byly téměř identické, zakřivení vlevo bylo v porovnání s pravou končetinou nepatrně výraznější. Současně nebo později se kolena postupně ohnula a jakoby tuhostí fibrózní tkáň ztratila svůj přirozený rozsah a pohyblivost. Postupně se zvětšila lebka, takže skoro každý rok, v průběhu mnoha let, bylo nutné zvětšovat jeho klobouk a přilbu, kterou nosil jako člen hradní stráže.

Tvar a držení těla bylo zvláštní a nezvyklé. Jeho hlava byla předkloněná dopředu a dolů, krk byl velmi krátký a při uvolněném držení hlavy dosahovala brada více než jeden palec pod horní část sternu. Krátký, úzký hrudník se náhle rozšiřoval do ještě více zkráceného a širokého břicha, pánev byla široká a nízko uložená. Paže byly nepřírozně dlouhé a ačkoliv byla ramena velmi vysoko, ruce visely dolů podél přední strany stehů. Celkově vzato, držení těla při stožení bylo opičího rázu, což podivně kontrastovalo s širokou hlavou a příjemnými rysy obličeje. V lednu 1876 si začal stěžovat na bolest v levém předloktí a lokti, která byla nejprve považována za bolest neuralgickou. Ale když se bolest zhoršila a objevil se otok asi v horní třetině radia a když tyto potíže rychle postupovaly ..., zdálo se mi jisté, když jsem ho viděl v polovině února, že se kolem radia objevil rakovinný růst z dřevě nebo z kosti. Celkový zdravotní stav byl dosud dobrý. Nicméně posléze společně s rychlým růstem změn na radiu se objevila ztráta síly a vyčerpanost a 24. března pacient zemřel po 2denních obtížích s pleurálním výpotkem ... Domníval jsem se, že to je zánět kostí a v současné době bych navrhl, pro stručnost vyjadřování, název Osteitis

deformans, podle nejvíce nápadného rysu nemoci. Lepší jméno použijeme až budeme o této nemoci vědět více.“

### Závěr

O 150 let později, kdy jsou k dispozici vyspělé diagnostické a léčebné metody, stejně nevíme o Pagetově chorobě všechno a osteitis deformans zůstává stále poněkud záhadnou nemocí. Stejně jako kdysi, byla diagnostika založena na pečlivém vyšetření, použití laboratorních testů, zejména alkalické fosfatázy a pečlivě provedeného a zhodnoceného RTG. Stejně postupy využíváme i v dnešní době. Použitím moderních bisfosfonátů v léčbě Pagetovy kostní choroby lze podstatně snížit aktivitu choroby a zlepšit kvalitu života pacientů. S příchodem zolendronátu, který nabízí zcela novou kvalitu v léčbě Pagetovy choroby, vzbudil i novou vlnu zájmu o tento chorobný stav.

### Literatura:

1. Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Saenz-Gonzalez MC. Epidemiological study of Paget's Disease of bone in a zone of the province of Salamanca (Spain). The Paget's Disease of the Bone Study Group of Salamanca. *Eur. J. Epidemiol.* 1997;13:801–805.
2. Siris E, Roodman D. Paget's bone disease of bone. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, fifth edition, 495–506.
3. Reid IR, Miller P, Lyles K et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J med.* 2005;353:898–908.
4. Buchanan W W. Sir James Paget (1814–1894). *Rheumatology* 2003;42:1107–1108.
5. Pearce JMS. Sir James Paget: a biographical note. *Q J Med* 1997;90:235–237.
6. Jones AR. Sir James Paget. *The Journal of bone and joint surgery* 1951;33B:446–451.
7. Roger J. Jeffrey DR, Watt I. Paget's Disease in an Archeological Population. *J Bone Miner Res* 2002;17:1127–1134.
8. Kocián J. Kostní Pagetova choroba. Triton. 1998.

# Vliv vitamínu A na kostní metabolismus

I. RAŠKA Jr.<sup>1</sup>, O. RAŠKA<sup>2</sup>, P. BROULÍK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>III. interní klinika, 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Ústav normální, patologické a klinické fyziologie, III. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze

## SOUHRN

Raška I., Raška O., Broulík P.: **Vliv vitamínu A na kostní metabolismus**

Vitamín A je generickým výrazem pro velkou skupinu chemicky příbuzných látek vykazujících retinoidní aktivitu. V lidském organismu se uplatňují při regulacích mnoha zásadních funkcí. Z retinoidů je zjevně nejdůležitější kyselina retinová, která vzniká přeměnou z vitamínu A v podstatě ve všech buněčných typech, včetně osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů. Retinoidy hrají prostřednictvím receptorů kyseliny retinové důležitou úlohu při regulaci genové exprese, inhibici buněčné proliferace, diferenciaci, apoptóze. Nedostatek vitamínu A způsobuje kongenitální malformace oka, srdce, gonád a plic. V tomto krátkém přehledném sdělení jsme se zaměřili na vliv vitamínu A a jeho metabolitů na kostní metabolismus a vznik osteoporózy. Výsledky klinických studií v tomto ohledu nejsou vždy zcela jednoznačné. Nicméně ze závěrů většiny studií vyplývá, že podání vitamínu A přispívá ke vzniku osteoporózy, a my sami se k těmto závěrům hlásíme. Výsledky experimentálních studií zaměřených na objasnění molekulární podstaty vlivu kyseliny retinové na kost zatím nedovolují přinést ucelenou informaci o zúčastněných mechanismech. Zajímavý je v tomto ohledu v článku diskutovaný nále z poslední doby, že kyselina retinová může buněčný metabolismus ovlivnit zcela odlišnými způsoby a to buď prostřednictvím receptoru kyseliny retinové nebo PPAR  $\beta/\delta$  jaderného receptoru. Aktivací RAR dojde k zastavení buněčného růstu, apoptóze a projevům protinádorové aktivity, zatímco aktivací PPAR  $\beta/\delta$  dojde k potenciaci buněčného přežití, proliferaci a podpoře nádorového bujení.

*Klíčová slova: vitamín A, retinoidy, jaderné receptory RAR a PPAR  $\beta/\delta$ , metabolismus kostí, osteoporóza*

## SUMMARY

Raška I., Raška O., Broulík P.: **Effect of vitamin A on bone metabolism**

Vitamin A is a generic term for a large group of chemically related substances exhibiting retinoid activity. In the human organism, they participate in the regulation of many essential functions. The most important retinoid is apparently retinoic acid synthesized from vitamin A in essentially all cell types including osteoblasts, osteoclasts and chondrocytes. Through retinoic acid receptors, retinoids play a major role in regulating gene expression, inhibition of cell proliferation, differentiation and apoptosis. Lack of vitamin A leads to congenital malformations of the eye, heart, gonads and lungs. The short communication deals with the effects of vitamin A and its metabolites on bone metabolism and development of osteoporosis. The results of clinical studies concerning these issues are not always explicit. However, most of them suggest that administration of vitamin A contributes to osteoporosis, which is consistent with our findings. At present, the results of experimental studies designed to clarify the molecular basis for the effect of retinoic acid on the bone do not allow to provide comprehensive information about the involved mechanisms. In this respect, of particular interest is the recent finding mentioned in the text suggesting that retinoic acid may affect the cell metabolism in two completely different ways, either through the retinoic acid receptor or through the PPAR  $\beta/\delta$  nuclear receptor. Activation of the RAR produces the arrest of cellular growth, apoptosis and signs of antitumour activity, whereas activation of the PPAR  $\beta/\delta$  potentiates cell survival, proliferation and promotes tumour growth.

*Keywords: vitamin A, retinoids, nuclear receptors RAR a PPAR  $\beta/\delta$ , bone metabolism, osteoporosis*

*Osteologický bulletin 2007; 12 (4):149–151*

**Adresa:** MUDr. I. Raška, PhD., 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, Praha 2, 128 08, tel.: 224 962 913, e-mail: iraska@seznam.cz

Došlo do redakce: 31. 8. 2007

Přijato k tisku: 17. 10. 2007

## Úvod

Vitamín A je generickým výrazem pro velkou skupinu chemicky příbuzných látek vykazujících retinoidní aktivitu. O retinolu (alkoholu) a retinalu (aldehydu) se mluví jako o vlastním vitamínu A (PVA, preformed vitamín A). Hlavním zdrojem PVA pro člověka jsou potraviny živočišného původu (játra, ledviny, ryby, rybí tuk, vejce a mléčné výrobky) a některé výrobky, do nichž je přidáván (např. umělé tuky, džusy, cereálie a samozřejmě různé multivitamíny). V rostlinné potravě jsou obsaženy stovky rozličných karotenoidů, z nichž alfa- a beta-karoteny, které jsou přítomny především v zelenině a ovoci, jsou v lidském těle přeměňovány v PVA. Retinoidy vykazují v lidském organismu mnoho zá-

sadních funkcí. Z retinoidů je zjevně nejdůležitější kyselina retinová, která vzniká přeměnou PVA v podstatě ve všech buněčných typech, včetně osteoblastů, osteoklastů a chondrocytů [1,2]. Retinoidy hrají prostřednictvím receptorů kyseliny retinové (Retinoic Acid Receptor, RAR) důležitou úlohu při regulaci genové exprese, inhibici buněčné proliferace, diferenciaci, apoptóze, tvarování embrya a organogenezi. Nedostatek vitamínu A způsobuje kongenitální malformace oka, srdce, gonád a plic. U mladých a dospělých jedinců jeho nedostatek narušuje růst, vidění, reprodukci a homeostázu několika orgánů [3,4]. Aktivní metabolity vitamínu A slouží k prevenci a vyléčení většiny těchto nedostatků. V klinice se retinoidů využívá i k léčení některých



solidních nádorů a především akutní promyelocytární leukémie [5]. V tomto krátkém přehledném sdělení se soustředíme na otázku vlivu vitamínu A na osteoporózu a křehkost kostí.

Osteoporóza, charakterizovaná sníženou kostní hmotou a lomivostí kostí, se stala běžným onemocněním starších jedinců. Je způsobena celou řadou faktorů, včetně faktoru výživy [6]. A v tomto ohledu je nedostatek kalcia a vitamínu D v patogenezi osteoporózy nezpochybnitelný [7].

### Vitamín A, osteoporóza a metabolismus kosti

Jak se projevuje vliv vitamínu A na vznik osteoporózy a na křehkost kostí? Výsledky několika klasických kohortních klinických studií ukázaly, že dlouhodobě podávaný PVA v mírném nadbytku (5 000 IU denně; tolerovaná dávka u dospělých činí 3 000 IU) je spojen se snížením kostní denzity (Bone Mineral Density, BMD) a se zvýšeným rizikem vzniku osteoporotických zlomenin ve starší populaci [8,9,10]. Důležité přitom bylo, že podání beta-karotenu v ekvivalentních dávkách nevykazovalo v tomto smyslu nežádoucí účinek. I když tyto fenomenologické studie nemohou říci nic o kauzální souvislosti mezi zvýšeným příjmem PVA a osteoporózou, některé experimentální studie naznačily, že nadbytek PVA stimuluje resorpci kosti [11], nebo interferuje se schopností vitamínu D udržet rovnováhu kalcia [12].

Je však nutné se zmínit o tom, že výsledky klinických studií ve svém celku nejsou jednoznačné [1]. Standardní otázkou samozřejmě je srovnatelnost zařazení vhodných osob do vyšetřovaných skupin, srovnatelnost způsobu stravování v různých zemích, rozdíl v obsahu vitamínu A ve výrobcích s přidaným vitamínem v jednotlivých zemích a výpovědní hodnota laboratorních nálezů. Např. měření PVA v plazmě lze provést velmi přesně, je ovšem otázkou, do jaké míry naměřené hodnoty odpovídají příjmu PVA v potravě. Játra totiž obsahují 90 % celkového PVA v lidském těle, což nutně musí nějakým způsobem modulovat hladinu PVA v plazmě po jeho příjmu v potravě, resp. během PVA hypovitaminové diety [13]. Rovněž není zřejmé, do jaké míry jsou např. karoteny metabolizovány do PVA. Barker a spol. [14] tak následovně došli k závěru, že hladiny retinolu, retinyl palmitátu a beta-karotenu nebyly spojeny se zvýšeným rizikem zlomenin a že průkaznost zvýšení tohoto rizika po podání multivitaminů nebo tresčího oleje nebyla nalezena.

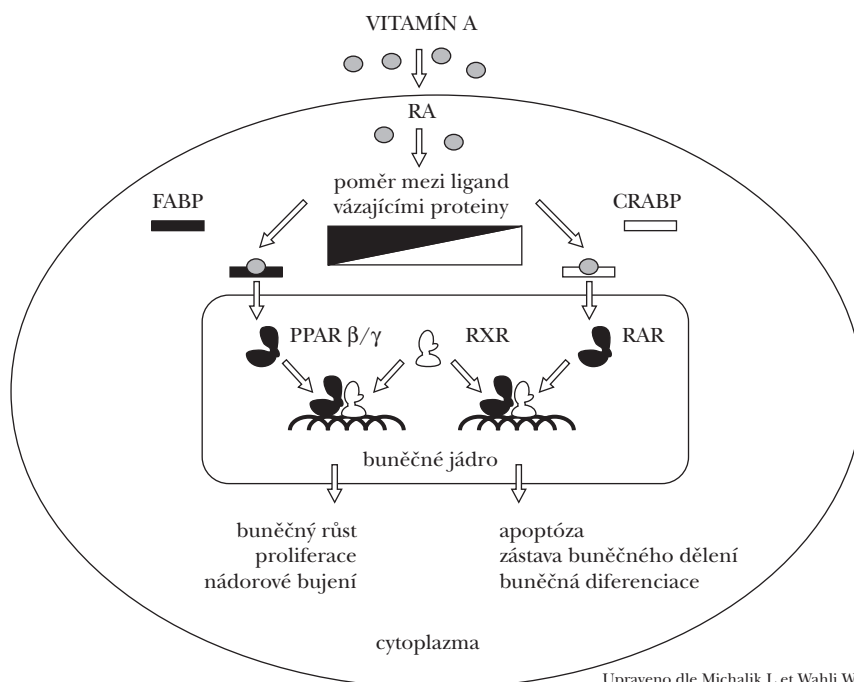
Nicméně závěry většiny klinických studií, pomineme-li samozřejmě práce používající v podstatě toxické dávky vitamínu A, přisuzuje dlouhodobým mír-

ně zvýšeným dávkám vitamínu A v potravě negativní vliv na metabolismus kosti ve smyslu osteoporotických změn a doporučují omezit příjem vitamínu A na toleranční dávky s tím, že v příjmu potraviny by karoteny navíc měly do určité míry nahrazovat vlastní vitamín A [1]. My sami se k závěrům o tom, že podávání vitamínu A se podílí na vzniku osteoporotických změn, hlásíme. A současně je nutné upozornit na možnou přítomnost vitamínu A při aplikaci některých kombinovaných vitamínových preparátů v léčbě kostních onemocnění. Často, právě v rámci léčby osteopenie či osteoporózy, jsou k indikované terapii vitamínem D zřejmě nesprávně podávány kombinované preparáty obsahující i vitamín A (až 2 000–4 000 IU v doporučené denní dávce).

Nedostatkem klinických osteoporotických studií je zpravidla jejich omezení na vyšetření BMD. Toto omezení neplatí u zvířecích modelů a u experimentů in vitro, kde je již potenciačně možné zodpovědět na cíleně kladené otázky [15,16]. V kontextu tohoto příspěvku je to objasnění molekulárních mechanismů, jakými vitamín A ovlivňuje metabolismus kosti. I když byla získána řada poznatků,

Obr. 1

Kyselina retinová aktivuje receptor pro kyselinu retinovou a PPAR  $\beta/\delta$ . Vitamín A je buňkou internalizován a metabolizován do své aktivní formy – kyseliny retinové (RA). Ve vodném vnitrobuněčném prostředí je RA transportována vazebným proteinem pro retinoidy CRABP-II (Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein II), nebo vazebným proteinem vázajícím mastné kyseliny FABP5 (Fatty Acid Binding Protein 5), a to v závislosti na přítomném množství CRABP-II vůči FABP5. V buněčném typu vysoce exprimujícím CRABP-II a málo exprimujícím FABP5, RA stimuluje receptor kyseliny retinové (RAR), zatímco v buňce s opačným poměrem (nízká hladina CRABP-II, vysoká hladina FABP5), RA aktivuje PPAR  $\beta/\delta$ . Z toho plynou opačné důsledky pro buňku: buď v ní dojde skrze aktivaci RAR k zastavení buněčného růstu, apoptóze a projevům protinádorové aktivity nebo dojde skrze aktivaci PPAR  $\beta/\delta$  k potenciaci buněčného přežití, proliferaci a podpoře nádorového bujení. V obou situacích je retinoidní X receptor (RXR) nepostradatelným dimerizačním partnerem daného jaderného receptoru, ať již RAR nebo PPAR  $\beta/\delta$ .



Upraveno dle Michalík L et Wahlí W.

komplexní poznání molekulárních pochodů s účastí vitamínu A v metabolismu kosti v současné době chybí. Výsledky experimentálních prací z nedávné doby, včetně výsledků s kostmi kultivovanými in vitro, svědčí o tom, že nadbytek vitamínu A stimuluje resorpci kostí a inhibuje její tvorbu [17,18] a že ne PVA, ale kyselina retinová a některé další retinoidy stimuluje resorpci kostí osteoklasty skrze aktivaci RAR [18, 19]. Osteoporóza je však multigenní onemocnění, za které jsou zodpovědné desítky genů a které zároveň představuje mezihru mezi genetickými a environmentálními faktory [6].

Zcela zásadní výsledek teď přinesla nedávno opublikovaná práce o působení retinoidů na jaderné receptory [20]. Bylo prokázáno, že kyselina retinová může mít v cílových buňkách, jež mohou být i jednotlivé kostní buněčné elementy, zcela protichůdné účinky (viz *obrázek 1*) [3,20]. Buď v buňce dojde řízeným transportem kyseliny retinové k aktivaci RAR a následně k zastavení buněčného růstu, apoptóze a projevům protinádorové aktivity, nebo dojde k aktivaci PPAR  $\beta/\delta$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\beta/\delta$ ) a následně k potenciaci buněčného přežití, proliferaci a podpoře nádorového bujení. Promiskuita vyvolaná řízeným transportem kyseliny retinové se tak zjevně významně podílí na široce rozmanitých účincích klíčových zástupců rodiny jaderných receptorů [3].

Předchozí práce o působení kyseliny retinové na kost se zabývaly jejím působením v kontextu RAR, kontext PPAR  $\beta/\delta$  nebyl uvažován. Ve vodném vnitrobuněčném prostředí je kyselina retinová z cytoplazmy transportována do jádra k receptorům RAR nebo PPAR  $\beta/\delta$  dvěma různými vazebnými proteiny, buď proteinem CRABP-II (Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein II) v případě RAR nebo proteinem FABP5 (Fatty Acid Binding Protein 5) v případě PPAR  $\beta/\delta$  (viz *obrázek 1*) [20]. Pro aktivaci RAR nebo PPAR  $\beta/\delta$  tak prostřednictvím vazebných proteinů dochází ke kompetici o kyselinu retinovou, a to v závislosti na přítomném množství jednoho či druhého vazebného proteinu. V buňce vysoce exprimujícím CRABP-II a málo exprimujícím FABP5, RA stimuluje RAR, zatímco v buňce s opačným poměrem exprese těchto dvou genů kódující zmíněné transportní proteiny, kyselina retinová aktivuje PPAR  $\beta/\delta$ . Tak se otázka vlivu vitamínu A na kost, který je zprostředkován kyselinou retinovou, dostává do ohniska zájmu systémové biologie (systems biology). Systémové biologie proto, neboť se stále více ukazuje, že jednotlivé regulační dráhy v buňce, včetně drah pro rodiny jaderných receptorů, se navzájem ovlivňují a spolu komunikují. I když předchozí práce o vlivu vitamínu A na kost svědčí pro aktivaci RAR, to nemusí nutně znamenat, že PPAR  $\beta/\delta$  nejsou aktivovány. Dobrá zpráva je, že badatelé již mají zkušenost se studiem úlohy RAR. Při sledování vlivu vitamínu A na kost bude nyní nutné se současně zaměřit jak na studium úlohy RAR, tak úlohy PPAR  $\beta/\delta$ .

## Závěr

Vitamín A ovlivňuje především prostřednictvím svého metabolitu, kyseliny retinové, metabolismus kosti. Ze závěrů většiny klinických studií vyplývá, že podání vitamínu A přispívá ke vzniku osteoporózy. Výsledky experimentálních studií zaměřených na objasnování molekulární podstaty vlivu kyseliny retinové na kost zatím nedovolují přinést

ucelenou informaci o zúčastněných mechanismech. Navíc se ukazuje, že kyselina retinová může mít v cílových buňkách, včetně buněk kostních, v podstatě antagonistické účinky v závislosti na tom, zda stimuluje receptory pro kyselinu retinovou nebo receptory PPAR  $\beta/\delta$ .

## Poznámka:

RE = Retinol Equivalent (1 RE = 10 IU z  $\beta$ -karotenu = 3,3 IU z retinolu)

## Přehled použitých zkratk:

RA	– Retinoic acid
RAR	– Retinoid Acid Receptor
RXR	– Retinoid X Receptor
PPAR $\beta/\delta$	– Peroxisome Proliferator-Activated Receptor $\beta/\delta$
PVA	– Preformed Vitamin A
CRABP-II	– Cytosolic Retinoic Acid Binding Protein II
FABP5	– Fatty Acid Binding Protein 5
BMD	– Bone Mineral Density

## Literatura

- Barker ME et Blumsohn A. Is vitamin A consumption a risk factor for osteoporotic fracture? Proc Nutr Soc. 2003;Nov;62(4):845–50. Review.
- Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans RM, Lazar MA, Leid M, De Lera AR, Lotan R, Mangelsdorf DJ, Gronemeyer H. LX. Retinoic acid receptors. Pharmacol Rev. 2006;58(4):712–725.
- Michalik L et Wahli W. Guiding ligands to nuclear receptors. Cell. 2007;118:129(4):649–51. Review.
- Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors: lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2006;46:451–80. Review.
- Garratini E, Gianni M, Terao M. Retinoids as differentiating agents in oncology: a network of interactions with intracellular pathways as the basis for rational therapeutic combinations. Curr Pharm Des. 2007;13(13):1375–400. Review.
- Raška I Jr et Broulík P. The impact of diabetes mellitus on skeletal health: an established phenomenon with inestablished causes? Prague Med Rep. 2005;106(2):137–48. Review.
- Broulík P, Poruchy kalciofosfátového metabolismu, První vydání, Praha, Grada Publishing 2003.
- Michaelsson K, Lithell H, Vessby B, Melhus H. Serum retinol levels and the risk of fracture. N Engl J Med. 2003;23;348(4):287–94.
- Promislow JHE, Goodman-Gruen D, Slymen DJ & Barrett-Connor E. Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. J Bone Miner Res 2002;17 1349–1358.
- Feskanich D, Singh V, Willett WC, Colditz GA. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. JAMA. 2002;287(1):47–54.
- Rohde CM, DeLuca H. Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats. J Nutr. 2003;Mar;133(3):777–83.
- Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. J Bone Miner Res. 2001;16(10):1899–905.
- Genaro Pde S, Martini LA. Vitamin A supplementation and risk of skeletal fracture. Nutr Rev. 2004;62(2):65–7. Review.
- Barker ME, McCloskey E, Saha S, Gossiel F, Charlesworth D, Powers HJ, Blumsohn A. Serum retinoids and beta-carotene as predictors of hip and other fractures in elderly women. J Bone Miner Res. 2005;20(6):913–20.
- Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. Nature. 2003;15;423(6937):349–55. Review.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003;15;423(6937):337–42. Review.
- Hotchkiss CE, Latendresse J, Ferguson SA. Oral treatment with retinoic acid decreases bone mass in rats. Comp Med. 2006;56(6):502–11.
- van Beek E, Lowik C, Karperien M, Papapoulos S. Independent pathways in the modulation of osteoclastic resorption by intermediates of the mevalonate biosynthetic pathway: the role of the retinoic acid receptor. Bone. 2006;38(2):167–71.
- Yonezawa T, Hasegawa S, Ahn JY, Cha BY, Teruya T, Hagiwara H, Nagai K, Woo JT. Tributyltin and triphenyltin inhibit osteoclast differentiation through a retinoic acid receptor-dependent signaling pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2007;30;355(1):10–5.
- Schug TT, Berry DC, Shaw NS, Travis SN, Noy N. Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. Cell. 2007;118;129(4):723–33.

Práce vznikla za podpory VZ MŠMT 0021620816.

# Osteomalácie u pacientky s nepoznanou celiakální sprue

L. FRANEKOVÁ

Revmatologické a rehabilitační oddělení Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

## SOUHRN

### Franeková L.: Osteomalácie u pacientky s nepoznanou celiakální sprue

Celiakie je onemocnění postihující sliznici tenkého střeva a projevující se různě těžkým malabsorpčním syndromem. Jde o autoimunitní onemocnění navozené gliadinovou frakcí lepku u geneticky disponovaných osob. Stanovení diagnózy celiakie spočívá v biopsickém průkazu slizničních změn, příznačný je různý stupeň atrofie sliznice, kulatobuněčného infiltrátu, zvýšený počet intraepiteliálních lymfocytů a hyperplázie krypt. V séru těchto nemocných prokazujeme protilátky proti gliadinu (AGA), endomyziální protilátky (EmA) a protilátky proti tkáňové transglutamináze (anti t-TG). Vyšetřením těchto protilátek lze odhalit i pacienty s tichou či latentní formou onemocnění, kteří nemají žádné nebo mají pouze necharakteristické dyspeptické obtíže a osteoporózu či osteomalácií, pro kterou nemáme jiné vysvětlení. Základem léčby je přísná bezlepková dieta a substituční terapie.

Uvádíme neobvyklý případ 72 leté pacientky s osteomalácií a mnohočetnými frakturami, která trpěla celý život na průjmý. Vyšetření protilátek a následná biopsie duodenální sliznice prokázala floridní celiakii. V diskuzi je věnována pozornost jednotlivým typům protilátek z hlediska jejich senzitivity, specifity a účelného využití ve screeningu.

**Závěr:** Naše kazuistika dokládá fakt, že i aktivní formy onemocnění mohou unikat diagnóze do pozdního věku. Definitivně lze potvrdit celiakii až z histologického vyšetření střevní sliznice, nicméně vyšetření protilátek (EmA, anti t-TG) je pro toto onemocnění vysoce senzitivní i specifické. Pro riziko fraktur při osteoporóze a zvýšený výskyt malignit trávicího traktu je doporučováno provádět screening těmito protilátkami u pacientů s osteoporózou, kteří udávají průjmý či pouze dyspeptické obtíže, u osteoporotických mužů a premenopauzálních žen, u osteoporotických pacientů se sideropenickou anémií nejasné etiologie a u příbuzných pacientů s celiakií.

*Klíčová slova:* osteomalácie, osteoporóza, celiakie, protilátky

## SUMMARY

### Franeková L.: Osteomalacia in a patient with unrecognized coeliac disease

Coeliac disease, involving the mucosa of the small intestine, is manifested by malabsorption syndrome of various severity. This autoimmune disease is caused by the gliadin fraction of gluten in genetically predisposed individuals. The diagnosis of coeliac disease is made by biopsy detection of intestinal changes. Typically, these are various degrees of mucosal atrophy and round-cell infiltration, an increased number of intraepithelial lymphocytes and crypt hyperplasia. In the patients' serum, gliadin antibodies (AGA), endomyxial antibodies (EmA) and tissue transglutaminase antibodies (anti t-TG) are detected. Examination of the antibodies may detect even patients with silent or latent forms of the disease who have no or just uncharacteristic dyspeptic difficulties and osteoporosis or osteomalacia that cannot be explained by other causes. The management is based on gluten-free diet and replacement therapy.

We present an unusual case report of a 72-year-old female patient with osteomalacia and multiple fractures, suffering from lifelong diarrhoea. The examination of antibodies and subsequent biopsy of the duodenal mucosa confirmed florid coeliac disease. The discussion focuses on the individual types of antibodies – their sensitivity, specificity and effective utilization for screening.

**Conclusions:** The case report confirms the fact that even active forms of the disease may remain undetected until the advanced age. Although the definitive diagnosis of coeliac disease can only be made after histological assessment of the intestinal mucosa, the examination of antibodies (EmA, anti t-TG) is highly sensitive and specific for this disease. Because of the risk of osteoporosis-related fractures and more frequent malignancies of the gastrointestinal tract, screening with these antibodies is recommended in patients with osteoporosis reporting diarrhoea or just dyspeptic difficulties, in osteoporotic men and premenopausal women, in osteoporotic patients with sideropenic anaemia of unknown aetiology, and in relatives of coeliac patients.

*Keywords:* osteomalacia, osteoporosis, coeliac disease, antibodies

*Osteologický bulletin 2007; 12 (4):152–155*

**Adresa:** MUDr. Lenka Franeková, Revmatologické a rehabilitační odd. Fakultní Thomayerovy nemocnice, Videňská 800, 140 59 Praha 4-Krč, e-mail: lenka.franeкова@centrum.cz

Došlo do redakce: 5. 6. 2007

Přijato k tisku: 18. 9. 2007

## Úvod

Celiakie (celiakální sprue, glutenová enteropatie) je chronické onemocnění, které postihuje primárně sliznici tenkého střeva a projevuje se různě těžkým malabsorpčním syndromem. Jedná se o autoimunitní onemocnění navozené gliadinovou frakcí glutenu (lepku), proteinu obsaženého v zrnech pšenice, žita, ječmene a ovsu, u geneticky dispo-

novaných osob ( nositelé HLA antigenu DQ2 nebo DQ8) [1,2].

Celiakie se nejčastěji manifestuje mezi 1.–2. rokem života a také mezi 30.–40. rokem, přičemž častěji jsou postiženy ženy a příbuzní pacientů s celiakií [3].

Podle klinických projevů rozlišujeme formy aktivní, tiché a latentní [4,5]. Aktivní formy onemocnění s klasickou triá-

dou malabsorpčního syndromu s průjmy (steatorhea), únavou a váhovým úbytkem, doprovázené karencí živin, minerálů a vitamínů, obvykle nejsou diagnostickým problémem. Diagnóze celiakie unikají zejména pacienti s tichou či latentní formou onemocnění. Tiché formy se projevují pouze necharakteristickými dyspeptickými obtížemi, jako jsou bolesti břicha, nadýmání, nechutenství, ale i zácpou. Pacienti se mohou cítit pouze unavení a nebo mohou mít řadu mimostřevních projevů tohoto onemocnění, jako jsou neurologické (ataxie, neuropatie, epilepsie) [6], kloubní (artralgie a artritidy) [7], psychiatrické (deprese), kožní (dermatitis herpetiformis Dühring), hepatální, kardiální (kardiomyopatie) či gynekologické projevy (amenorhea, infertilita) [8]. Podváža u pacientů s celiakií není pravidlem, naopak v momentě stanovení diagnózy má až třetina pacientů nadváhu. Latentní formy onemocnění nemají žádné klinické projevy.

Pro stanovení diagnózy je nutné provedení biopsie. U dospělých postačuje odběr sliznice duodena pod Vaterskou papilou v rámci fibroskopie. V histologickém obraze nacházíme různý stupeň atrofie sliznice, kulatobuněčného infiltrátu, zmnožení intraepiteliálních lymfocytů a hypertrofii krypt. Histochemické vyšetření prokazuje enzymatické poruchy [1]. K biopsii jsou indikováni pacienti na základě hodnocení klinických a laboratorních známek malabsorpce a zejména při průkazu protilátek v séru typických pro celiakii: antigliadinových (AGA), endomyziálních (EmA) a protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti t-TG). Protilátky EmA a anti t-TG jsou pro celiakii vysoce senzitivní a specifické [9,10,11].

V evropské populaci bylo donedávna toto onemocnění diagnostikováno přibližně u jedné osoby z tisíce. Prevalenční sérologické screeningové studie vyhledávající nemocné vyšetřením specifických protilátek prokázaly skutečnost, že celiakie je všeobecně poddiagnostikované onemocnění – 0,5 až 1 % populace tvoří osoby s nepoznaným onemocněním. I další studie dochází k závěru, že přibližně na každého jednoho diagnostikovaného nemocného s celiakií připadá dalších 5–10 s nediagnostikovaným onemocněním [2]. V České republice se předpokládá skutečný výskyt onemocnění 1 : 200–1 : 300.

Studie sledující prevalenci celiakie mezi pacienty s osteoporózou prokazují 0,9 až 3,4 % výskyt. V patogenezi osteoporózy a osteomalácie u pacientů s celiakií se uplatňuje (úbytkem resorpční plochy a steatorheou) porušená střevní absorpce vápníku a vitamínů rozpustných v tucích, tedy i D vitamínu, ale také další mechanismy jako nízký příjem kalcia z důvodů laktóзовé intolerance, sekundární hyperparathyreóza a působení prozánětlivých cytokinů aktivujících osteoklasty [12]. Tito pacienti s osteoporózou a osteoporotickými frakturami, méně často s osteomalácií, se pak stávají klienty osteologických ambulancí.

Dalším rizikem nediagnostikované a tedy i neléčené celiakie je vyšší sklon k malignitám trávicího traktu (lymfom či adenokarcinom tenkého střeva) [2,13,14]. Je proto doporučováno aktivní vyhledávání nemocných prováděním screeningu výše jmenovanými protilátkami v rizikových skupinách osob [15,16].

Základem terapie celiakie je přísná bezlepková dieta, nutriční péče a úprava deficitu minerálů a vitamínů, zpočátku zejména v parenterální formě [17,18]. U pacientů s pokle-

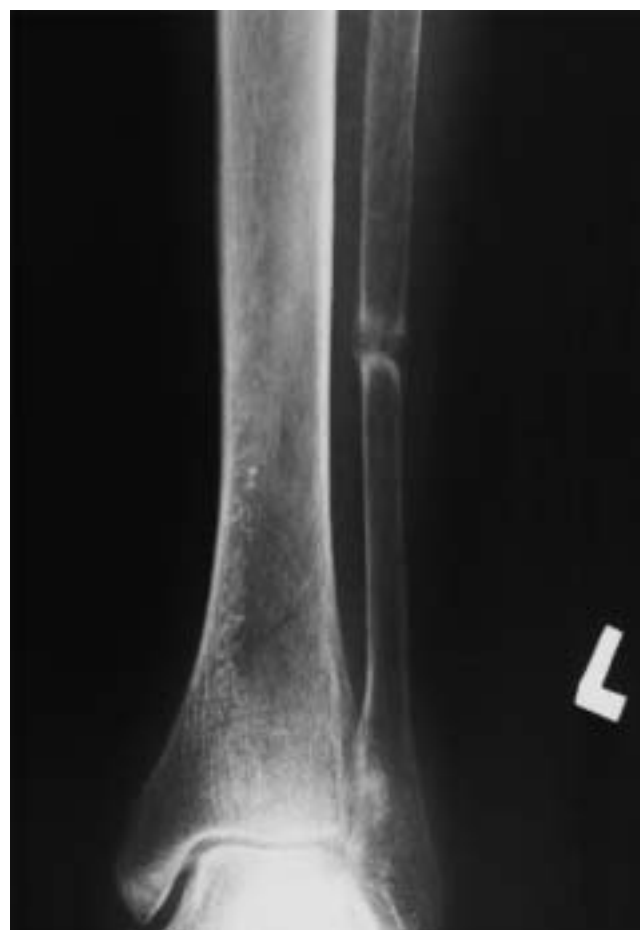
sem BMD (bone mineral density) je důležité z hlediska následného terapeutického postupu odlišení osteoporózy od osteomalácie.

### Kazuistika

72letá pacientka trpící celý život průjmy byla přijata na naše oddělení pro podezření na osteomalácií při malabsorpčním syndromu. Byla i v dětství opakovaně hospitalizována pro průjmy, vždy se závěrem, že etiologie průjmu je infekční. Kromě laktóзовé intolerance jiné provokační momenty průjmů nepozorovala. Stěžovala si na bolesti dlouhých kostí, žeber, kloubů, váhový úbytek 12 kg za posledních 7 let, světlou průjmovitou stolicí 5x za den, únavu a zhoršení chůze. Prodělala frakturu klíční kosti, pravého předloktí a byly zjištěny i mnohočetné komprese hrudních obratlů a prvního bederního obratle.

Vyšetřením biochemických markerů kostního metabolismu byly zjištěny výsledky typické pro osteomalácií: hypokalcémie 1,4 mmol/l (norma 2,2 až 2,6), výrazná hypokalcicurie 0,36 mmol/24hod, sérová hladina fosforu při dolní hranici normy, zvýšená aktivita alkalické fosfatázy 10,5 (norma do 2,4), resp. jejího kostního izoenzymu 5,84  $\mu$ kat/l (norma do 1,2), osteokalcin 29,4 ng/l (norma do 16,3), parathormon 237 pg/ml (norma do 55), kalcidiol 17,2 nmol/l

Obr. 2  
Pseudofrakтура pravého předloktí u pacientky s osteomalácií



Obr. 1

Looserova zóna (pseudofrakтура) levé lýtkové kosti pacientky s osteomalácií při celiakii



(dolní hranice normy je 50). Rentgenovým vyšetřením byly prokázány Looserovy zóny (pseudofrakтуры) na obou fibulách (viz obr. 1), dolním raménku stydké kosti vpravo a krčku I. femuru, pravém předloktí (viz obr. 2) a žebrech. Denzitometrickým měřením byl stanoven těžký stupeň demineralizace: T skóre v oblasti krčku femuru – 4,73. Byly vyjádřeny i další laboratorní a klinické projevy malabsorpce: anémie s hemoglobinem 89 g/l, hyposideremie, hypomagnesémie, hypalbuminémie (30,2 g/l) s perimaleolárními otoky, prodloužení protrombinového času na INR 5,6 jako projev deficitu K vitamínu. V laboratorních vyšetřeních byly dále zřetelné projevy zánětu: FW 75 mm/hod, hyper-

imunglobulinémie, desetinásobný titr IgA a dvojnásobný titr IgG antigliadinových protilátek, trojnásobný titr IgA endomyziálních protilátek, v IgG třídě negativní.

Bioptické a histochemické vyšetření makroskopicky atrofické sliznice duodena prokázalo floridní celiakii. Ve spolupráci s gastroenterology byl stav uzavřen jako celiakální sprue s těžkým malabsorpčním syndromem.

Terapeuticky byla zavedena bezlepková dieta, perorální substituce Fe, K vitamínem, kalcíem a ergokalciferolem parenterálně. Po 6 měsících terapie byla pacientka bez únavy a bolestí, stolicí měla jen 1x denně, přibrala 7 kg na váze, došlo i k normalizaci laboratorních projevů osteomalácie. Při kontrole po 2 letech léčby byl celkový váhový přírůstek 20 kg.

### Diskuze

Popisovaný případ nás nutí k zamyšlení, proč u pacientky s tak typickými projevy celiakie nebylo toto onemocnění dříve diagnostikováno. Pacientka se narodila v roce 1927 a v době jejího dětství nebyla známa etiopatogenetická souvislost průjmů s gliadinem. Poškozující účinek gliadinu s nutností jeho vyloučení z potravin byl objeven Dickem teprve koncem 40. let 20. století. Bohužel u dospělých pacientů je celiakie diagnostikována spíše výjimečně. Na toto onemocnění se nemyslí, protože je stále podvědomě považováno za nemoc manifestující se pouze v dětském věku. Největší problém diagnostiky jsou tiché a latentní formy onemocnění. S rozvojem sérologických screeningových metod průkazu protilátek se situace v diagnostice rapidně zlepšuje [2].

V současné době máme nejčastěji k dispozici vyšetření protilátek antigliadinových (AGA), endomyziálních (EmA) a protilátek proti tkáňové transglutamináze (anti t-TG). Jak vyplývá z tabulky, antigliadinové protilátky jsou překvapivě pro celiakii málo specifické, tj. bývají prokazovány i u jiných onemocnění, jako je ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. Dříve byly AGA považovány za senzitivní protilátky pro diagnózu celiakie. Po zavedení EmA a anti t-TG protilátek význam antigliadinových protilátek poklesl. Recentní studie považují senzitivitu AGA pro celiakii pouze 76 %. Z hlediska specifity je suverénní metodou průkaz protilátek endomyziálních a proti tkáňové transglutamináze. EmA protilátky jsou v podstatě také protilátkami namířeny proti t-TG, jen jejich průkaz se provádí nepřímou imunofluorescencí. V současné době je k tomuto vyšetření používána tkáň z lidského pupečníku, čímž se tato metodika dříve využívající tkáň opičích jícnu stala cenově dostupnější.

Tabulka  
Vyšetření protilátek při celiakii

Protilátky	Senzitivita	Specifita	Metoda	Cena za 1 izotyp
AGA IgA + IgG	76 %	46–72 %	Elisa	168 bodů
EmA IgA + IgG	90–97 %	95–100 %	Nepřímá IF	213 bodů
t-TG IgA + IgG	94 %	95 %	Elisa	267 bodů

Vysvětlivky:

AGA – antigliadinové protilátky; EmA – endomyziální protilátky; t-TG – protilátky proti tkáňové transglutamináze; IF – imunofluorescence

Vyšetření protilátek proti t-TG Elisou používá buď morčecí antigeny nebo nově lidské rekombinantní antigeny.

Jak tedy optimálně i s ohledem na cenu využít stanovení těchto protilátek ve screeningu celiakie? Nejvýhodnější se jeví ve screeningu použití protilátek endomyziálních pro jejich vysokou senzitivitu, specifitu a zároveň nižší finanční náročnost. Tato metoda však klade vysoké nároky na zkušenost vyšetřujícího. Stanovení anti t-TG je metoda rychlá a jednoduchá a tedy i spolehlivější. Ke screeningu se doporučuje vyšetřit pouze IgA izotyp anti t-TG. Je nutné si uvědomit, že nemocní s celiakií, kteří jsou IgA imunodeficitní, tyto specifické protilátky ve třídě IgA tvořit nebudou nebo jen v nesignifikantním množství. Aby screeningu neunikli IgA imunodeficitní pacienti s celiakií, je nutné IgA anti t-TG vždy doplnit stanovením celkové hladiny IgA. Ten se stanovuje nefelometricky a představuje 2/3 nákladů vynaložených na vyšetření IgG izotypu anti t-TG.

Rizikovými osobami, u kterých by se screening těmito protilátkami měl provádět, jsou příbuzní pacientů s celiakií, pacienti s osteoporózou či osteomalácií, kteří kromě průjmů udávají i jiné dyspeptické obtíže a také pacienti, u kterých nemáme pro osteoporózu a osteomalácií jiné vysvětlení (muži, premenopauzální ženy). Rovněž mezi pacienty, kteří jsou léčeni pro nevysvětlenou sideropenickou anémii, se mohou skrývat nemocní s celiakií. Provádět screening u všech pacientů s osteoporózou není účelný.

Kromě screeningu je vyšetření protilátek využíváno i ke sledování efektu terapie [17]. Při dobrém efektu bezlepkové diety a compliance pacienta titry těchto protilátek klesají k normálním hodnotám.

## Závěr

Naše kazuistika dokládá fakt, že i aktivní formy onemocnění mohou unikat diagnóze do pozdního věku. Definitivně lze potvrdit celiakii až z histologického vyšetření střevní sliznice, nicméně průkaz endomyziálních protilátek a protilátek proti tkáňové transglutamináze je pro toto onemocnění vysoce senzitivní i specifický. Vyšetřením těchto protilátek lze odhalit i pacienty s tichou či latentní formou

onemocnění. Vzhledem k riziku osteoporotických fraktur a zvýšenému riziku malignit trávicího traktu je doporučováno provádět screening protilátkami (alespoň IgA anti t-TG doplněné o celkové IgA) u pacientů s osteoporózou, kteří udávají průjmy či pouze dyspeptické obtíže, u osteoporotických mužů a premenopauzálních žen, pacientů se sideropenickou anémií nejasné etiologie a u příbuzných pacientů s celiakií.

## Literatura

1. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:10–18.
2. Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1037–1046.
3. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:47–51.
4. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:19–24.
5. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:74–78.
6. Bushara KO. Neurologic manifestation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:92–97.
7. Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2003;29:513–530.
8. Tata LJ, Card TR, Logan RFA, et al. Fertility and pregnancy – related events in women with celiac disease: a population – based cohort study. *Gastroenterology* 2005;128, Suppl 1:849–855.
9. Rostom A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:38–46.
10. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:25–32.
11. Koena P, Vaníčková Z, Perušičová J, Dvořák M. Tissue transglutaminase – serology markers for celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(5):485–492.
12. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, et al. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91(6):1226–1231.
13. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:79–86.
14. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in celiac disease – effect of gluten free diet. *Gut* 1989; 30: 333–338.
15. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:104–108.
16. Ilavská A, Paulovičová E, Mikulecký M. Význam vyšetření serologických markerů u pacientů s celiakiou. *Čas Lék čes* 2002;141(15):487–490.
17. Pietzak MM. Follow up of patient with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:135–141.
18. Kupper S. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128,Suppl 1:121–127.

## Dlouhodobá hyperkalcémie s elevací ALP a její rizika a důsledky pro pacienta

F. ŠENK

*Osteologické centrum Nemocnice Havlíčkův Brod, Interní oddělení – Hemodialyzační středisko Nemocnice Havlíčkův Brod*

### SOUHRN

Šenk F.: **Dlouhodobá hyperkalcémie s elevací ALP a její rizika a důsledky pro pacienta**

V uvedené kazuistice je prezentován případ dlouhodobé hyperkalcémie způsobené rozvinutou primární hyperparatyreózou s výrazně negativními dopady pro pacienta a zpočátku zavádějící diferenciální diagnostika této patologie.

Hyperkalcémie je velice závažná minerálová dysbalance, která může mít pro pacienta až fatální následky. Symptomatologicky se projevuje neurologickou a svalovou dysfunkcí, psychickou alterací, poruchou funkce ledvin se všemi důsledky, až renálním selháním, nefrolitiázou, mimokostními kalcifikacemi, postižením trávicího traktu, hypertenzí a v neposlední řadě dysfunkcí myokardu vedoucí až k možné srdeční zástavě v systole. Při chronické hyperkalcémii je třeba v diferenciální diagnostice myslet i na primární hyperparatyreózu (PHP). Tento stav je podložen současně se vyskytující elevací alkalické fosfatázy (ALP), parathormonu (PTH), hyperkalciurií a dysbalancí hladiny fosfátů v séru a moči. Z níže uvedené kazuistiky je patrná důležitost časného záchytu této patologie příštích tělísek a důraz na obnovu fosfokalciové (P-Ca) homeostázy.

*Klíčová slova: Hyperkalcémie, alkalická fosfatáza, parathormon, primární hyperparatyreóza, fosfokalciový metabolismus*

### SUMMARY

Šenk F.: **Case report – prolonged hypercalcaemia with an elevated ALP level – the risks and implications for the patient**

The report presents a case of prolonged hypercalcaemia due to advanced primary hyperparathyroidism, with significantly negative implications for the patient, and the initially misleading differential diagnosis of the condition.

Hypercalcaemia is a severe mineral imbalance with potentially fatal consequences for patients. The symptoms and signs include: neurological and muscle dysfunction, mental changes, impaired renal function with all the consequences including renal failure, nephrolithiasis, extraosseous calcifications, digestive tract diseases, hypertension and, last but not least, myocardial dysfunction potentially leading to systolic cardiac arrest. In chronic hypercalcaemia, differential diagnosis should consider primary hyperparathyroidism (PHP). This condition is evidenced by simultaneously elevated alkaline phosphatase (ALP) and parathormone (PTH), hypercalciuria, and imbalanced levels of phosphates in serum and urine. The case report suggests the necessity of early detection of parathyroid pathology and restored phosphate-calcium (P-Ca) homeostatis.

*Keywords: Hypercalcaemia, alkaline phosphatase, parathormone, primary hyperparathyroidism, phosphocalcium metabolism.*

*Osteologický bulletin 2007; 12 (4):156–165*

**Adresa:** MUDr. František Šenk, Interní oddělení Nemocnice Havlíčkův Brod – HDS, Husova 2624, 580 01 Havlíčkův Brod, tel.: 728 012 789, e-mail: fsenk@seznam.cz

Došlo do redakce: 17. 5. 2007

Přijato k tisku: 8. 10. 2007

### Úvod

Kalcémie je velice citlivý sérový ukazatel kalciové homeostázy s relativně úzkým rozptylem laboratorní normy (v závislosti na hodnotící laboratoři). Z celkového množství kalcia v organismu je 99 % vázáno v kostech. Zbývající 1 % se nachází v extracelulární tekutině (ECT). Asi 40 % z celkové sérové koncentrace kalcia je vázáno na sérové proteiny, převážně albumin, 45 % sérové koncentrace je ve formě ionizovaného kalcia a okolo 15 % je přítomno v komplexové formě (vázáno s citráty a fosfáty). Kalcium ionizované a v komplexové formě tvoří ultrafiltrovatelné kalcium [1].

Kalcémie jako taková odráží rovnovážný stav mezi příjmem kalcia ze zažívacího traktu, vyplavením z kostí a tubulární reabsorpcí v ledvinách a mezi jeho vyloučením pomocí ledvin do moči a uložením do skeletu. Hyperkalcémie

vznikne za podmínky, kdy je nabídka kalcia organismu vyšší než jeho vylučování. To je možné nejčastěji zachytit při akcelerované osteoresorpci, popř. při excesivním vstřebávání střevní sliznicí za stavu, kdy ledviny nedokáží zvýšenou nabídku kalcia z těla vyloučit. Proto hyperkalcémii ve většině případů provází i hyperkalciurie.

Zvýšená kostní resorpce jako nejčastější příčina hyperkalcémie je podmíněna stimulací osteoklastů cestou parathormonu (PTH), proteiny podobnými PTH (PTHrP), kalcitriolem a různými cytokiny (interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , tumor-nekrotizující faktor a transformující růstový faktor  $\alpha$ ). Jednou z možných příčin hyperkalcémie bývá relativně často PHP, která se laboratorně projevuje právě hyperkalcémií spojenou s hyperkalciurií, poklesem fosfátu v plazmě a jeho zvýšeným vylučováním močí, vysokou aktivitou

ALP, včetně jejího kostního izoenzymu, zvýšeným vylučováním katabolitů kolagenu a zvýšenou hladinou PTH. Klinická diagnóza se opírá o možný výskyt žaludečního vředu, pankreatitidy a nefrolitiázy, které velice často recidivují a demineralizaci skeletu až s obrazem osteolýzy a dalších stavů způsobených hyperkalcémií (viz výše). Klinickou a laboratorní diagnostiku PHP doplňují zobrazovací metody příštítých tělísek – sonografie a scintigrafie (Tc-MIBI) dnes nejvyužívanější, které lze doplnit magnetickou rezonancí, popř. CT vyšetřením příslušné suspektní oblasti [2].

Dále nutno zmínit další možné příčiny hyperkalcémií:

- **nejčastěji** se vyskytuje jako projev **PHP**,
- dále při **maligních onemocnění** – produkce proteinu podobného PTH (karcinom plic, jícnu, prsu, vaječníků, močového měchýře a renálních buněk), ektopická produkce 1,25-dihydroxyvit. D (lymfomy), osteolytické kostní metastázy (mnohočetný myelom, hematologické malignity a karcinom prsu).

Z méně obvyklých příčin se může jednat o projev:

- **endokrinních onemocnění** (tyreotoxikóza),
- **granulomatózních onemocnění** (sarkoidóza, infekce HIV),
- **medikamentózních účinků** (vitamín D, thiazidová diuretika, lithium, estrogeny a antiestrogeny, androgeny, aminophyllin, vitamín A, hliníková intoxikace u chronického ledvinného selhání),
- **dále** jako možný projev imobilizace, symptom akutních a chronických ledvinných onemocnění a při totální parenterální výživě.

Z raritních příčin se může vyskytovat při:

- **endokrinních onemocněních** (feochromocytom, vasoaktivní intestinální polypeptid produkující tumor, familiární hypokalciurická hyperkalcémie),
- **granulomatózních onemocnění** (tuberkulóza, histoplazmóza, kokcidiodomykóza, lepra),
- **dále** při milk-alkali syndromu, hypofosfatázii a Williams-Beuvenově syndromu [3].

Primární hyperparatyreóza, malignity a granulomatózní onemocnění tvoří 90 % všech příčin hyperkalcémie [1].

### Kazuistika

Šedesátitýletý muž byl odeslán do osteologického centra k vyšetření z důvodu hyperkalcémie s výraznou elevací parathormonu (PTH) a alkalické fosfatázy (ALP) z nefrologické ambulance.

Z rodinné anamnézy: otec zemřel na asthma bronchiale a matka na karcinom jater, jinak bez výskytu sledovaných onemocnění.

Pacient se sám léčí léta s hypertenzí (HT), hyperlipoproteinémií (HLP), má chronickou kuřáckou bronchitidu s obrazem chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) se středně závažnou obstrukční ventilační poruchou. Dále se léčí s hypertrofií prostaty, má výskyt renálních cyst oboustraně a levostrannou nefrolitiázu potvrzenou již v roce 2004, t.č. klinicky němou, má hyperurikémii a anémii chronických onemocnění zřejmě v rámci chronické renální insuficience (CRI) patrné již v roce 2004. Pokud jde o etiologii CRI, v anamnéze se uvažuje o kombinaci více faktorů – hypertrofie prostaty, nefrolitiáza, stp. resekci pravé ledviny (2004) pro onkocytom, možnost podílu hypertenzní nefrosklerózy, chronické pyelonefritidy (PN) a cystického one-

mocnění ledvin. V roce 2004 prodělal zlomeninu pravého kotníku a v mládí infekční hepatitidu typu A.

Kouřil do 20 cigaret denně od 15 let, posledních zhruba 8–10 let nekouří, další abúzus neguje, trávicí ani dysurické potíže neudával, mléčné výrobky konzumuje velmi omezeně a pohybu je schopen s dopomocí 2 francouzských holí. Pracoval jako řidič.

Užíval Furon 40 mg 1-0-0, Maltofer 1-0-0, Anopyrin 100 mg 0-1-0, Euphyllin 200 mg 1-0-1, Tritace 1,25 mg 1-0-0, Tramal 150 mg 1-0-1, Calcium eff. 500 mg 1 x 1 od 4/06, Ketosteril 3 x 2 tbl. od 10/06.

Ledvinné onemocnění s poklesem renálních funkcí bylo patrné již v roce 2004 (dřívější data nejsou k dispozici). V roce 2004 se sérový kreatinin (s-krea) pohyboval v rozpětí 199–224 umol/l.

V 7/2006 byl hospitalizován na interním oddělení pro progresi otoků dolních končetin a anémie v rámci zhoršení CRI zřejmě při průjmovitém onemocnění. Hodnoty renálních parametrů byly – s-urea 16 mmol/l, s-krea 393 umol/l. Dále byla v náběrech zjištěna **hyperkalcémie** (Ca 2,74 mmol/l) a lehká retence fosfátů (P 1,66 mmol/l), které nezapadaly do obrazu pokročilé CRI. Dále byla patrná **elevace aktivity ALP** (6,04 ukat/l) bez současného zvýšených dalších jaterních enzymů (AST, ALT, GMT).

Na snímku plic byla zachycena kulovitá rezistence (*obr. 1*), což vedlo k doplnění CT vyšetření plic a mediastina (*obr. 2, 3*) a vyslovení podezření na metastatické postižení žeber a metastázy para a retrotracheálně. Na CT vyšetření břicha (*obr. 4, 5, 6*), byla patrná osteolytická ložiska v tělech bederních obratlů, lopátkách kyčelních kostí bilaterálně, stydkých raménkách a levostranném proximálním femuru. Dle CT vyšetření břicha a ultrazvuku břicha byla patrná levostranná nefrolitiáza, hypertrofie prostaty a cystické formace ledvin bilaterálně. Osteolytické ložisko levého femuru bylo prokázáno i cíleným RTG snímkem (*obr. 7, 8*).

Obr. 1  
RTG snímek plic: ostře ohraničené ložisko (4 cm)  
nasedající na dolní pole levého hilu





Bylo vysloveno podezření na **mnohočetný myelom** s progresí CRI (myelomová ledvina), což dále podpořil i snímek kalvy (*obr. 9, 10*). Ovšem další vyšetření na malignitu dopadla negativně – sternální punkce vyšla negativní, paraprotein v moči též negativní, tumorové markery včetně prostatického specifického antigenu se nacházely v normálním rozpětí hodnot.

Funkce štítnice byla v normě.

U pacienta provedli scintigrafii skeletu (*obr. 11*), která popsala metabolické onemocnění skeletu se suspekci metastatického procesu na žebrech.

Doplňující RTG snímky C, Th a L páteře, obou paží a pánve nezachytily osteodestruktivní ložiska.

Pacient byl stabilizován stran CRI, **propuštěn v 8/2006** a předán do **ambulantní péče** – onkolog a nefrolog. Onkologie (8/2006) nemocného posílá na vyšetření ortopedické,

Tabulka 1

	před PTE							
	11. 04	12. 04	5. 05	7. 06	4. 10. 06	11. 10. 06	17. 10. 06	31. 10. 06
<b>sérum</b>								
urea (mmol/l)	16	14,1	20	16	17,1	15	16	16,9
kreatinin (umol/l)	199,1	224,2	330,1	392,6	378,4	372,5	351,4	359,6
KM (umol/l)			358	323,5	445,5	439,8	402,8	446,4
AST (ukat/l)	0,31	0,36	0,31	0,23				
ALT (ukat/l)	0,29	0,36	0,3	0,16		0,19	0,18	0,22
ALP (ukat/l)	4,32	2,57		6,04	7,32	6,76	7,41	7,97
k-ALP					6,9	6,18		
s-ALP					0,18	0,39		
j-ALP					0,24	0,19		
GMT (ukat/l)	0,61			0,27				
kálium (mmol/l)	3,4	3,7	3,7	4,2	5,2	4,7	5,3	5
kalcium (mmol/l)	2,95	2,79		2,74	2,7	2,8	2,89	2,86
fosfor (mmol/l)	0,98	0,85		1,66	1,36	1,73	1,44	1,55
bílkovina (g/l)	79	63		62	72	70	68	73
<b>Astrup</b>								
pH	7,393	7,311		7,314				
BE (mmol/l)	-2,6	-9,6		-7,3				
<b>KO</b>								
ery (T/l)	4,48	3,79		2,93	3,36			
Hb (g/l)	139	113		89	103			
HTK	0,414	0,363		0,275	0,312			
<b>moč + sed</b>								
bílkovina (g/l)	stopa	stopa		0,56		0,55	0,37	
ery	0	11–20		0		0	0	
leu	0	2–4		2–4		0	0	
<b>moč za 24 hod</b>								
diureza (ml/den)				2 750		3 500	3 500	
Ca (mmol/den)				2,97		5,92	6,76	
P (mmol/den)				29,34		40,57	43,12	
Na (mmol/den)				259		287	308	
bílkovina (g/den)				2,15		1,93	2,28	

kde provedena biopsie ložiska levého femuru a zvažována plombáž defektu.

Vyšetření **PTH** v rámci nefrologické kontroly (10/2006) prokázalo jeho výraznou elevaci (2 536 pg/ml, norma 12–64 pg/ml), která nekorelovala se stadiem renální nedostatečnosti. Na skeletu ruky jsou dále patrné známky fibrózní osteodystrofie (*obr. 12*) a patrné cévní kalcifikace (*obr. 13*) v rámci hyperparatyroidizmu. Nadále je zvažována

možnost maligního postižení skeletu (plasmocytom) v kombinaci s primární versus sekundární hyperparatyreózou (HPT).

Pacient byl odeslán do **osteologické ambulance (10/2006)** k dovyšetření stavu skeletu.

V náběrech trvá **elevace ALP** (7,97 ukat/l) a **hyperkalcémie** (2,86 mmol/l), fosfatémie na horní hranici normy (1,55 mmol/l).

Tabulka 1 – pokračování

	stp. 1. PTE			stp. 2. PTE							
	XI. 06	14. 12. 06	20. 12. 06	I. 07	31. 3. 07	2. 4. 07	4. 4. 07	6. 4. 07	8. 4. 07	10. 4. 07	16. 4. 07
<b>sérum</b>											
urea (mmol/l)	10,8	16,4	15,9	16,5	12,3	11,1	12,9	19,5		21,1	14,6
kreatinin (umol/l)	355	281,7	312,4	345,6	350,5	358,7	368,2	351,4		350,2	314,8
KM (umol/l)	436	372,3	438,9			509					
AST (ukat/l)	0,32		0,23			0,19					
ALT (ukat/l)	0,39	0,23	0,19			0,08					
ALP (ukat/l)	6,67	7,55	7,77	8,47	12,83	12,23					
k-ALP				7,82							
s-ALP				0,48							
j-ALP				0,17							
GMT (ukat/l)	0,3		0,35			0,25					
kálium (mmol/l)	3,2	5,2	4,7	4,4	3,9	4,1	3,8	4,4	4,1	4,3	4,2
kalcium (mmol/l)	2,13	2,04	2,22	2,15	1,27	1,31	1,36	1,65	1,84	1,85	1,69
fosfor (mmol/l)	0,96	1,14	1,22	1,53	0,79	0,93	0,69	0,74	0,81	0,79	0,76
bílkovina (g/l)	71	70	72			67					
<b>Astrup</b>											
pH	7,453					7,358					
BE (mmol/l)	-5,5					-6,1					
<b>KO</b>											
ery (T/l)	3,3	3,52		3,34			3,29				3,84
Hb (g/l)	104	107		102			95				109
HTK	0,299	0,331		0,304			0,288				0,339
<b>moč + sed</b>											
bílkovina (g/l)	0,75		0,74								
ery	50		0								
leu	0		0								
<b>moč za 24 hod</b>											
diureza (ml/den)				2 200						4 600	
Ca (mmol/den)				0,99						1,61	
P (mmol/den)				29,55						11,5	
Na (mmol/den)				183						483	
bílkovina (g/den)										0,69	

Provedli jsme denzitometrii (Lunar Prodigy) s nálezem normální denzity v oblasti páteře (BMD L1–4 T skóre  $-0,2$ ), ovšem v oblasti proximálního femuru (BMD total T skóre  $-3,5$ ; neck T skóre  $-4,1$ ) a distálního předloktí (BMD total T skóre  $-5,0$ ) byl nález v pásmu výrazné demineralizace. Výrazně zvýšené hodnoty byly patrné z vyšetření kostních markerů – osteokalcin (OC)  $118 \text{ ng/ml}$  (norma  $4\text{--}12 \text{ ng/ml}$ ), cross-laps (Ctx)  $> 3$  – nad hranici měřitelnosti. Pacientovi jsme vysadili veškeré preparáty kalcia (Calcium eff. a Ketosteril) a doporučili mu neužívat preparáty s vitamínem D. Vzhledem k nízké denzitě skeletu zahájena léčba alendronátem  $70 \text{ mg } 1 \times \text{ týdně}$  (při clearance kreatininu  $0,40 \text{ ml/s}$ ).

Mezitím přichází výsledek z **biopsie ložiska** levého femuru (obr. 14) – „z mikroskopického obrazu nelze odlišit pravý **obrovskobuněčný nádor** od **hnědého nádoru** při hyperparatyreóze, nutno korelovat s klinickým a laboratorním nálezem.“

Provedená vyšetření na oblast příštítných tělísek (ultrazvuk a scintigrafie za pomoci MIBI) dopadla negativně –

nepodařilo se lokalizovat případný adenom ani hyperplázii příštítných tělísek.

Pacient byl odeslán (**11/2006**) na **III. interní kliniku VFN v Praze** k dovyšetření suspektní primární HPT a k případnému operačnímu řešení stavu.

Na klinice byla potvrzena rozvinutá **primární HPT** bez lokalizace adenomu (ultrazvuk negativní, na MIBI suspektní nález pod dolním pólem pravého laloku štítnice). Vzhledem k výraznému kostnímu nálezů a postižení ledvin byla i přes nejasnou lokalizaci provedena **chirurgická revize na III. chirurgické klinice FN Motol (23. 11. 2006)**. Nalezen byl adenom  $30 \times 18 \times 20 \text{ mm}$ , potvrzen peroperační biopsií a byla provedena exstirpace doplněná o lobektomii pravého laloku štítné žlázy. Pooperačně byl pacient stabilizovaný, včetně ledvinných funkcí (viz tab. 1), hraniční hypokalcémie byla substituována i.v. a p.o. podávaným kalcie. Vzhledem k narůstající dušnosti byl přeložen zpět na III. interní kliniku VFN k dalšímu vyšetření. Laboratorně renální funkce stabilizované, trvá elevace ALP ( $6,67 \text{ uka/l}$ ) a mírná hypokalcémie ( $2,13 \text{ mmol/l}$ ). Pro podezření na exacerbovanou CHOPN dostával bronchodilatancia a antibiotika, na základě zvýšení D-dimérů lékaři indikovali CT-angio vyšetření plic, které prokázalo levostrannou plicní embolizaci. Pacienta nastavili na antikoagulační léčbu kumariny a **propustili do domácí péče (7. 12. 2006)**.

**V průběhu prosince** prodělal krátkou hospitalizaci na interním oddělení v H. Brodě pro anální krvácení (hemoroidální etiologie při terapii kumariny).

**V lednu 2007** absolvoval kontrolní vyšetření v kostní ambulanci s aktuálními hodnotami P-Ca metabolismu – hypokalcémie (Ca  $2,15 \text{ mmol/l}$ ), hraniční hyperfosfatémie (P  $1,53 \text{ mmol/l}$ ), progresse elevace PTH ( $3\,402 \text{ pg/ml}$ ) a enormně vysoký kostní obrat dle OC a Ctx. Subjektiv-

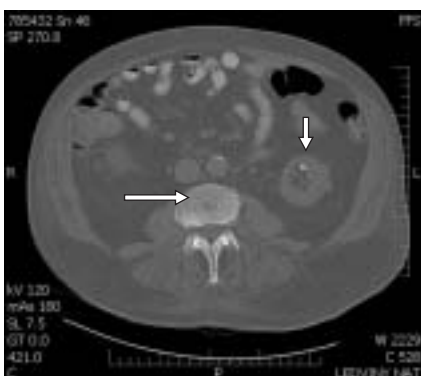
Obr. 2  
CT plic a mediastina: susp.  
metastatické postižení  
4. žebra ventrálně vlevo



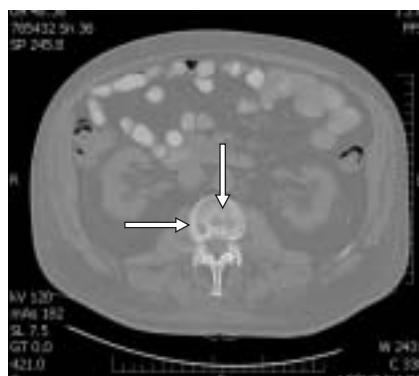
Obr. 3  
CT plic a mediastina: Susp. meta  
postižení 5. žebra  
ve ventrální části vpravo



Obr. 4  
CT břicha: vícečetná nefrolitiáza  
l. sin., osteolytická  
ložiska v obratlových tělech



Obr. 5  
CT břicha: osteolytická ložiska  
v obratlovém těle



Obr. 6  
CT břicha: osteolytická ložiska v obou  
lopátkách kyčelních



Obrázek 7  
RTG femuru: ložisko  
osteolýzy velikosti 4 x 2 cm  
v horní diafýze levého  
femuru



Obr. 8  
RTG levého femuru,  
boční projekce:  
Osteolytické ložisko  
v horní diafýze femuru



Obr. 9  
RTG snímek kalvy: skelet nehomogenní, drobnoskvřinatá  
struktura, v.s. difúzní metastatické postižení,  
porotická forma osteolýzy



ně byl pacient bez výraznějších potíží, bolesti zejména v kolenu, chůze s dopomocí francouzské hole. Pokračovali jsme v medikaci alendronátem 70 mg, z další medikace  $\alpha$ -kalcidol 1  $\mu$ g 0-0-1 ob den a kalcium eff. 500 mg 2 x 1 tbl.

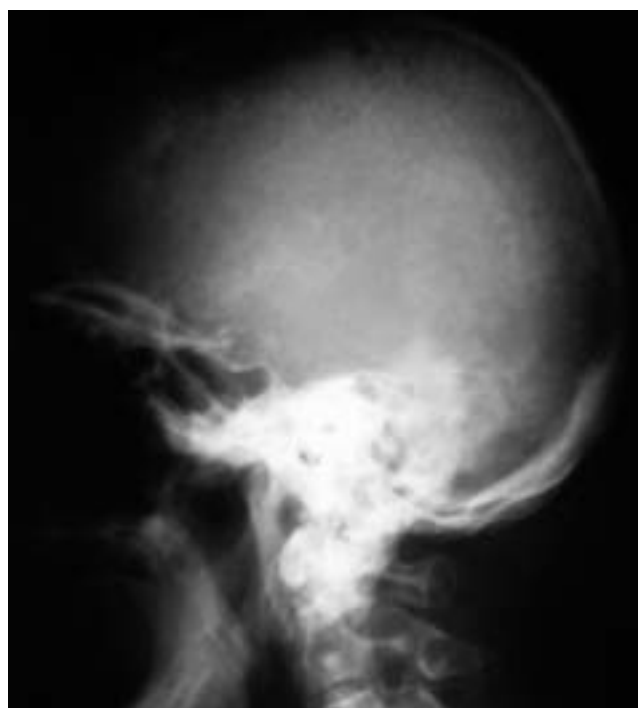
Biochemický status jsme konzultovali s vyšším pracovištěm (prof. Broulíkem) a pacienta jsme objednali k reoperaci příštítných tělísek. Uvažovalo se o možné **terciární HPT (3HPT)** v rámci CRI.

**V 3/2007 na III. chirurgické klinice v Motole** provedena exstirpace adenomu příštítného tělíška (22 x 11 x 8 mm) l. sin. sup., potvrzeno peroperační biopsií. Další zvětšená tělíška nalezena nebyla. Pooperační hypokalcémii (Ca 1,5 mmol/l) léčili suplementací vápníkovými preparáty a pacient byl **29. 3. 2007 propuštěn** do domácího ošetřování.

Krátce po propuštění z Motola, **31. 3. 2007, je opět hospitalizován** na interním oddělení H. Brod pro výraznou slabost, nevykonnost a křeče při trvající postparatyreoidektomické hypokalcémii – suplementaci kalcie nežíval dle doporučení. Zachytili jsme výrazně sníženou hladinu sérového kalcia (Ca 1,27 mmol/l), fosfatémie v normě a renální funkce stabilizované.

Kontrolní vyšetření PTH zaznamenalo výrazný pokles hladiny (PTH 314 pg/ml), aktivita ALP (12,83  $\mu$ kat/l) zůstává výrazně zvýšená v rámci syndromu hladové kosti. Stav za hospitalizace se komplikuje exacerbací chronické bronchitidy (zaléčen antibiotiky), hladina kalcia byla korigována i.v. kalcie glukonikem (6 ampulí denně) a p.o. kalcium karbonátem eff. 4–6 tbl. denně dle GIT tolerance. Při hladině kalcia kolem 1,7–1,8 mmol/l je pacient bez subjektivních obtíží a proto propuštěn do domácí péče a do sledování Osteocentrem.

Obr. 10  
RTG snímek kalvy: skelet nehomogenní, drobnoskvřinatá  
struktura, v.s. difúzní metastatické postižení, porotická  
forma osteolýzy



V medikaci nadále ponechán alendronát 70 mg 1x týdně,  $\alpha$ -kalcidol 1 ug 0-0-1 a kalcium eff. 500 mg 4 tbl. denně.

**Diskuze**

U pacienta byla primární hyperparatyreóza rozpoznána až v pokročilém stadiu i přes související symptomy, které byly zjistitelné minimálně 2 roky zpětně.

Minimálně 2 roky byla zcela přehlížena dosti významná hyperkalcémie a elevace ALP bez korelátu v hepatobiliárním systému.

P-Ca metabolismus byl do určité míry modifikován rozvinutou chronickou renální nedostatečností.

Dle nálezu na kostech byl stav posuzován spíše jako maligní onemocnění s projevem na skeletu (podpořeno nále-

Obr. 11

Scintigrafie skeletu: obraz metabolického kostního onemocnění v kombinaci se susp. meta postižením skeletu – ventr. úpon 4. žebra vlevo, ventr. úpon 5. žebra vpravo, 4. žebro vpravo laterálně a pravé acetábulum při odstupu sedací kosti



Obr. 12

RTG rukou: difúzní prořidnutí spongiózy především článků prstů, dist. články osteolyticky rozrušeny v oblastech apexů, subperiostální resorpce až s obrazem spikul, periartikulární kalcifikace, mediokalcinóza tepen – nález při renální osteopatii popř. prim. HPT



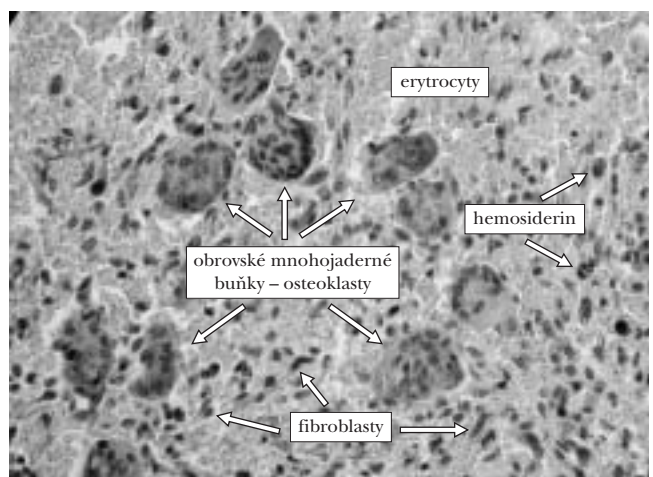
Obr. 13

RTG snímek pánve: patrné mnohočetné kalcifikace cév



Obr. 14

Biptický nález z ložiska v horní diafýze levého femuru



zem na RTG lebky a susp. osteolytickými ložisky na žebrech a femuru). Diferenciálně diagnostické rozpaky budila i kostní biopsie. Hnědý tumor při PHP má identickou skladbu jako obrovskobuněčný kostní nádor. Je zde patrná kompaktní vaskularizovaná tkáň – vícejaderné osteoklasty + fibroblasty, fibrotizace nebo prokrvácení pojiva, známky fibrózní osteodystrofie – výrazná usurace kostních trámčů osteoklasty a tvorba pletivové kosti. Dochází k defektní mineralizaci skeletu (osteoidní lemy). [4] Rozhodujícím vyšetřením bylo stanovení hladiny PTH.

Z pokusů in vivo je patrné, že kost odpovídá na podání PTH dvojím způsobem – počáteční, promptní účinek způsobí krátkodobý a přechodný pokles kalcémie, která poté v čase začne stoupat. Pomalý efekt PTH na kost je charakterizován zvýšením počtu osteoklastů i osteoblastů spolu se zvýšenou remodelací skeletu. PTH stimuluje růst a metabolickou aktivitu osteoklastů cestou receptorů lokalizovaných na osteoblastech. PTH stimulované osteoblasty produkují faktory stimulující osteoklasty k resorpci kosti. PTH má vliv rovněž na osteocyty a osteocytární osteolýzou je schopen mobilizovat kalcium z kostí. [2]

Po odstranění jednoho příštítného tělíska se upravil stav P-Ca metabolismu, ovšem kostní obrat (dle vyšetření osteokalcinu a Ctx) včetně PTH zůstal enormně zvýšen. Pro suspektní 3HPT byla provedena reoperace, která odstranila druhé zbytné příštítné tělísko s následným poklesem PTH.

Primárním problémem u pacienta byl tedy zřejmě adenom příštítného tělíska v rámci PHP. PHP spolu s dalšími mož-

nými kauzálními faktory vedla k pozvolnému rozvoji CRI, která se mohla podílet na hyperplazii zbylých příštítných tělísek s rozvojem adenomu v rámci 3HPT. Jednalo se o koincidenci PHP a renální osteopatie s vysokým kostním obrátem.

### Závěr

Z výše uvedené kazuistiky i z praxe je patrné, že hodnota kalcémie, pokud je vůbec vyšetřena, bývá často podceňována a přehlížena. Také abnormální hodnota ALP při vyloučení patologie na hepatobiliárním systému není často dále řešena a kostní problematika je často opomíjena. Vyšetřování úrovně P-Ca metabolismu by se mělo stát rutinní záležitostí, zejména u starší populace, kde je možné očekávat pokles renálních funkcí jak vzhledem k věku, tak i vzhledem k časté polymorbiditě těchto pacientů (diabetes, hypertenze, již patrná CRI atd.). Výraznější patologie P-Ca metabolismu (včetně patologických hodnot ALP, PTH) by měly být předány do osteologických ambulancí.

### Literatura

1. Schüick O, Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi, Grada 2000, 183–190.
2. Broulík P, Poruchy kalciofosfátového metabolismu, Grada 2003, 83–131.
3. Favus JM, Primer on the Metabolit Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, sixth edition, 2006, 176–180.
4. Dusilová-Sulková S a kol., Renální osteopatie, Jessenius Maxdorf 2007.

Obrazové přílohy z archivu autora, používány SI jednotky.

# Alendronát: účinnost ve spektru metabolických osteopatií

J. ROSA

DC Mediscan, Praha

## SOUHRN

Rosa J.: **Alendronát: účinnost ve spektru metabolických osteopatií**

Alendronát je prvním aminobisfosfonátem široce užívaným v léčbě postmenopauzální osteoporózy. Vzhledem k mechanismu účinku spočívajícím v supresi kostní remodelace zprostředkované inhibicí osteoklastické resorpce je jeho efekt zkoumán i u jiných forem osteoporózy (steroidy indukovaná osteoporóza, osteoporóza u mužů), v prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen a u méně častých metabolických osteopatií (Pagetova choroba, primární hyperparatyreóza, stavy po orgánových transplantacích). Článek rozebírá jeho užití v stávajících i potenciálních indikacích a uzavírá, že alendronát je nejpodrobněji prostudovaným bisfosfonátem.

*Klíčová slova: alendronát, osteoporóza, metabolické osteopatie*

## SUMMARY

Rosa J.: **Alendronate: effectiveness in the range of metabolic diseases**

Alendronate is the first aminobisphosphonate widely used for the treatment of postmenopausal osteoporosis. With respect to its mechanism of action based on bone turnover suppression mediated by inhibition of osteoclastic resorption, the effect of alendronate has also been analyzed in other forms of osteoporosis (glucocorticoid-induced osteoporosis, male osteoporosis), prevention of osteoporosis in postmenopausal women as well as in other less frequent metabolic bone diseases (Paget's disease, primary hyperparathyroidism, posttransplant conditions). The article focuses on its use in both current and potential indications, and concludes that alendronate is the best studied bisphosphonate.

*Key words: alendronate, osteoporosis, metabolic bone disease*

*Osteologický bulletin 2007;12(4):166–171*

**Adresa:** MUDr. Jan Rosa, DC Mediscan, Šustova 1930, 148 00 Praha, tel.: 267 090 862, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Došlo do redakce: 6. 7. 2007

Přijato k tisku: 9. 10. 2007

## Charakteristika

Alendronát je bisfosfonátem druhé generace, jehož molekula obsahuje atom primárně vázaného dusíku.

Alendronát je v České republice dostupný od roku 1996 pod obchodním označením Fosamax® (MSD). Zpočátku pouze ve formě tablet obsahujících 10 mg sodné soli kyseliny alendronové k dennímu užívání, od roku 2001 i ve formě tablet obsahujících 70mg účinné látky k užívání 1x týdně. Alendronát je k dispozici i v generických preparátech: od roku 2004 k dennímu a od roku 2005 i k týdenní podávání.

Indikací k použití alendronátu v České republice je léčba postmenopauzální osteoporózy.

Od roku 2001 je v České republice dostupný alendronát v dávkovacím schématu 70 mg 1x týdně. Terapeutická ekvivalence alendronátu aplikovaného 1x týdně v dávce 70 mg, 35 mg 2x týdně a alendronátu v denní dávce 10 mg byla prokazována srovnáním vlivu jednotlivých terapeutických režimů na náhradní markery účinnosti, tj. na BMD a markery kostní remodelace, v roční dvojitě zaslepené multicentrické studii s ženami s postmenopauzální osteoporózou s prodloužením na další rok [1]. Vzestupy BMD a míra suprese kostní remodelace byly mezi různými režimy ekvivalentní. V těchto studiích byl zjištěn obdobný výskyt klinických zlomenin v jednotlivých dávkových skupinách. Placebem kontrolovaná studie prokazující účinnost týdenní-

ho podávání alendronátu na snížení rizika fraktur není k dispozici. Totéž však platí i pro další bisfosfonáty registrované v indikaci léčby postmenopauzální osteoporózy: risedronát k podávání jednou týdně a ibandronát podávaný v měsíčních intervalech.

Dalšími možnými indikacemi užití alendronátu, pro něž není preparát v České republice registrován, jsou léčba osteoporózy u mužů, prevence postmenopauzální osteoporózy, léčba kortikosteroidy indukované osteoporózy, léčba Pagetovy choroby. Účinnost preparátu je více či méně prostudována u některých dalších kostních chorob.

## Mechanismus účinku

Alendronát je preferenčně vychytáván v místech skeletu, kde probíhá osteoklastická resorpce kosti. Vazba na kostní minerál patří mezi všemi bisfosfonáty k nejpevnějším. Dochází k poklesu osteoklastické resorpce kosti a následkem funkčního spřažení osteoklastů a osteoblastů i k poklesu novotvorby kostní hmoty. Hlavní mechanismus účinku alendronátu na osteoklast je zprostředkovan inhibicí farnesylpyrofosfátsyntázy (FFPS) mevalonátové biosyntetické cesty, což vede k inhibici prenylace malých GTP-vázajících proteinů v osteoklastu a následnému zborcení jeho cytoskeletu [2]. Snížení úrovně kostní remodelace jako celku v ideálním případě zastaví pokles objemu kostní hmoty. Zvýšení stup-

ně mineralizace kosti vede ke zvýšení tvrdosti kosti. Tím je dosaženo vyšší pevnosti kosti a snížení rizika zlomenin.

### Léčba postmenopauzální osteoporózy

Klinická účinnost alendronátu byla zkoumána řadou klinických studií III. fáze, jejichž cílem byl jak průkaz vlivu na snížení rizika zlomenin tak vlivu na náhradní markery účinnosti – denzitu kostního minerálu (BMD) a markery kostní remodelace.

Účinnost alendronátu v dávce 10 mg jedenkrát denně u postmenopauzálních žen s nízkým množstvím kostní hmoty byla zkoumána ve čtyřech dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích v trvání 2–3 roky.

#### Vliv na BMD a markery kostní remodelace

Průměrné nárůsty BMD po třech letech léčby ve srovnání s pacientkami užívajícími placebo činily 7–10 % na bederní páteři, 5–6 % na krčku femuru a 7–8 % v trochanterické oblasti. Léčba delší než 3 roky vedla k dalším velmi mírným nárůstům BMD (bederní páteř, trochanterická oblast) nebo její stabilizaci (krček femuru, předloktí, celotělový obsah minerálu).

Léčba alendronátem > 6 měsíců vede k dlouhodobé supresi markerů kostní remodelace na 20–30 % vstupních hodnot [3].

#### Vliv na výskyt zlomenin

Údaje o účinnosti alendronátu na riziko zlomenin jsou odvozeny ze tří randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií.

- 1) **Sloučená Severoamerická a Mezinárodní studie** s pacientkami s T skóre  $\leq -2,5$  SD s či bez existujících zlomenin obratlových těl. Pro potřeby analýzy byly sloučeny tři dávkové skupiny (5 mg po dobu tří let, 10 mg po dobu tří let, 20 mg po dva roky resp. 5 mg třetí rok). Ve srovnání s placebem statisticky méně pacientek léčených alendronátem utrpělo  $\geq 1$  novou zlomeninou obratlového těla (3,2 % vs. 6,2 %; tj. snížení relativního rizika (RRR) o 48 %) [4].
- 2) **Fracture Intervention Trial – FIT (Vertebral Fracture Study)** – s původně plánovaným tříletým trváním s pacientkami s  $\geq 1$  existující zlomeninou obratlového těla. V rámci této studie bylo v populaci 2027 pacientek (alendronát, n = 1 022; placebo, n = 1 005) pozorováno ve srovnání s placebem statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlových těl (RRR 47 %, primární cíl) a zlomenin distálního předloktí (RRR 48 %). Studie byla předčasně ukončena po uplynutí 2,9 roku, protože bylo dosaženo statistické významnosti ( $p = 0,047$ ) ve snížení výskytu zlomenin proximálního femuru (RRR 51 %) [5].
- 3) Čtyřleté studie **Fracture Intervention Trial FIT (Clinical Fracture Study)** s pacientkami s nízkým množstvím kostní hmoty bez předchozích zlomenin obratlových těl. Studie se účastnilo 4 432 pacientek (alendronát, n = 2 214; placebo, n = 2 218) s osteoporózou nebo hlubším stupněm osteopenie. Primárního cíle, snížení rizika klinických zlomenin, nebylo v této studii dosaženo. Byl však prokázán vliv na snížení rizika zlomenin obratlových těl (RRR 44 %) [6].

V obou studiích FIT byla léčené skupině první dva roky podávána dávka 5 mg denně, která byla ve třetím (resp. čtvrtém) roce léčby zvýšena na dvojnásobek, tj. 10 mg denně.

Léčba alendronátem v trvání 3–4 let byla spojena se snížením rizika vícečetných zlomenin obratlových těl o 78–90 % a s menším poklesem tělesné výšky (rozdíl proti placebo 1,3–3,2 mm).

I další studie – Fosamax International Trial (FOSIT) – prokázala statisticky významné snížení rizika nevertebrálních zlomenin o 47 % ve srovnání s placebem [7].

Metaanalýza zahrnující pacientky ze studií FIT s osteoporózou dle kritérií WHO (BMD T skóre  $\leq -2,5$  SD nebo přítomnost osteoporotické zlomeniny obratlového těla a nízké množství kostní hmoty), do níž bylo zařazeno 3 658 pacientek ze studií FIT, které těmito kritériím vyhověly, demonstrovala významné snížení rizika zlomenin obratlových těl, symptomatických zlomenin obratlových těl i zlomenin proximálního femuru po tříleté léčbě (graf 1) [8].

### Léčba osteoporózy u mužů

Užívání bisfosfonátů v léčbě mužské osteoporózy v druhé polovině devadesátých let bylo založeno na předpokladu obdobné účinnosti jako u postmenopauzálních žen, potvrzeném několika malými nekontrolovanými observačními studiemi a zdokumentováním jeho efektu na hodnoty BMD [9,10].

Výraznější posun přinesly výsledky randomizované, placebem kontrolované studie publikované v roce 2000 [11] srovnávající vliv 10 mg alendronátu denně a placebo po dobu dvouleté léčby.

Do sledování byli zařazeni muži ve věku 30–90 let (převážná většina z nich byla starší šedesáti let) s primární osteoporózou resp. nízkou hodnotou BMD (T skóre  $\leq 2,0$  proximálního femuru nebo bederní páteře podle mužské

Tabulka 1

Incidence morfometrických zlomenin obratlových těl po 24 měsících léčby\* – pacienti, kteří dokončili dvouleté sledování. Podle Adachi et. al. (20)

	Placebo	Alendronát
Celkově	4/59 (6,8)	1/143 (0,7)**
Rok 1	1/59 (1,7)	1/143 (0,7)
Rok 2	3/59 (5,1)	0/143 (0,0)
Muži	0/19 (0,0)	0/46 (0,0)
Ženy	4/40 (10,0)	1/97 (1,0)
- premenopauzální	1/17 (5,9)	0/35 (0,0)
- postmenopauzální	3/23 (13,0)	1/62 (1,6)

\*Počty pacientů s  $\geq 1$  morfometrickou zlomeninou obratle/počet pacientů s dostupným digitalizovaným skiagramem páteře (%) ve skupině placebové a kombinované skupině alendronátové (5-, 10- a 2,5/10-mg)

\*\* $p = 0,026$  podle Fisherova exaktního testu



referenční databáze). Třetina mužů měla prevalentní zlomeninu obratle. Mezi cíli studie byly BMD, změna tělesné výšky, zlomeniny obratlů. Vzestupy BMD bederní páteře, proximálního femuru i na celotělovém scanu odpovídaly vývoji pozorovanému při léčbě postmenopauzální osteoporózy.

Léčba alendronátem vedla k významnému snížení výskytu zlomenin obratlových těl hodnocených kvantitativně vertebrální morfometrií: výskyt 0,8 % v alendronátové skupině vs. 7,1 % ve skupině placebové ( $p = 0,02$ ). Výskyt zlomenin obratlových těl hodnocených semikvantitativně byl snížen obdobně, ovšem statisticky nevýznamně. Vliv na nevertebrální zlomeniny nebyl hodnotitelný.

Reakce BMD na léčbu se u hypogonadálních mužů se nelišila od vývoje denzitometrického nálezu mužů s normálními hladinami testosteronu. Nízký počet takových pacientů neumožnil zhodnotit vliv léčby na výskyt zlomenin. Reakce na léčbu hodnocená podle BMD nebyla závislá na věku ani hloubce osteoporózy.

Ze srovnávací studie vyplynul nižší výskyt zlomenin obratlů při užívání alendronátu ve srovnání s alfacalcidolem u mužů s primární osteoporózou [12].

Týdenní aplikace alendronátu v dávce registrované pro léčbu postmenopauzální osteoporózy (70 mg) vede i u mužů k ekvivalentním vzestupům BMD jako dávka 10 mg denně [13].

Uvedené výsledky umožňují konstatovat, že léčba alendronátem zvyšuje hodnoty denzity kostního minerálu u mužů s idiopatickou osteoporózou i u mužů s nízkými hladinami testosteronu a snižuje výskyt zlomenin obratlových těl u osteoporotických mužů [14]. U hypogonadálních mužů má vzhledem k odlišnému mechanismu účinku smysl kombinace substituce testosteronem a aplikace alendronátu [15].

Alendronát je v současné době nejlépe prostudovaným bisfosfonátem i v oblasti mužské osteoporózy. Stejně jako ostatní bisfosfonáty, není alendronát v České republice v indikaci terapie osteoporózy u mužů registrován. Z medicínského hlediska je však jeho užití dostatečně zdůvodněno a plátcí zdravotní péče v případě alendronátu nerozlišují osteoporózu postmenopauzální a mužskou. V praxi je tedy alendronát v léčbě mužské osteoporózy široce užíván, což podporují i jeho efekty na úrovni BMD a markerů kostní remodelace při aplikaci dávky 70 mg jedenkrát týdně [16].

### Prevence osteoporózy postmenopauzálních žen

Vliv alendronátu u postmenopauzálních žen do 60. roku věku bez prokázané osteoporózy analyzovala studie zkoumající efekt dávek 2,5 mg a 5 mg na hodnoty BMD. Ve srovnání s placebem vedla dvouletá léčba pětimiligramovou denní dávkou k průměrným nárůstům BMD o 3,5 % na bederní páteři, o 1,9 % na proximálním femuru a o 0,7 % na celotělovém scanu. Na distálním předloktí léčba alendronátem zpomalila pokles BMD. Významné efekty, včetně vysokého procenta pacientek, které na léčbu odpovídaly, byly pozorovány i při aplikaci alendronátu v dávce 2,5 mg denně, která odpovídá čtvrtině současné terapeutické dávky [17].

Ve své době jistě průlomová práce, která nebyla dosud dostatečně doceněna, zkoumala účinky dvou různých intermitentních režimů léčby alendronátem u postmenopauzálních žen (věkové rozmezí 52–70 let) s hodnotami BMD krčku fe-

murů a/nebo bederní páteře  $< -2$  SD bez prevalentních zlomenin obratlových těl. Šlo o aplikaci 20 mg alendronátu jednou týdně resp. o cyklickou léčbu denní dávkou 10 mg po dobu jednoho měsíce následovanou dvouměsíční pauzou. Po roce léčby byly pozorovány významné nárůsty BMD na bederní páteři (+2,2 %, resp. +2,5 %) a krčku femuru (+1,6 %, resp. +1,5 %). Léčba byla v obou případech spojena s významným poklesem kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (–25 %, resp. –28 %) a vylučování N-telopeptidu kolagenu typu I do moči (–40 %, resp. –30 %). Léčba v dávkách třetinových ve srovnání s dávkou terapeutickou tedy významně zvyšuje hodnoty BMD a snižuje markery kostní remodelace.

V době publikace výsledků studie (rok 2000) bylo konstatováno, že uvedené intermitentní režimy léčby osteoporózy mohou být prospěšné v dlouhodobé terapii/prevenici osteoporózy, především u žen s nižší compliance při soustavném denním užívání. Tato práce předznamenala registraci týdenní dávky alendronátu (2001) a svým způsobem i registraci jiných bisfosfonátů v delších než týdenních intervalech (ibandronát 2006, risedronát 2008/?) [18].

Alendronát v redukováném dávkování tedy dokáže zabránit poklesu BMD u relativně mladších žen v postmenopauze, dosud bez prokázané osteoporózy. V uvedené indikaci však alendronát není v České republice registrován.

### Prevence a léčba glukokortikoidy indukované osteoporózy

Roční placebem kontrovaná studie s pacienty obou pohlaví (věkové rozpětí 17–83 let), kteří užívali glukokortikoidy v průměrné dávce odpovídající 10 mg prednisonu, analyzovala vliv dvou denních dávek alendronátu (5 mg a 10 mg) ve srovnání s placebem. Průměrná změna bederní páteře byla +2,1 % (5 mg denně), resp. 2,9 % (10 mg denně); u pacientů užívajících placebo došlo k poklesu o 0,4 %. Významné rozdíly oproti placebo byly zjištěny i na krčku kosti stehenní (+1,2 %, resp. +1,0 % vs. –1,2 %) a celotělovém scanu.

Ačkoliv primárním cílem studie bylo ovlivnění BMD bederní páteře, mezi sekundárními cíli (vedle vlivu na BMD proximálního femuru a markery kostní remodelace) bylo i ovlivnění výskytu zlomenin obratlových těl. Po roční léčbě byla celková incidence těchto fraktur statisticky nevýznamně nižší v alendronátových skupinách (2,3 %) nežli skupině placebové (3,7 %). Nebyl zjištěn významný rozdíl ani v jednotlivých podskupinách mužů a premenopauzálních žen. Pouze v podskupině postmenopauzálních žen byl metodikou binárního semikvantitativního hodnocení zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu zlomenin obratlových těl (4,4 % v alendronátových skupinách, resp. 13,0 % v placebové skupině) [19]. Zhruba polovina pacientů byla sledována v extenzi této studie po dobu dalších 12 měsíců. Na bederní páteři byl zaznamenán trend k dalšímu vzestupu, na krčku femuru byl dosažen vzestup udržen. Po dvouleté léčbě byl v alendronátových skupinách souhrnný výskyt zlomenin obratlových těl ve srovnání s placebem významně nižší: 0,7 % versus 6,8 % (rozdíly v procentuální incidenci oproti údajům uvedeným výše jsou zřejmě způsobeny skutečností, že jde o analýzu pouze těch pacientů, kteří dokončili dvouleté sledování (tzv. completers); nejde o analýzu

podle léčebného záměru /intention to treat/ [20]: *tabulka 1.*

Prerušení léčby alendronátem je u pacientů užívajících  $\geq 6$  mg prednisonu denně spojeno s rychlým poklesem BMD [21].

Léčba postmenopauzálních žen inhalačními steroidy (ekvivalent dávky  $\geq 800$   $\mu\text{g}/\text{den}$ ) je spojena s poklesem BMD ( $-0,80$  % na bederní páteři,  $-0,51$  % na krčku femuru). Léčba alendronátem vedla u těchto pacientek k vzestupu BMD o  $2,99$  % (bederní páteř), resp. o  $0,97$  % (krček femuru) [22].

S ohledem na velmi špatnou biologickou dostupnost bisfosfonátů je vhodné zmínit i skutečnost, že pacienti s Crohnovou chorobou reagovali na léčbu alendronátem adekvátním vzestupem BMD i supresí markerů kostní remodelace, což svědčí pro neporušené vstřebávání u této choroby [23].

### Léčba Pagetovy choroby

Patologicko-anatomickým základem Pagetovy choroby je lokalizovaná porucha kostní remodelace, při níž v postižených místech skeletu dochází k hyperplázii a hypertrofii osteoklastů s následkem vystupňované kostní resorpce. Ta je následována překotnou novotvorbou kostní hmoty, jejíž dez-

organizovaná hypervaskularizovaná mikroarchitektonika je biomechanicky málo kompetentní. Postižené úseky kosti jsou náchylné k deformitám a frakturám. Účinná terapie by měla redukovat osteoklastickou kostní resorpci a vést k úlevě od symptomů a snížení rizika komplikací, především zlomenin.

Stávající doporučení pro léčbu Pagetovy choroby zahrnují i aplikaci alendronátu v dávce 40mg denně po dobu 6 měsíců. Opakování kúry je indikováno při opětovném vzestupu celkové aktivity alkalické fosfatázy (ALP) nad horní hranici normálního referenčního rozmezí nebo (není-li dosaženo poklesu do normálního referenčního rozmezí) při vzestupu o  $> 25$  % nad dosaženou nejnižší aktivitu ALP [24]. Tento postup je odvozen od výsledků severoamerické studie, kdy při uvedeném dávkování 63 % pacientů dosáhlo biochemické remise, tj. normálních hodnot ALP [25].

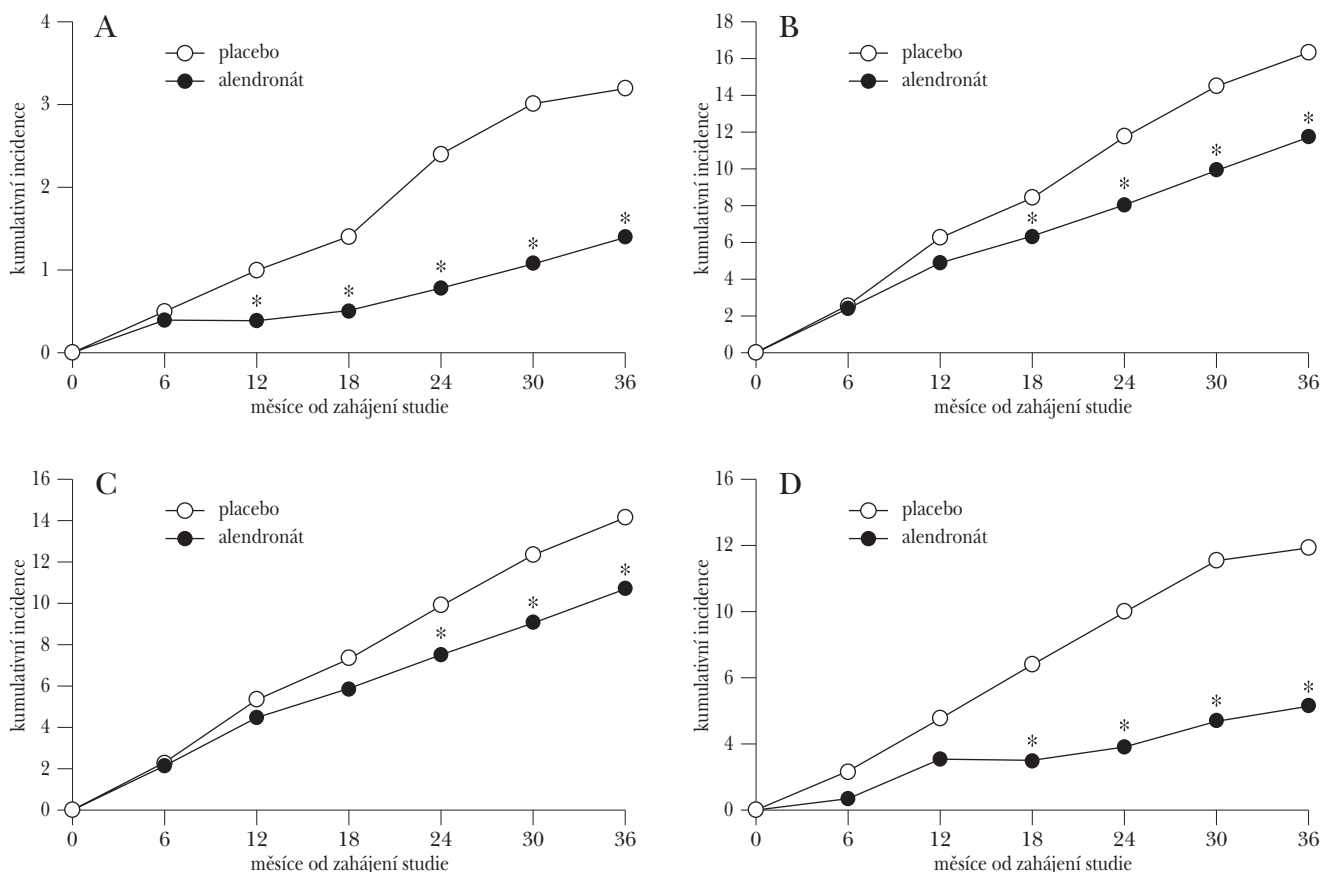
### Stavy po orgánových transplantacích

U pacientů po orgánových transplantacích je běžným jevem rychlý úbytek BMD, který odráží snížený stupeň mineralizace doprovázející vysokou kostní resorpci s nedostatečně vystupňovanou kostní novotvorbou i reálný úbytek

Graf 1

Léčba alendronátem a relativní snížení rizika (RRR) symptomatických zlomenin obratlových těl (A), všech klinických zlomenin (B), nonvertebrálních zlomenin (C) a zlomenin proximálního femuru (D). Dávka alendronátu 5 mg denně (měsíce 0–24) resp. 10 mg denně (měsíce 25–36).

\*Statisticky významný rozdíl alendronát vs. placebo ( $p < 0,05$ )



kostní hmoty. Tento pokles je nejrychlejší v prvních šesti měsících po transplantaci. V dalším období, v závislosti na snížení dávek imunopresiv (především kortikosteroidů a cyklosporinu), se pokles BMD zmírňuje, případně se ukazuje jako částečně reverzibilní. Při selhání srdce, jater a ledvin dochází specifickými patofyziologickými procesy k ovlivnění metabolismu kostí a minerálu ještě v předtransplantačním období [26]. Při výběru léčby a hodnocení její účinnosti je na místě uvažovat jak typ orgánového selhání a s tím související změny metabolismu kostní hmoty, tak časový faktor, tedy odstup od transplantace.

Především v časném posttransplantačním období je zdokumentováno vysoké riziko zlomenin. Řada pacientů utrpí zlomeniny bez ohledu na normální pretransplantační hodnoty BMD, přičemž t.č. nejsou identifikovány klinické faktory spolehlivě predikující riziko zlomeniny na individuální úrovni. Všichni pacienti po transplantaci jsou kandidáty účinné léčby, která dokáže pokles BMD zmírnit či zvrátit.

Osmiměsíční studie (6 měsíců léčby zahájené 2 měsíce po transplantaci) s 25 pacienty po transplantaci srdce srovnávala s vývojem BMD v kontrolní skupině vliv léčby alendronátem 10mg denně, s nebo bez doprovodného programu spočívajícího v posilovacím cvičení. Kombinace alendronátu a cvičení ovlivňovala BMD bederní páteře, krčku femuru a celotělový obsah minerálu účinněji než samotné užívání alendronátu [27].

Roční studie s 149 pacienty po transplantaci srdce srovnávala efekt léčby alendronátem 10mg denně a kalcitriolem 0,50 µg denně. V léčených skupinách byl – ve srovnání s kontrolní (ovšem nerandomizovanou) skupinou po transplantaci neléčených pacientů – zaznamenán minimální trend k poklesu BMD bederní páteře a proximálního femuru. Incidence zlomenin obratlových těl byla 3,6 % v kalcitriolové a 6,8 % v alendronátové skupině – oproti 13,6 % ve skupině referenční. Tyto numerické rozdíly nebyly statisticky významné [28].

K poklesu BMD v prvním roce dochází u pacientů po transplantaci ledvin i přes standardní suplementaci aktivním metabolitem vitamínu D [29].

U 35 pacientů > 12 měsíců (v průměru 42–49 měsíců) po transplantaci ledviny byl podáván alendronát 10 mg denně nebo kalcitriol 0,5 µg denně. Léčba alendronátem i kalcitriolem vedla k významně vyšším nárůstům BMD bederní páteře (+8 % resp. +7 %) ve srovnání s kontrolami. Změny BMD krčku femuru se mezi jednotlivými skupinami nelišily, ale v alendronátové skupině byl zaznamenán významný trend k vzestupu [30].

40 pacientů > 18 měsíců po transplantaci ledviny (v průměru 61 měsíců po transplantaci) užívalo alendronát 10 mg denně v kombinaci s kalcitriolem 0,5 µg denně nebo samotný kalcitriol. BMD bederní páteře a krčku femuru byla v kalcitriolové skupině stabilní. Ve skupině užívající vedle kalcitriolu i alendronát byl zaznamenán významný vzestup BMD (5 % na bederní páteři i krčku femuru) [29].

117 pacientů po prodělané transplantaci ledvin užívalo alendronát 10 mg denně nebo kalcitriol 0,25 µg denně. Léčba byla v obou skupinách zahájena v relativně dlouhém odstupu po transplantaci (7,1 roku ve skupině alendronátové resp. 9,6 roku ve skupině kalcitriolové). Dvanáctiměsíční léčba vedla k významným nárůstům BMD na bederní páte-

ři (+4,2 % při léčbě alendronátem, +2,0 % při léčbě kalcitriolem) i krčku femuru (+3,3 % v obou skupinách). Rozdíly mezi léčenými skupinami nebyly významné [31].

Zdá se, že přínos léčby v prvních 6–12 měsících po transplantaci patrně převyšuje potenciální rizika (především rozvoj adynamické kostní choroby u pacientů po transplantaci ledvin). Bisfosfonáty by však měly být užívány pokud možno po co nejkratší dobu při současném monitoringu biochemických parametrů metabolismu kosti. [32].

### Primární hyperparatyreóza

Osteoporóza je u pacientů s primární hyperparatyreózou (pHPT) běžným zjištěním [33]. Akcelerovaná endokortikální resorpce a intrakortikální porozita vede k poklesům BMD skeletu tvořeného především kortikální kostí. Přesto, že kostní remodelace může být zvýšena na několikrát násobek normálních hodnot, je trámčitá kost postižena relativně méně. Prokázaná osteoporóza je u pacientů s pHPT indikací k chirurgické intervenci; paratyroidektomie vede k výrazným vzestupům BMD [34].

Primární HPT je charakterizována sníženou citlivostí buněk příštítných tělísek k sérovému vápníku, což vede k zpětnovazebnímu udržování vyšších hladin sérového vápníku [35]. Aplikace bisfosfonátů vyvíjející tlak na pokles kalcémie může vést k nežádoucímu kompenzatornímu vzestupu parathormonu [36] či dokonce k dalšímu růstu adenomu příštítného tělíska [37].

I v případě alendronátu aplikovaného v dávce 10 mg denně byl u pacientů s pHPT krátkodobý [38] nebo přetrvávající [39] vzestup sérového parathormonu pozorován.

Léčba alendronátem podle předpokladů vede k vyšším vzestupům BMD na bederní páteři ve srovnání s neléčenými pacienty. Změny BMD skeletu tvořeného převážně kortikální kostí (krček femuru) se od kontrolních skupin neliší [40] nebo jsou vzestupy při léčbě alendronátem relativně nižší [39].

Léčba alendronátem je spojena s významnými poklesy většiny markerů kostní remodelace [38–40].

Léčba alendronátem může být uvážena u pacientů s mírnou pHPT, kteří nejsou vhodnými kandidáty k chirurgickému řešení a přitom jsou ohroženi progresí osteoporózy a/nebo zlomeninami.

### Závěr

Alendronát je široce užívaným lékem, který u pacientek s postmenopauzální osteoporózou snižuje výskyt zlomenin obratlových těl a některých nevertebrálních zlomenin, včetně zlomeniny proximálního konce kosti stehenní.

Jeho účinek je podrobně zdokumentován u řady méně častých metabolických osteopatií. U většiny z nich přínos léčby alendronátem převyšuje potenciální rizika.

Snad ještě více než u primární osteoporózy je v těchto případech nutno monitorovat jeho působení na kostní metabolismus a výsledkům přizpůsobit výši dávek a trvání léčby.

### Literatura

1. The alendronate once-weekly study group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002;17:1988–1996.
2. van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM et al. Differentiating the mechanisms of anti-resorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone* 2003;33:805–811.

3. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–3115.
4. Liberman YA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437–1443.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535–1541.
6. Cummings SR, Black DM, Thompson TE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077–2082.
7. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999;9:461–468.
8. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118–4124.
9. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, et al. Alendronate treatment in men with primary osteoporosis: a three-year longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 2003;73:133–139.
10. Ho YV, Frauman AG, Thomson W, Seeman E. Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:98–101.
11. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604–610.
12. Ringe ID, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252–5255.
13. Greenspan S, Field-Munves E, Tonino R, et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1044–1052.
14. Ringe JD, Orwoll E, Daifotis A, Lombardi A. Treatment of male osteoporosis: recent advances with alendronate. *Osteoporos Int* 2002;13:195–199.
15. Shimon I, Eshed V, Doolman R. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted Hypogonadism. *Osteoporos Int* 2005;16:1591–1596.
16. Miller PD, Schnitzer T, Emkey R, et al. Weekly oral alendronic acid in male osteoporosis. *ClinDrug Invest* 2004;24:333–341.
17. Hosking DH, Chilvers CED, Christiansen C, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485–492.
18. Rossini M, Gatti S, Girardello S, et al. Effects of two intermittent alendronate regimens in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2000;27:119–122.
19. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TS. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292–299.
20. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. A randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202–211.
21. Emkey R, Delmas PD, Goemaere S, et al. Changes in bone mineral density following discontinuation or continuation of alendronate therapy in glucocorticoid-treated patients. A retrospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2003;48:1102–1108.
22. Lau EMC, Woo J, Chan YH, Li M. Alendronate for the prevention of bone loss in patients on inhaled steroid therapy. *Bone* 2001;29:506–510.
23. Cremers SCLM, van Hogeand R, Bänffer D, et al. Absorption of the oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int* 2005;16:1727–1730.
24. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2007;21: 94–98.
25. Siris ES, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate vs. etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:961–967.
26. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14:617–630.
27. Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, et al. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1082–1090.
28. Shane E, Addesso V, Namerow PB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004;350:767–776.
29. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001;16:2111–2117.
30. Koc M, Tuğlular S, Arian H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:2111–2113.
31. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003;76: 1498–1502.
32. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res* 2004;19:1919–1932.
33. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1249–1255.
34. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan G, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353–5361.
35. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N24–N29.
36. Adami S, Mian M, Bertoldo F, et al. Regulation of calcium-parathyroid hormone feedback in primary hyperparathyroidism: effects of bisphosphonate treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:391–397.
37. Strewler GJ. A 64-year-old woman with primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2005;293:1772–1779.
38. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 4482–4489.
39. Rossini M, Gatti D, Isaia G, et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:113–119.
40. Chow CC, Chan WB, Li JKY et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 581–587.

## Profesor Broulík sedmdesátníkem

Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., se narodil 3. 10. 1937 v Plzni, kde také prožil své dětství. Po válce se rodina přestěhovala do Prahy. Když úspěšně složil maturitní zkoušku na vinohradském gymnáziu, byl přijat na Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze. Studium ukončil v roce 1961 a jak v té době bylo zvykem, dostal „umístěnku“ mimo Středočeský kraj – do nemocnice v Podbořanech. Zde na interním oddělení jako mladý sekundář poznával všechny „strasti i slasti“ terénu.

O rok a půl později se mu podařilo získat místo asistenta ústavu Patologické fyziologie pražské lékařské fakulty, kde se ještě krátce osobně setkal s profesorem Hepnerem. Doktor Broulík měl velký zájem o klinickou práci a vedle povinností v teoretickém ústavu začal na malý úvazek působit i na oddělení hemodialýzy II. interní kliniky, kterou vedl profesor Herles. Tehdy ho zaujala nefrologická problematika. Jí pak byl po dlouhá léta věrný jak v pracích experimentálních, tak i klinických.

V roce 1964 se uvolnilo místo mladšího asistenta na III. interní klinice akademika Charvátka. Petr Broulík zde začal intenzivně pracovat na plný úvazek. Počáteční povětivá laboratorní práce a průprava z experimentálního pracoviště se mu později vyplatila v celé vědecké kariéře. Profesor Charvát dokázal velkoryse ocenit upřímnou snahu mladého asistenta a nabídl mu možnost dvouleté stáže v USA. A tak v květnu 1968 doktor Broulík odjel k profesoru Kotchakianovi na univerzitu v Birminghamu ve státě Alabama, kde měl možnost v mezinárodním týmu poznat principy vědecké práce na světové úrovni. Po návratu do Prahy na jaře 1970 dále pracoval na III. interní klinice (přednostou byl v té době profesor Pacovský) a současně se intenzivně věnoval vědecké a publikační činnosti. Postupně se dostával stále hlouběji do problematiky endokrinologické se zvláštním zaměřením na metabolismus kalcia, choroby kostí a zejména poruchy příštítných tělísek. Přesto, že hodnost doktora věd získal ještě před rokem 1989, další kariérní postup mu umožnila až změna politického režimu, po níž byl teprve jmenován profesorem. Přednostou kliniky byl tehdy profesor Marek a Petr Broulík se stal jeho zástupcem.

Celá doba působení profesora Broulíka na III. interní klinice znamenala trvalé zapojení do pedagogického procesu. Jak vyplývá z různých průzkumů na fakultě, patřil a stále patří mezi nejoblíbenější učitele. Sympatie studentů k němu jej hned po roce 1989 vynesly na přední místo při volbách do Akademického senátu, kde pracuje dodnes. V letech



1990–1993 také zastával funkci proděkana I. Lékařské fakulty UK.

Profesor Broulík se neodmyslitelně řadí k těm pracovníkům kliniky, kterým jsou opakovaně přijímány vědecké práce do renomovaných zahraničních časopisů. Intenzivně se věnuje přednáškové činnosti doma i na zahraničních kongresech, kde získal uznání a mnoho přátel.

Je autorem řady kapitol v monografiích a učebnicích, napsal monografie o nemocech příštítných tělísek. Dlouhá léta pracuje ve výboru ČLS JEP a ve výboru obvodního sdružení České lékařské komory pro Prahu 2. Je členem výboru endokrinologické společnosti ČLS JEP, od založení Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP pracuje nepřetržitě i v jejím výboru a je členem redakční rady časopisu Osteologický bulletin.

Přesto, že medicína byla pro Petra vždy na prvním místě, nacházel si čas i na aktivní sport. Po celý život je jeho zálibou basketbal (který do nedávna ještě hrál závodně!), v mladších letech se věnoval také fotbalu a zkoušel i házenou. Nyní občas re-

kreačně hraje tenis. Má velmi rád přírodu a cestování. Je skvělý společník a pokud se v debatě dostanete na dohled k výzkumné práci či klinické endokrinologii, rozzáří se mu oči a můžete si být jisti, že se dobře pobavíte. Za léta úzkého kontaktu s nemocnými zažil profesor Broulík mnohé a dovede o svých zkušenostech poutavě vyprávět. Má řadu originálních nápadů, všechno ho zajímá a umí se na svět podívat očima velkého dítěte. Je živoucím dokladem toho, že medicína je opravdu druhem umění.

Málokdo však dokáže neúnavně pracovat bez pevného rodinného zázemí. Trvalou oporou je Petrovi jeho žena, paní Alena, která kromě vlastních povinností úspěšně lékařky o něj a obě jejich dcery vždy s láskou pečovala. Bez její tolerance a podpory by řada vynikajících prací, jichž je profesor Broulík autorem, vznikala mnohem obtížněji.

Milý Petře, dovol, abychom Ti poděkovali za vše, čím jsi nás dosud jako vědec, učitel a kamarád obohatil. Rádi bychom se s Tebou ještě dlouho setkávali při odborných diskuzích i přátelských posezeních.

Ad multos annos!

Za výbor SMOS, redakční radu a všechny čtenáře časopisu Osteologický bulletin

Milan Bayer

## IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification v Luhačovicích 27.–28. 10. 2007

Malebné lázeňské městečko Luhačovice leží na jižní Moravě, asi 20 km jihovýchodně od Zlína. První zmínka o existenci luhačovických minerálních vod pochází od fyzika a lékaře Jana Ferdinanda Hertoda z Todtenfeldu. V roce 1669 vydal písemnou zprávu o chemickém složení luhačovické vody, popsal způsob pitné léčby a úspěšné výsledky léčení. Zprávy o léčivé moci luhačovických vod se roznesly po

okolí, a tak v následujících letech začali přijíždět do Luhačovic první hosté. V té době byla léčba prováděna pouze pitnou kúrou. Léčba přírodními minerálními koupelemi byla zahájena v roce 1790, kdy byly vybudovány první dřevěné koupelny s kabinami. O vznik lázní se koncem 18. století zasloužil hrabě Vincenc Serényi, který dal postavit první léčebná a ubytovací zařízení. Svou originální architekturou vtiskl

lázním jejich současný nenapodobitelný ráz začátkem dvacátého století slovenský architekt Dušan Jurkovič. Do Luhačovic přijíždějí nemocní s poruchami dýchacího ústrojí, trávicího traktu, diabetem i onemocněním pohybového aparátu.

Na konci letošního října, těsně před X. společným kongresem českých a slovenských osteologů, se do luhačovických lázní sjelo takřka sto účastníků dvoudenního kurzu, pořádaného ve spolupráci International Osteoporosis Foundation (IOF) a SMOS. Školiteli byli dva významní odborníci – dr. Marius E. Kraenzlin z Univerzity v Basileji a prof. Claus-Christian Glüer z Univerzity v Kielu. Celý kurz včetně závěrečného přezkoušení probíhal výlučně v anglickém jazyce. V rámci časově náročného programu, připraveného IOF, zaznělo během soboty a nedělního dopoledne celkem dvanáct odborných přednášek, bezprostředně spojených vždy s krátkou diskuzí. Jejich témata prakticky pokryla celou problematiku osteoporózy od nových poznatků v patofyziologii přes možnosti diagnostiky (hovořilo se i o otázkách spojených s radiací a kontrolou kvality densitometrických přístrojů) až po současné názory na prevenci a terapii této choroby. Zajímavé byly také ukázky klinických kazuistik s příklady řešení léčby a monitorování nemocného v konkrétním případě. Po přednáškách následoval závěrečný test odborných znalostí, připravený v IOF. Během 90 minut museli účastníci zodpovědět padesát otázek. Detailní vyhodnocení testu proběhne ve švýcarském Nyonu, v současném sídle ústředí IOF. Úspěšní absolventi se mohou těšit na certifikát platný, ve všech státech EU. Jejich seznam uveřejníme v některém z příštích čísel časopisu.

O technické zabezpečení kurzu a pohodlí přednášejících i posluchačů se bezchybně postarala agentura BPP ze Zlína. Všem, kteří se o zdárný průběh kurzu jakkoli zasloužili, srdečně děkujeme.

**Prof. MUDr. M. Bayer, CSc.**  
organizátor kurzu za SMOS



## 10. mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů

Východní Morava se opět po dvou letech stala centrem osteologického dění, když se zde, v malebném lázeňském městečku Luhačovice, uskutečnil ve dnech 28.–30. 10. 2007 jubilejní desátý kongres českých a slovenských osteologů.

Slavnostní zahájení kongresu se uskutečnilo v luhačovickém Domě kultury ELEKTRA. V jeho průběhu bylo uděleno čestné členství SMOS při příležitosti životního jubilea prof. Broulíkovi a prof. Dolečkovi. Jako výraz nadstandardních vztahů české a slovenské osteologické společnosti a ocenění osobního podílu na nich bylo uděleno čestné členství SMOS prof. Payerovi.

Počet přihlášených specialistů opět potvrdil rostoucí zájem odborné veřejnosti o problematiku metabolických onemocnění skeletu. Zaregistrovalo se 567 účastníků a 18 farmaceutických firem. Bylo odprezentováno celkem 64 sdělení. Výsledkem tak rozsáhlého programu byl fakt, že se přednášelo kontinuálně, bez přestávek mezi jednotlivými bloky a dodržení časového limitu každého sdělení bylo striktní. I kvůli tomu nebylo narušeno časové schéma kongresu.

Úvodní blok přednášek byl věnován současné diagnostice a terapii osteoporózy. Byla zdůrazněna nutnost léčby podle individuálního absolutního rizika zlomeniny během dalších 10 let, stanoveného na základě závažných a ověřených rizikových faktorů, mezi které patří především věk, prevalentní fraktura, kostní denzita a kostní obrat. Pozornost byla věnována i významu klinických symptomů, signalizujících vysoké riziko vertebrální fraktury. Potěšitelné byly závěry studie, která hodnotila kvalitu denzitometrické diagnostiky na pracovištích typu osteocenter v ČR. Absolutní hodnoty kostní denzity se mezi přístroji typu LUNAR a HOLOGIC logicky lišily, ale kolísání BMD v rámci jednoho výrobce mezi jednotlivými osteocentry je minimální.

Řada firemních sympózií prezentovala aktuální poznatky o efektivitě a přednostech léčby osteoporózy preparáty běžně dostupnými nebo těmi, které budou uvedeny do klinického užívání v blízké budoucnosti. Přednášející neopomněli i témata, která jsou častým předmětem diskuzí ambulantních specialistů: nutnost stratifikace léčby osteoporózy, interpretace výsledků studií v běžné praxi, eventualita se-

lhaní osteoporotické léčby, možnost snížení rizika pádů, otázka komplexní péče o pacienta s osteoporózou. Velice kvalitní přednášky zazněly od hostů ze Švýcarska, USA a Rakouska o technickém pokroku v denzitometrické diagnostice a možnostech určení rizika fraktury.

Zařazení zcela nových tematických bloků přineslo neotřelé pohledy na osteologická témata: blok antropometrie a biomechaniky kostí nebo blok věnovaný nefarmakologické prevenci osteoporózy. Opět jsme si uvědomili, že na kost a její onemocnění je nutno nahlížet komplexně, v souvislosti s dědičnými vlivy, životním stylem, stavem výživy, event. škodlivými návyky nebo pohybovými stereotypy.

Bloky věnované postižení skeletu u maligních chorob a problematice sekundární osteoporózy prokázaly, kde všude, u kterých nosologických jednotek, se vyvíjí sekundární kostní postižení a jaká jsou specifika jeho diagnostiky i léčby.

Blok varií vyplnila řada prezentací s nesmírně rozsáhlým teoretickým zázemím, týkajících se nejnovějších poznatků o hyperkalciurii, o ose OPG/RANKL/RANK a dalších mechanismech regulace kostního metabolismu.

Závěrečný blok přinesl mnohými očekávaný přehled doporučených postupů diagnostiky a léčby osteoporózy ve světě, ČR a SR. Podnětem pro budoucnost je jistě i prezentovaný návrh počítačového zpracování databáze pacientů osteocentra. Tímto blokem kongres završil svoji důležitou edukační roli.

Kongres však není pouze odborná práce, jeho neoddelitelnou součástí jsou i společenské aktivity, možnost setkání přátel, diskuse v kuloárech. I v této sféře snad X. setkání českých a slovenských osteologů naplnilo očekávání. Svůj podíl na tom měla dobrá vůle všech účastníků, útulné prostředí luhačovických lázní i perfektní práce organizačního týmu. Díky těmto zážitkům, které doplnily určitě pozitivní vyznění odborné stránky kongresu, mnozí odjížděli domů s předsevzetím, že to příští setkání osteologů v Piešťanech si určitě nenechají ujít.

**MUDr. Zdenek Málek**  
Osteologické centrum MEDIEKOS Labor, s. r. o.

## Zpráva z Fourth International Conference on Children's Bone Health, 21.–24. 6. 2007 v Montrealu

V pořadí již čtvrtá mezinárodní konference věnovaná exkluzivně problematice dětské osteologie proběhla v Palais des Congrès v Montrealu pod předsednictvím Craiga B. Langmana a Mary B. Leonard. Záštitu převzal nestor dětské osteologie, prof. Francis Glorieux ze Shriners Hospital v Montrealu.

Po slavnostním zahájení dne 21. 06. 2007 byla prezentována tři nejlepší abstrakta: 2 se týkala mutací LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5) a jejich vztahu ke zlomeninám v dětském věku (A. Pal, A. Saarinen), jedna prezentace se zabývala mutací DMP1 (dentin matrix protein 1) u autozomálně dědičné hypofosfatemické křivice. 22. 6. 2007 odezněly přednášky o polymorfizmu receptoru pro glukokortikoidy a vztahu ke kostní tkáni a tělesné kompozici, genetických aspektech kostní mikroarchitektury a zlomenin v dětství. Vynikající jako vždy byla přednáška F. Raucha (Montreal) o denzitě kostního minerálu (bone mineral density, BMD) v dětském věku. Problematikou osteoanabolické léčby u dětí se zabýval T. Cundy, otázkami týkajícími se fosfátového metabolismu (fosfatoniny) pak H. Juppner. Zdařilou byla též přednáška I. Saluskyho o renální osteodystrofii a vaskulárních kalcifikacích. N. Bishop a Z. Mughal hovořili o vlivu kortikoidů na kost a BMD u neuromuskulárních onemocnění. Pozornost byla též věnována problematice skeletu v dětské onkologii.

23. 6. byla probírána problematika vitamínu D (deficit, suplementace, dědičné poruchy metabolismu D-vitamínu), dětských fraktur, BMD u dětí a opakovaně též bisfosfonátů v dětském věku. Mimořádná pozornost byla věnována otázkám měření a hodnocení BMD u dětí, před konferencí (20.–21. 6. 2007) a v jejím průběhu (zejména 24. 6.) probíhalo též osobní jednání „task force“ pro dětskou denzitometrii pod vedením M. Leonard a C. Gordon. Uvedená skupina je výsledkem společné iniciativy ASBMR, ISCD (International Society of Clinical Densitometry) a American Academy of Pediatrics. Ze zemí bývalé „východní“ Evropy jsou členy R. Lorenc (Polsko) a Š. Kutílek (ČR). Výsledkem komplikovaného jednání, které probíhalo již od listopadu 2006 formou internetových diskusí budou jasně definovaná doporučení (guidelines), která budou publikována v Journal of Clinical Densitometry.

Kromě vyzvaných přednášek bylo též prezentováno 140 posterů širokého záběru (od molekulární biologie po klinické studie a kazuistiky).

Konference se účastnilo cca 150 lékařů a výzkumných pracovníků. Atmosféra byla po stránce společenské i odborné vynikající, což v tak krásném a příjemném městě, jakým je Montreal, ani jinak být nemohlo.

**Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.**



## Osteologie Brno

Denzitometrické pracoviště bylo založeno v roce 1993.

V roce 1997 byla otevřena osteologická, interní a nefrologická ambulance. Tak vzniklo pracoviště komplexní péče, tj. diagnostika, farmakoterapie a rehabilitace a fyzikální léčba metabolických onemocnění skeletu.

V roce 2001 byl při osteologickém pracovišti založen klub osteoporotiků Scarlett.

Pracoviště má možnost kdykoliv hospitalizovat své pacienty v privátní nemocnici, ale ještě nikdy nevznikla potřeba této možnosti využít. V současnosti jsou v uvedené nemocnici prováděny pro osteologické oddělení pouze biopsie u pacientek, které jsou začleněny do klinické studie.

Na osteologickém pracovišti působí čtyři lékaři v osteologických ambulancích a jeden odborník FBLR vede oddělení rehabilitace. Kromě toho zde pracují zdravotní sestry, fyzioterapeuté a provozní a administrativní pracovníci, celkem více než 20 lidí.

Nedílnou součástí zdravotnického zařízení je klub osteoporotiček Scarlett. Tím je zajištěno jeho pružné a racionální řízení a hospodaření. Klub vede zkušená a pro věc zapálená fyzioterapeutka. Denně vede individuální a skupinová cvičení, jednou týdně dlouhé vycházky a výlety, dvakrát ročně rehabilitační pobyty v Česku a na Slovensku. Jednou ročně odjíždějí členky klubu k rehabilitačnímu pobytu u moře v Chorvatsku nebo v Itálii. Všechny uvedené akce připravuje vedoucí klubu (ač je to k nevíře) tak, že předem osobně projde zamýšlené trasy a navštíví ubytovací a rehabilitační objekty. Mnohokrát ročně, v zimě i dvakrát měsíčně, organizuje přednášky nejruznějších odborníků na osteologická témata. Členky se však scházejí i při mnoha jiných příležitostech. Akce klubu mají významně pozitivní vliv na léčbu osteoporózy tím, že systematicky pod odborným vedením stimulují pohybový aparát žen, léčených drahými léky, a tím zvyšují účinnost farmakoterapie. Velká pozornost

je kladena i na kompenzaci senzorických poruch a na zlepšování stavu ústrojí rovnováhy. Sem patří i „škola pádů“, o jejíž existenci laická ani odborná veřejnost mnohdy vůbec neví.

Neméně významný je psychologický efekt aktivit klubu. Jeho členky, z nichž mnohé jsou osamocené žijící důchodkyně, nacházejí v klubu nové životní impulzy. Výrazně se zvyšuje kvalita jejich života.



Osteologické pracoviště má výsledky, které jsou z hlediska terapeutického, ekonomického i etického nadprůměrné. V databázi denzitometrie je kolem 100 000 vyšetření. V posledních letech je k vyšetření skeletu používána rovněž morfometrie, která je velkým přínosem pro objektivní určení míry poškození skeletu páteře a pro stanovení rizika fraktury.

Osteologické pracoviště spolupracuje s odbornými pracovišti v ČR i v zahraničí a je vyhledáváno pro vzorně odváděnou práci v mezinárodních klinických studiích.

**MUDr. MVDr. Jan Šlesinger**

## ECTS grants and awards

The European Calcified Tissue Society is pleased to announce grants available to ECTS members: Full details on all grants and awards are on the ECTS web site at <http://www.ectsoc.org/grants.htm>

### ECTS PhD Studentship

#### Deadline for applications – 1 February 2008

Grants are available for European PhD students to assist with expenses incurred for their PhD research project, which must be relevant to the field of calcified tissues and related topics. Successful applicants will be expected to attend the ECTS annual PhD training course. The total amount available is 75,000 Euro payable in instalments of 25,000 Euro per annum for 3 years. Up to 2 grants of 75,000 Euro each are available for the 2008 deadline

<http://www.ectsoc.org/awards/phdaward.htm>

### ECTS postdoctoral fellowship

#### Deadline for applications – 1 February 2008

Grants are available for European postdoctoral fellows to assist with expenses relating to their own research project, which must be relevant to the field of calcified tissues and related topics. The total amount available is 60,000 Euro payable in instalments of 30,000 Euro per annum for 2 years.

Up to 2 grants of 60,000 Euro each are available for the 2008 deadline.

The purpose of these grants is:

a) to help meet some of the immediate costs of a project relevant to the field of calcified tissues,

b) to support and stimulate research on calcified tissues and related topics,

c) to assist in attracting young researchers to join the ECTS.

Projects based on collaboration between European laboratories are more than welcome and will be favourably considered.

<http://www.ectsoc.org/awards/postdocaward.htm>

### ECTS/AMGEN Research Fellowship

#### Deadline for applications – 10 February 2008

Applications are invited from scientists at the beginning of their research career who wish to conduct research into basic or clinical aspects of bone disease. Applications in all relevant areas of bone biology will be considered, but those which increase understanding of the role of RANK, RANKL or OPG in bone biology would be particularly welcome. Successful candidates will be awarded a fellowship of 3 years duration with a value of 125,000 Euro, based at a higher educational institution within Europe.

<http://www.ectsoc.org/awards/amgen.htm>

### ECTS Exchange Scholarship Grants

#### No deadline

The primary aim of these grants is to enable researchers to spend time in another laboratory to learn a technique not used in the home laboratory.

<http://www.ectsoc.org/awards/exschol.htm>

## ESCEO-Amgen Osteoporosis Fellowship Awards 2008

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) is proud and happy to announce that 4 osteoporosis fellowship awards will be granted at the 8<sup>th</sup> European Congress on Clinical and Economic Aspects on Osteoporosis and Osteoarthritis-ECCEO8 that will take place in Istanbul, Turkey, from April 09 to 12, 2008, at the Grand Cevahir & Convention Center. The intent of these awards is to provide support to eligible institutions to develop and enhance the opportunities for physicians or PhD's training for careers in Osteoporosis. The recipients will each receive \$ 50,000 for 1 year to support their fellowship stipend.

Recipients will be selected primarily on the basis of the quality of the research proposal outlined in the application. Only one application per fellow may be submitted. The

Scientific Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) in the presence of one Amgen Representative will review the applications.

If you have any questions regarding the application process, please contact YP Communication:  
tel. ++32 (0)4 254 12 25 – contact: Mrs Catherine Kinon – email: catherine@piettecommunication.com.

Professor J-Y. Reginster & Professor P.D. Delmas  
Co-chairmen ECCEO8

If you want to check our on line application form, see (<http://www.ecceo8.org/esceo/application.html>)

### Call for fellowship applications

The International Bone & Mineral Society is proud to announce the Call for Applications for the 2008 Gideon and Sevgi Rodan IBMS Fellowship.

The Fellowship is given annually to support the research activities of a deserving young investigator in the bone field. Support will be a \$40,000 grant payable to the successful applicant's institution. The research may be basic, translational, clinical, or outcomes-based in bone biology or diseases of the bone. Applicants must be within 10 years of their first postgraduate degree (M.D., Ph.D., D.D.S., or equivalent) and be a post-doctoral fellow. The fellowship must be held in an academic institution-for example, a medical school, hospital, or research institute.

For an application and full explanation of benefits and rules of eligibility, please visit the IBMS web site [www.ibmsonline.org](http://www.ibmsonline.org)

For any other specific questions, feel free to contact the IBMS office at [info@ibmsonline.org](mailto:info@ibmsonline.org).

Funding for the fellowship is made possible through the generous support of Merck & Company.

International Bone and Mineral Society (IBMS)  
2025 M Street, NW, Suite 800 – Washington,  
DC 20036-3309 USA  
Phone: (+1/202) 367-1121 Fax: (+1/202)367-2121  
Email: [info@ibmsonline.org](mailto:info@ibmsonline.org)

### Clinical Research Fellowship at the Canadian Shriners Hospital for Children

The Genetics Unit at the Shriners Hospital for Children in Montreal is seeking a **certified pediatrician** to participate in a two-year clinical research fellowship starting July 1, 2008. The Shriners Hospital is a stimulating training environment in pediatric metabolic and genetic bone disorders. Under the tutelage of Dr Frank Rauch, the successful candidate will perform iliac bone biopsies and will be exposed to state-of-the-art methodologies such as histomorphometry, peripheral quantitative computed tomography (pQCT), dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), biochemical markers of bone metabolism, mechanography, and molecular diagnostics. The fellow will also be supervised in publications and presentations.

#### Contact:

Frank Rauch, M.D.; Associate Professor of Pediatrics  
Shriners Hospital  
1529 Cedar Avenue; Montreal  
Quebec H3G 1A6; Canada  
Tel +1-514-2827193  
Email: [frauch@shriners.mcgill.ca](mailto:frauch@shriners.mcgill.ca)

#### More Information on the Internet:

Genetics Unit:  
<http://shriners-genetics.mcgill.ca/>  
Canadian Shriners Hospital:  
<http://www.shriners.com/Hospitals/Canada/>

## Recenzentům a autorům časopisu Osteologický bulletin

---

**Dámy a pánové,**

rok 2007 se chýlí ke konci a my bychom Vám všem chtěli ze srdce poděkovat za Vaši ochotu, se kterou jste věnovali svůj čas recenzím rukopisů, jež do redakce časopisu přicházejí. V současné době již není myslitelné, aby seriózní odborný časopis publikoval práce bez předchozí dvojí nezávislé a navzájem zaslepené recenze. Vaše kvalifikovaná hodnocení pomáhají zajistit úroveň otištěných článků na takové výši, kterou od náš čtenáři očekávají.

### Autorům publikací a přispěvatelům časopisu Osteologický bulletin

**Vážení přátelé,**

také Vám patří náš upřímný dík za píli a nadšení, které jste museli věnovat přípravě prací, jež jste nám zaslali k uveřejnění. Víme, jak obtížně odborné publikace vznikají, mnohdy nad rámec Vašich běžných pracovních povinností a na úkor Vašeho volného času.

Vážíme si Vaší důvěry a s pomocí Vašich kvalitních příspěvků učiníme vše pro to, aby úroveň Osteologického bulletinu dále vzrůstala. Budeme se také snažit, abychom mohli i nadále Vaši aktivitu ocenit autorskými honoráři, které si nepochybně zasloužíte. Bez Vašich příspěvků by časopis nemohl vycházet.

Přejeme Vám všem do nového roku mnoho úspěchů ve Vaší práci i v osobním životě a pevně doufáme, že s Vámi budeme moci spolupracovat i nadále.

Za redakci Osteologického bulletinu

prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.  
šéfredaktor

doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc.  
zástupce šéfredaktora

## Ze světové literatury

N Engl J Med. 2007 May 3;356(18):1809–22.

**Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis.**

**Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR;**

**HORIZON Pivotal Fracture Trial.**

Jednorázová i.v. infuze kyseliny zoledronové během 12 měsíců snižuje kostní obrat a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) u postmenopauzálních žen s osteoporózou. Autoři hodnotili vliv podávání kyseliny zoledronové na riziko zlomenin během tříletého období.

**Metodika:** Dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie se zúčastnilo 3 889 žen (průměrný věk 73 let). Byly náhodně rozděleny do skupin, jež dostaly jednorázovou 15minutovou i.v. infuzi kyseliny zoledronové (5 mg) anebo placebo při zahájení, po 12 měsících a 24 měsících studie. Všechny ženy byly monitorovány po tři roky. Primárně se sledoval výskyt vertebrálních fraktur (u nemocných, jež nedostávaly žádnou další medikaci) a zlomenin proximálního femoru (u všech nemocných). Druhotným cílem studie byly změny BMD, laboratorních ukazatelů kostního obratu a bezpečnost terapie.

**Výsledky:** Během tří let snížila léčba kyselinou zoledronovou riziko morfometrických vertebrálních fraktur oproti placebo o 70 % (3,3 % u léčených, 10,9 % u neléčených; relativní riziko 0,30; 95% interval spolehlivosti CI 0,24–0,38). Riziko zlomeniny proximálního femoru pokleslo o 41 % (1,4 % u léčených versus 2,5 % u neléčených; riziko 0,59; 95 % CI 0,42–0,83). Nonvertebrální fraktury, klinické zlomeniny a vertebrální fraktury byly sníženy o 25 %, 33 % a 77 % ( $p < 0,001$  pro všechny). Terapie kyselinou zoledronovou vedla též k významnému zvýšení BMD a poklesu ukazatelů kostního obratu. Výskyt nežádoucích účinků včetně změn renálních funkcí byl ve skupinách obdobný. Nicméně při léčbě kyselinou zoledronovou se častěji vyskytla závažná fibrilace síní (50 versus 20 nemocných,  $p < 0,001$ ).

**Závěr:** Infuze kyseliny zoledronové jednou ročně během tříletého sledování významně snížila riziko všech typů osteoporotických zlomenin.

**Climacteric. 2007 Jun;10(3):257–63.**

**The effects of short-term hormone replacement therapy on long-term bone mineral density.**

**Middleton ET, Steel SA.**

Krátkodobá hormonální substituční léčba (HRT) ovlivňuje symptomy menopauzy a příznivě působí na denzitu kostního minerálu (BMD), avšak po jejím přerušení dochází ke ztrátě kostní hmoty. Autoři se rozhodli zjistit, zda i krátkodobá HRT má příznivý dlouhodobý vliv na BMD.

**Metodika:** Studie se zúčastnily ženy ve věku 50–54 let, které byly prospektivně sledovány po devět let. Podle způsobu léčby účastnice vytvořily tři skupiny: ženy bez HRT ( $n = 340$ ); krátkodobá HRT po 2–4 roky ( $n = 60$ ); dlouhodobá HRT po celých 9 let ( $n = 187$ ).

**Výsledky:** Během devíti let sledování se při dlouhodobé HRT významně zvýšila BMD v oblasti kyčle (2,4 %;

$p < 0,001$ ) i bederní páteře (8,0 %;  $p < 0,001$ ). Ženy bez HRT zaznamenaly významný pokles BMD na obou sledovaných místech (kyčel  $-4,2$  %;  $p < 0,001$ ; páteř  $-3,5$  %,  $p < 0,001$ ). U žen po krátkodobé HRT nedošlo k významným ztrátám BMD v oblasti kyčle ( $-1,6$  %;  $p = 0,08$ ) ani na páteři ( $-1,4$  %,  $p = 0,18$ ). Po devíti letech sledování měly ženy po krátkodobé HRT oproti ženám neléčeným významně vyšší BMD v obou lokalitách (rozdíl na páteři 0,023 g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,048$ ; v oblasti kyčle 0,016 g/cm<sup>2</sup>,  $p = 0,042$ ).

**Závěr:** Po devíti letech sledování mají ženy, jež podstoupily krátkodobou HRT, jen nevýznamný pokles BMD a signifikantně lepší nálezy než ženy neléčené. I krátkodobá HRT v časně menopauze tedy má dlouhodobý příznivý vliv na BMD.

**Leuk Lymphoma. 2007 May;48(5):923–30.**

**Loss of bone mineral density and secondary hyperparathyroidism are complications of autologous stem cell transplantation.**

**Ria R, Scarponi AM, Falzetti F, Ballanti S, Ianni MD, Sportoletti P, Cimminiello M, Gasbarrino C, Pallone B, Vacca A, Dammacco F, Mannarino E, Tabilio A.**

Nemocní, kteří podstoupí autologní transplantaci kmenových buněk (ATKD), mají sklon k poklesu denzity kostního minerálu (BMD). Autoři vyšetřovali BMD u 180 pacientů po ATKD, provedené pro hematologickou malignitu. Nemocní byli sledováni po 6,2 let po ATKD. Jako kontrolní skupina posloužilo dvacet jedinců s toutéž diagnózou, léčených pouze chemoterapií. Ztráta kostní hmoty byla největší během prvního roku po ATKD. U více než poloviny pacientů se vyvinula osteopenie či osteoporóza, a to bez ohledu na pohlaví. Během dalších let došlo u většiny nemocných k úpravě BMD a normalizaci laboratorních ukazatelů kostního obratu. V souladu se závěry podobných studií tyto výsledky kladou důraz na možné využití antiresorpčních přípravků v prevenci a terapii posttransplantační osteopenie nebo osteoporózy. Denzitometrické vyšetření u těchto nemocných má svůj význam a mělo by být nedílnou součástí komplexní péče po ATKD.

**Ren Fail. 2007 May;29(4):471–476.**

**The Effect of Alendronate, Risedronate, and Raloxifene on Renal Functions, Based on the Cockcroft and Gault Method, in Postmenopausal Women.**

**Yanik B, Bavbek N, Yanik T, Inegol I, Kanbay M, Turgut FH, Uz E, Akcay A.**

Alendronát, risedronát a raloxifen se s úspěchem používají v terapii postmenopauzální osteoporózy. O jejich bezpečnosti ve vztahu k funkci ledvin není mnoho zpráv.

**Metodika:** Studie se zúčastnilo 127 nemocných s diagnózou osteopenie či osteoporózy podle nálezu při denzitometrii bederní páteře či krčku femoru. Na začátku studie všechny ženy podstoupily fyzikální vyšetření, denzitometrii axiálního skeletu a proximálního femoru, biochemické vyšetření markerů kostního obratu a renálních funkcí. Poté 47 z nich dostávalo alendronát 70 mg jednou týdně; 44 žen užívalo risedronát 35 mg jednou týdně a 36 nemocných bylo léčeno raloxifenem 60 mg denně. Ve všech skupinách bylo laboratorní vyšetření po roce zopakováno.

**Výsledky:** Ani v jedné skupině nedošlo během, terapie osteoporózy k významným změnám renálních funkcí. Hodnoty sledovaných parametrů se významně nelišily ani mezi jednotlivými skupinami.

**Závěry:** Alendronát, risedronát ani raloxifen nemají při běžném dávkování po dobu 12 měsíců negativní vliv na renální funkce.

*Respir Med.* 2007 Aug;101(8):1744–52.

**Effect of inhaled corticosteroids on forearm bone mineral density: The HUNT Study, Norway.**

Langhammer A, Forsmo S, Lilleeng S, Johnsen R, Bjermer L.

Autoři sledovali vliv inhalačních steroidů (ICS) na denzitu kostního minerálu. V letech 1995–97 byla vyšetřena spirometrie a denzita kostního minerálu (BMD) na distálním předloktí u 10 941 osob starších 20 let s astmatem či bez něj. 4 705 z nich bylo vyzváno ke kontrolní spirometrii a denzitometrii v roce 2001, dostavilo se celkem 2 848 osob.

**Výsledky:** ICS někdy užívalo 1 262 z vyšetřených, z toho 528 na začátku i během studie. Jedinci, kteří užívali ICS na začátku i v průběhu studie, měli vyšší roční pokles BMD v porovnání s osobami bez respiračních obtíží. U žen rozdíl činil 3,14 versus 2,26 mg/cm<sup>2</sup>, u mužů 3,76 versus 1,92 mg/cm<sup>2</sup> (obojí  $p < 0,01$ ). Mezi ztrátou BMD a dávkou nebo trváním léčby ICS významná spojitost nalezena nebyla. Nezávislým rizikovým faktorem pro pokles BMD u obou pohlaví se projevil porucha plicních funkcí (jednotětinová výdechová kapacita).

**Závěry:** U osob, užívajících ICS, dochází k výraznější ztrátě BMD na distálním předloktí v porovnání s ostatní populací, není zde však významná závislost na dávce. Závažnost choroby může mít svůj vliv, ale u většiny nemocných na nízkých či středních dávkách ICS je její klinický význam zanedbatelný.

*Ann Intern Med.* 2007 Mar 20;146(6):416–24.

**Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial.**

Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM.

Androgen deprivace (ADT) může s karcinomem prostaty je spojena se ztrátou kostní hmoty a zlomeninami. 112 mužů s nemetastazujícím karcinomem prostaty se zúčastnilo randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie s alendronátem, podávaným v dávce 70 mg jednou týdně. Všichni současně dostávali kalcium a vitamín D. Hodnotila se denzita kostního minerálu v oblasti páteře a proximálního femoru a laboratorní ukazatele kostní formace i resorpce.

**Výsledky:** Při zahájení studie mělo 39 % mužů osteoporózu a 52 % snížené množství kostní hmoty. Ve skupině léčené alendronátem se během roku zvýšila denzita kostního minerálu o 3,7 % (95 % CI = 2,8–4,6 %;  $p < 0,001$ ) v oblasti bederní páteře a o 1,6 % (95 % CI = 0,4–2,8 %;  $p = 0,008$ ) v krčku femoru. Muži na placebo ztratili 1,4 % (95 % CI = –2,7–0,03 %;  $p = 0,045$ ) v páteři a 0,7 % (95 % CI = –1,5–0,01 %;  $p = 0,081$ ) v krčku femoru. Po dvanácti měsících byl rozdíl v denzitě kostního minerálu mezi oběma skupinami na páteři 5,1 % (95 % CI = 3,5–6,7 %;  $p < 0,001$ ) a 2,3 % (95 % CI = 1,0–3,7 %;  $p < 0,001$ ) v krčku femoru. Také kostní obrat se při aktivní léčbě statisticky významně snížil oproti placebo. Ve výskytu nežádoucích účinků se

skupiny nelišily. Studie je limitována svojí délkou (pouze jeden rok) a tím, že nezjišťovala rozdíly ve výskytu zlomenin.

**Závěry:** Při ADT dochází ke ztrátě kostní hmoty, čemuž lze předejít podáváním alendronátu jednou týdně. Protože mnoho nemocných s karcinomem prostaty trpí osteoporózou, měla by se u nich provádět denzitometrie a zahajovat příslušná preventivní i léčebná opatření.

*Maturitas* 2007;57(1):35–38.

**Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.**

Ettinger B.

Tibolon se dlouhodobě užívá k terapii vasomotorických symptomů a k prevenci ztráty kostní hmoty. Během posledních 25 let řada studií prokázala jeho účinek na denzitu kostního minerálu u mladších i starších žen. Tibolon snižuje míru kostního obratu (stejně jako hormonální terapie). Zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD), ale stejně jako u ostatních typů antiresorpční terapie je snížení rizika fraktury při této léčbě vyšší, než by se dalo odhadnout jen podle změny BMD. Stejně jako u hormonální léčby je nyní i zde doporučováno snížení dávky. Nedávné významné studie dokladují, že k prevenci poklesu BMD a snížení rizika zlomenin postačí 1,25mg tibolonu.

*J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2058–65.

**Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons.**

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, Knol DL, Lips P.

Deficit vitamínu D není mezi seniory vzácností. Způsobuje poruchy mineralizace, ztrátu kostní hmoty a svalovou slabost. Autoři zorganizovali průřezovou studii s následným tříletým sledováním. Počáteční analýzy se zúčastnilo 1 234 jedinců starších 65 let a 979 (79 %) z nich pokračovalo ve sledování. Hlavními výstupy byla fyzická zdatnost a její pokles během studie. Hodnotil se test chůze, vztyk ze sedu a společný stoj.

**Výsledky:** Po korekci na věk, pohlaví, chronické choroby, stupeň urbanizace, BMI a požívání alkoholu má sérová hladina kalcidiolu vztah k fyzické zdatnosti. U jedinců se sérovou koncentrací 25-OHD pod 10 ng/ml nebo 10–20 ng/ml byla fyzická zdatnost významně nižší (regresní koeficient  $B = -1,69$ ; 95 % CI = –2,28–1,10;  $B = -0,46$ ; 95 % CI = –0,90–0,03) než u seniorů se sérovou hladinou kalcidiolu nad 30 ng/ml. Po korekci k proměnným veličinám měli účastníci s koncentrací 25-OHD pod 10 ng/ml nebo 10–20 ng/ml významně intenzivnější pokles fyzické zdatnosti během sledovaných tří let (OR = 2,21; 95 % CI = 1,00–4,87; OR = 2,01; 95 % CI = 1,06–3,81) oproti těm, jejichž hladina 25-OHD převyšovala 30 ng/ml.

**Závěry:** Sérové koncentrace kalcidiolu pod 20 ng/ml jsou u seniorů obou pohlaví jednoznačně spojeny s horší fyzickou zdatností, která u nich i dále významněji klesá. Protože uvedené hladiny kalcidiolu bývají zachyceny takřka u poloviny populace, je třeba se problémem zabývat.

*Bone* 2007; 40(5):1290–1293.

**Juvenile onset of Crohn's disease: A risk factor for reduced lumbar bone mass in premenopausal women.**

Mauro M, Armstrong D.

Autoři shromáždili data o 57 dospělých premenopauzálních ženách s Crohnovou nemocí (CN) ve věku  $28 \pm 10$  let.

Hodnoceno bylo denzitometrické vyšetření skeletu – celotělový scan, bederní páteř a kyčle; věk, hmotnost, trvání choroby, věk v době diagnózy, léčba kortikoidy, aktivita choroby, laboratorní nálezy.

**Výsledky:** Věk v době diagnózy CN měl nezávislý vztah k obsahu minerálu v bederní páteři. Nemocné se začátkem CN před šestnáctým rokem věku ( $n = 20$ ) byly v době diagnózy staré  $11,6 \pm 2$  roky. Mají nízké hodnoty Z skóre v oblasti bederní páteře a kyčle. Oproti nemocným se začátkem CN po šestnáctém roce měly významně nižší obsah minerálu, denzity kostního minerálu a Z skóre v bederní páteři a obou kyčlích. Také byly u těchto vyšetřovaných nalezeny menší obratle než u nemocných s pozdějším začátkem CN.

**Závěry:** Začátek Crohnovy choroby v období růstu skeletu je významný rizikový faktor snížené kostní hmoty u dospělých premenopauzálních žen.

**J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(5):1640–1646.**

**Relationship of obesity with osteoporosis.**

**Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, Hamilton J, Recker RR, Deng HW.**

Epidemiologické studie ukazují, že obezita bývá spojena s vyšší kostní hmotou. Dosavadní práce ale neuvažují vliv mechanické zátěže tělesnou hmotností na kostní hmotu a mohou tak vést k mylným závěrům. Autoři se tedy rozhodli vztah mezi obezitou a osteoporózou přehodnotit se začleněním mechanického vlivu tělesné hmotnosti na vlastní kostní hmotu. Studie se zúčastnilo 1 988 nepřibuzných Číňanů a 4 489 jedinců kavkazské etnické skupiny. U všech bylo zjištěno množství celkového tělesného tuku, měkkých tkání, procento tukové hmoty (percentage fat mass, PFM), body mass index (BMI) a kostní hmoty. Napřed byla hodnocena Pearsonova korelace mezi odlišnými fenotypy. Fenotypické korelace poté byly rozděleny na genetické komponenty a vlivy prostředí, vše s kostní hmotou korigovanou nebo nekorigovanou vůči tělesné hmotnosti. To umožnilo porovnat výsledky s uvážením vlivu mechanické zátěže skeletu vlastní tělesnou hmotností a bez něj.

**Výsledky:** Pokud byly u obou etnických skupin nálezy korigovány podle vlivu mechanické zátěže tělesné hmotnosti na skelet, pak korelace fenotypu (včetně genetických faktorů a komponent zevního prostředí) mezi množstvím tuku (nebo PFM) a kostní hmotou byla negativní. Další multivariační analýzy u jedinců stratifikovaných podle hmotnosti potvrdily nepřímou úměru vztahu mezi kostní a tukovou hmotou, pokud je brán v úvahu vliv mechanické zátěže skeletu vlastní hmotností.

**Závěr:** Zvyšující se množství tukové tkáně nemusí mít na kostní hmotu příznivý vliv.

**Ann Pharmacother. 2007; 41(2):276–84.**

**Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw (February).**

**Krueger CD, West PM, Sargent M, Lodolce AE, Pickard AS.**

Autoři chtěli zhodnotit rizika osteonekrózy čelisti při léčbě bisfosfonáty. Posoudili všechny články z databáze Medline (1966–leden 2007) a International Pharmaceutical Abstracts (1970–leden 2007), v nichž se problematika objevila. Na texty, zabývající se osteonekrózou na jiném místě, výukové příklady s fiktivními pacienty a retrospektivní analýzy nebyl brán zřetel. Z bisfosfonátů se v poslední době nejvíce hovoří o osteonekróze čelisti v souvislosti s intravenózní

aplikací zoledronátu a pamidronátu. Osteonekrózou se nazývá odumření části kostní tkáně vedoucí k poklesu kostní minerální denzity. Ačkoli se převážná většina případů týká intravenózních bisfosfonátů, existují zprávy i o komplikacích při léčbě bisfosfonáty perorálními. Mezi rizikové faktory stavu patří extrakce zubu nebo trauma čelisti zasahující až do kosti. Je velmi obtížné stanovit přesnou incidenci osteonekrózy čelisti mezi všemi nemocnými, kteří užívají bisfosfonáty. Nicméně u onkologických pacientů je tato incidence 6–7 %.

**Závěry:** Ačkoli bylo před stomatologickým výkonem u onkologicky nemocných doporučováno vysazení intravenózních bisfosfonátů, při perorální terapii to v současné době všeobecně doporučit nelze, protože nejsou důkazy, že takové opatření riziko osteonekrózy čelisti sníží. Léčba této komplikace není jednoznačná, a proto by měla být základem péče prevence. Nemocní by při terapii bisfosfonáty měli dbát na dobrou ústní hygienu a včasnou preventivní péči u svého stomatologa. Pokud k osteonekróze čelisti přesto dojde, léčba nyní spočívá v chirurgickém odstranění nekrotické tkáně a lokální i systémové podávání antibiotik.

**J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103(3–5):620–5.**

**Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia.**

**Lips P.**

Ve státech Evropy, Středního Východu a Asie jsou populace saturovány vitamínem D s velkými rozdíly. Pro tento přehled byl stanoven deficit vitamínu D jako významný při hladině kalcidiolu v séru pod 25 nmol/l. V evropských zemích má deficit vitamínu D 2–30 % dospělých, u přestárých a jedinců v ústavní péči se tato situace podle některých studií pohybuje až okolo 80 %. Ve studiích Euronut a MORE byl zastížen i gradient podle zeměpisné šířky s vyššími hladinami sérového kalcidiolu ve Skandinávii a nižšími hodnotami v Itálii, Španělsku a některých státech východní Evropy. To potvrzuje vliv jiných faktorů než jen slunečního záření, tj. složení a fortifikace výživy a farmakologické suplementace. Střední příjem vitamínu D ve Skandinávii dosahuje 200–400 IU denně, což je i 2x více než v ostatních evropských zemích. Velmi nízké hodnoty byly zastíženy na Středním Východě – v Turecku, Libanonu, Jordánsku a Iránu, a to zejména u žen v souvislosti s jejich zahalováním z náboženských důvodů. V Indii má deficit vitamínu D přes 30 % populace, hlavně školní děti, těhotné ženy a obyvatelé velkých měst. Mnohem lepší situace je v Malajsii a Singapuru, ale poměrně nízké koncentrace kalcidiolu mají Japonci a Číňané. V Indii je křivice a osteomalácie zcela běžná, avšak přesná data nejsou k dispozici. Imigranti ze Středního Východu a Asie si riziko deficitu vitamínu D přinášejí do Evropy, týká se to zejména těhotných žen. Porovnávání saturace vitamínem D v jednotlivých státech je nepřesné pro odlišnosti v použitých laboratorních metodách. Také chybí referenční data v jednotlivých populacích.

**Závěr:** Deficit vitamínu D je běžný v jižní Evropě, na Středním Východě, v Indii, Číně a Japonsku. Méně častý bývá v severní Evropě a Jihovýchodní Asii. Mezi rizikové skupiny patří zejména malé děti, přestárlé osoby, těhotné ženy a imigranti do Evropy. Významnými faktory rizika deficitu se jeví barva pokožky, pohlaví, zvyky v oblékání, způsob výživy, fortifikace potravin, používání farmak s vitamínem D, body mass index a stupeň urbanizace.

*Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(3):273–85.

**Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study.**

Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM.

Rada studií dokládá, že neléčená celiakie má vztah k rozvoji osteoporózy, nebylo však stanoveno, jak se podílí na riziku zlomenin. Autoři se snažili pomocí Coxovy regresní metody určit riziko fraktury proximálního femoru či jakékoli zlomeniny u více než 13 000 jedinců s celiakií a 65 000 věkem a pohlavím odpovídajících zdravých osob v běžné populaci.

**Výsledky:** Během sledování došlo v souboru zúčastněných k 1 365 prvním frakturám proximálního femoru a k 4 847 jiným zlomeninám. Přítomnost celiakie měla vztah k pozdějším frakturám proximálního femoru (hazard ratio HR = 1,4; 95 % confidence interval CI = 1,8–2,4; u dětí HR = 2,6; 95 % CI = 1,1–6,2) i k jakýmkoli zlomeninám (HR = 1,4; 95 % CI = 1,3–1,5; u dětí HR = 1,1; 95 % CI = 1,0–1,2). Absolutní riziko fraktury proximálního femoru u dětí s celiakií bylo 4/100 000 pacientů a let. Incidence zlomeniny proximálního femoru u jedinců s celiakií dosahuje 2 % před stanovením diagnózy a toto riziko přetrvává ještě 20 let po diagnóze.

**Závěr:** Jedinci s celiakií včetně dětí mají oproti ostatní populaci zvýšené riziko fraktury proximálního femoru i jakékoli zlomeniny. Přítomnost choroby má vztah k dlouhodobému riziku fraktury proximálního femoru.

*Osteoporos Int* 2007;18(6):761–770.

**Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD.**

Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH.

Je známo, že předchozí fraktury obratlů zvyšují riziko dalších zlomenin, ale není známa závažnost tohoto vlivu v závislosti na hodnotě denzity kostního minerálu (BMD T skóre). Autoři se pokusili kvantifikovat dopad anamnestické zátěže předchozími frakturami obratlů na riziko zlomenin v příštích dvou letech při různých hodnotách BMD T skóre. Byla použita data od 2 651 ženy, které patřily do placebové skupiny při studii FIT (sledovány průměrně po 21 měsíců) nebo při studii MORE (sledovány po dva roky). Pomocí Genantova semikvantitativního hodnocení byla specifikována jejich předchozí situace podle: a) přítomnosti či nepřítomnosti zlomenin; b) počtu fraktur; c) maximální hodnoty semikvantitativního skóre (SQ) – normální 0, mírný stupeň komprese 1, střední 2, těžká kompresivní zlomenina 3; d) index deformity páteře (spinal deformity index, SDI) jako součet SQ skóre od Th4 po L4. Nové fraktury během dvou let sledování autoři diagnostikovali pomocí bočního rtg snímku páteře, údajů od sledovaných žen a hodnocení jejich radiologické dokumentace.

**Výsledky:** Významnou informací o riziku zlomeniny přináší BMD T skóre krčku femoru. Současné zhodnocení stavu páteře při různé hodnotě BMD T skóre poskytuje prognostické informace navíc. Riziko stoupalo s počtem a závažností předchozích fraktur a SDI. Napříč rozmezím BMD T skóre zvýšila předchozí zátěž páteře vyjádřená pomocí SDI riziko další zlomeniny obratlů až 12x, riziko nonvertebrální fraktury asi 2x a riziko jakékoli zlomeniny až 7x.

**Závěry:** Při jakémkoli daném BMD T skóre závisí riziko jakékoli další fraktury velmi významně na přítomnosti a zá-

važnosti předchozích zlomenin obratlů. Určení předchozí zátěže páteře poskytuje relevantní informace, doplňující aktuální denzitometrický nález a pomáhá k přesnější předpovědi rizika fraktury.

*J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3–5):368–371.

**Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)(2)D(3) stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells.**

Rapuri PB, Gallagher JC, Nawaz Z.

Způsob životního stylu a dietní návyky patří mezi faktory, jež mohou přispět k rozvoji osteoporózy. V klinické studii bylo prokázáno, že u žen s příjmem kofeinu nad 300 mg denně dochází k vyšší ztrátě kostní hmoty a že tento nepříznivý vliv kofeinu je pozorován zejména u žen s „tt“ variantou receptoru pro vitamín D (VDR). Není však jasné, jakým mechanismem kofein kostní metabolismus ovlivňuje. Významnou roli v regulaci metabolismu kostní tkáně hraje kalcitriol. Receptor pro něj, VDR, byl doložen na osteoblastech a patří do superrodiny jaderných receptorů. Autoři testovali vliv kofeinu na expresi VDR a na kalcitriolem zprostředkované děje v kosti. Kalcitriolem indukovaná exprese VDR u lidských osteoblastů byla ovlivňována různou dávkou kofeinu (0,2; 0,5; 1,0 a 10 mmol). Současně autoři sledovali různých dávek kofeinu na aktivitu alkalické fosfatázy (ALP) jako parametru osteoblastické aktivity.

**Výsledky:** Kofein v závislosti na dávce tlumil expresi VDR a v koncentraci 1,0 a 10 mmol byla exprese VDR snížena na 50 a 70 %. Podobně byla snížena i aktivita ALP, prokazující nepříznivý vliv kofeinu na funkci osteoblastů. Bazální aktivitu ALP zvyšující se dávky kofeinu neovlivňují.

**Závěr:** Kofein ovlivňuje kalcitriolem stimulovanou expresi VDR a děje v lidských osteoblastech.

*Joint Bone Spine* 2007;74(1):24–31.

**How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis?**

Briot K, Tremolieres F, Thomas T, Roux C; pour le comité scientifique du GRIQ.

Důkaz o významném snížení rizika zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou existuje u několika farmak.

Nicméně dosud nebyla stanovena optimální doba léčby. Nárůst denzity kostního minerálu byl zaznamenán během deseti let terapie alendronátem a sedmi let terapie risedronátem. Avšak ověřený pokles rizika fraktur existuje pouze u čtyřleté léčby alendronátem a po pětiletém podávání risedronátu. Přetrvávání příznivého vlivu na skelet je po vysazení farmaka různé a zatím nelze do léčebných postupů zařadit nic konkrétního. Při terapii raloxifenem přetrvával účinek na denzitu kostního minerálu, pozorovaný po třetím a čtvrtém roce, i při terapii osmileté a pokles rizika zlomeniny byl po třech nebo čtyřech letech léčby stejný. Dlouhodobý bezpečnostní profil přípravku byl také podobný, s významným poklesem incidence invazivního estrogen-receptor pozitivního karcinomu mammy a trvalým vzestupem rizika hluboké žilní trombózy. Vysazení raloxifenu je však následováno rychlým poklesem denzity kostního minerálu.

**Závěr:** Zdá se tedy, že pro antiresorptivní terapii jsou optimální čtyři roky podávání preparátu. Optimální doba léčby není stanovena a musí se modifikovat případ od případu podle zhodnocení rizika zlomeniny.



## KALENDÁŘ AKCÍ

### 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society

March 2–5, 2008,  
San Francisco, CA, United States  
**Kontakt:** Orthopaedic Research Society  
6300 N. River Rd., Ste 727, Rosemont, IL 60018-4226  
847-698-1625  
847-823-4921  
e-mail: ors@ors.org  
<http://www.ors.org/web/meetings/54thAnnualMeeting/AnnualMeeting.asp>

### European Congress on Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

April 2008, Istanbul, Turkey  
Mrs. Elif Balci Fisunoglu  
Director of Sales & Marketing – ICVB  
**Address:**  
Halaskargazi Cad. No. 297/5 Şişli  
34371 Istanbul, Turkey  
Phone: (+90-212) 343-0000  
Fax: (+90-212) 343-0101  
e-mail: elifbalci@icvb.org

### Celostátní konference Sekundární osteoporóza

18.–19. 4. 2008  
Parkhotel PLZEŇ  
**Kontakt:** imarkova@hillaryconsulting.com

### IBMS Davos Workshops: Bone Biology & Therapeutics

May 19–23, 2008,  
Davos, Switzerland  
**Kontakt:** Maurice Maloney  
International Bone and Mineral Society (IBMS),  
2025 M Street NW, Suite 800, Washington,  
DC 20036, USA  
+1 202 367 1121  
+1 202 367 2121  
e-mail: info@IBMSonline.org  
<http://www.ibmsonline.org/Conferences/davos08.cfm>

### 12<sup>th</sup> World Congress on the Menopause

May 19–23, 2008,  
Madrid, Spain  
**Kontakt:** Meet and Forum – Congress Secretariat  
Laurel, 10 Bajo A – 28005 Madrid, Spain  
+34 91 517 87 88  
+34 91 517 87 89  
e-mail: secretaria.tecnica@meetandforum.com  
<http://www.imsmadrid2008.com/>

### 35<sup>th</sup> European Symposium on Calcified Tissues

May 24–28, 2008,  
Barcelona, Spain  
**Kontakt:** Amanda Sherwood  
PO Box 337, Patchway, Bristol BS32 4ZR, UK  
+44(0)1454 610255  
+44(0)1454 610255  
e-mail: admin@ectsoc.org  
<http://www.ectsoc.org>

### 2<sup>nd</sup> International Conference on Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems

June 8–13, 2008,  
Rhodes, Greece  
**Kontakt:** Dimitrios Lambris  
e-mail: dimitrios@aegeanconferences.org

### 11. Mezinárodní kongres slovenských a českých osteologů

9.–11. 10. 2008  
Piešťany, Slovenská republika  
<http://www.osteoporoza.sk/lekari/somok/>

### IOF World Congress on Osteoporosis

December 3–8, 2008  
Bangkok, Thailand  
**Kontakt:** IOF Congress Secretariat  
73, cours Albert Thomas  
+33 4 72 91 41 77, +33 4 72 36 90 52  
e-mail: info@osteofound.org  
<http://www.iofbonehealth.org>

#### Organizátoři blížícího se kongresu ECCEO

(European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), který se bude konat 9.–12. dubna 2008 v Istanbulu, informovali národní organizace, registrované v CNS-IOF, že poskytnou pro členy každé z nich celkem 20 volných registrací na tento kongres.

Bližší informace o kongresu naleznete na stránce <http://www.ecceo8.org>.

Kdo z řádných členů SMOS bude mít zájem tuto nabídku využít, nechť se prosím přihlásí písemně vědeckému sekretáři SMOS, nejpozději do pátku 15. 2. 2008.

**Kontakt:** MUDr. Jan Rosa, DC MEDISCAN, Šustova 1930, 149 00 Praha 4, e-mail: rosaj@mediscan.cz