

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA

Šéfredaktor:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Užší rada:

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

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Džúrik, DrSc., Slovensko
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 Doc. MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

Adresa šéfredaktora:

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

RYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz
 Redakce: Marie Janovicová, PhDr. Jiří Lukas
 Inzerce: Marie Janovicová
 Sazba: SILVA, s. r. o.
 Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfc@bohem-net.cz
 Tisk: Grafotechna,
 Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury pod č. MK ČR
 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta
 s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96 ze
 dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory
 autorů jednotlivých článků nebo inzerčí. Současně
 si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy člán-
 ků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivová-
 ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-
 zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-
 norovány.

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



OBSAH

ČLÁNKY

- | | |
|---|-----------|
| Slepčí vaječná skořápka | 31 |
| <i>K. Míková</i> | |
| Tyreoidální hormóny a košť | 33 |
| <i>L. Baqi, J. Payer, Z. Killinger</i> | |
| Monitorování změn kostní denzity pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti | 44 |
| <i>I. Žofková, M. Hill</i> | |
| Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin | 47 |
| <i>S. Sulková, F. Švára, M. Fořtová, M. Válek</i> | |
| Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu | 52 |
| <i>Š. Kutílek, E. Márová, J. Barcalová, M. Bayer</i> | |
| Strukturální a funkční obraz cévní sítě osteochondrálního spojení na femorální hlavici dospělých králiků | 56 |
| <i>E. Klika, S. Havelka</i> | |

JUBILEUM

- | | |
|--|-----------|
| Významné životní jubileum MUDr. Jiřího Kapitoly, CSc. | 62 |
| <i>P. Broulík</i> | |

INFORMACE Z IOF

- | | |
|---|-----------|
| Ze světové literatury | 63 |
| Mezinárodní sonda mezi ortopedy: Co vědí o osteoporóze? | 66 |
| IOF – Světový kongres o osteoporóze – Rio, 14.–18. května 2004 | 65 |
| Členové IOF | 68 |
| Pro členy CNS | 69 |

KALENÁŘ KONGRESŮ

70



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

Advisory Board:

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

Editors:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Slovensko
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 Doc. MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Stěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

Adresse of Editor in Chief:

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

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz
 Marie Janovicová, PhDr. Jiří Lukas
 Advertising: Marie Janovicová

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: Grafotechna Ltd.

Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

PAPERS

Egg shell	31
<i>K. Míková</i>	
Thyroid hormones and bone	33
<i>L. Baqi, J. Payer, Z. Killinger</i>	
Monitoring changes in bone density using a mathematical model of bone resorption and remodelling	44
<i>I. Žofková, M. Hill</i>	
Current approach to hyperphosphataemia in patients with end stage renal disease	47
<i>S. Sulková, F. Švára, M. Fořtová, M. Válek</i>	
Total serum alkaline phosphatase activity and its relationship to age and growth in children	52
<i>Š. Kutílek, E. Márová, J. Barcalová, M. Bayer</i>	
The structural and functional pattern of vascular bed of the osteochondral junction in femoral heads of mature rabbits	56
<i>E. Klika, S. Havelka</i>	
JUBILEE	62
INFORMATIONS FROM IOF	
Abstracts from abroad	63
Orthopaedic surgeons address neglect of osteoporosis	66
IOF – World congress on osteoporosis – Rio, May 14–18, 2004	65
IOF Membership	68
To CNS Members	69
CONGRESS ANNOUNCEMENTS	70

Slepičí vaječná skořápka

K. MÍKOVÁ

VŠCHT, Praha

Tvorba a struktura skořápky

Skořápka tvoří 10–12 % hmotnosti slepičího vejce. Tloušťka skořápky je ovlivněna výživou nosnice, zejména příjmem vápníku, fosforu, manganu a vitamínu D. Schopnost slepic využívat tyto elementy při tvorbě skořápky je silně variabilní. Přebytek vápníku v krmivu vede k poklesu jeho využitelnosti, kterou ovlivňuje i zdroj vápníku. Lépe je ukládat vápník z přírodních zdrojů, např. lastur ústřic než anorganický uhličitán vápenatý. Pro správnou tvorbu skořápky je nutný i optimální poměr přijímaného vápníku a fosforu. Fosfor musí být zastoupen v krmné směsi v množství 0,75–0,85 % a krmná směs musí obsahovat dostatek vitamínu D.

Tloušťka a pevnost skořápky je důležitým jakostním znakem vajec. Negativní vliv na tvorbu skořápky má i medikace nosnic sulfonamidy, nebo některými kokcidostatiky. Tloušťka skořápky se mění se stářím nosnice v průběhu snáškového cyklu a v závislosti na intenzitě snášky.

Skořápka se tvoří ve vejcovodu. Tvorba začíná v krčku vejcovodu, kde navazuje na tvorbu podskořápkových blan a pokračuje v děložce. Celý proces trvá asi 20 hodin. Složením se skořápka liší od ostatních částí vejce. Obsahuje pouze 1,6 % vody, ze zbývajících 98,4 % sušiny připadá 95,1 % na minerální látky a 3,3 % na organické složky, zejména proteiny. Lipidy a sacharidy jsou přítomny pouze ve stopách. Proporcionální zastoupení složek skořápky se u jednotlivých ptačích druhů liší.

Struktura skořápky není homogenní. Je tvořena organickou hmotou zvanou matrix, která sestává z vláken kolagenní povahy a granulí. Vláčna vytváří jemnou síť (kosturu) prostupující celou skořápkou. Tato kostura je vyplněna anorganickou hmotou, v níž převládá uhličitán vápenatý (cca 98 %) a zbytek připadá na uhličitán hořečnatý a fosforečnan vápenatý. Hořečnaté soli a fosfáty se nacházejí především ve vnitřních částech skořápky, čistý uhličitán vápenatý pak ve vnějších částech. Vnější vrstva skořápky je tvrdší a kompaktnější, krystaly uhličitánu vápenatého jsou orientované kolmo k povrchu skořápky.

Skořápka se skládá ze dvou základních vrstev. Při tvorbě skořápky se nejprve vytvářejí na vnější podskořápkové bláně mamilární jádra bílkovinné povahy, která fungují jako krystalizační centra. Na ně navazuje mamilární vrstva. Její tloušťka je

přibližně 70 μ , z ní asi 20 μ prorůstá do vnější podskořápkové blány. Mamilární vrstva se skládá z mamil, které k sobě těsně přiléhají a tvoří pevný, i když křehký základ pro vnější vrstvy skořápky. Mamilární vrstva je tvořena organickou hmotou, složenou hlavně ze sírných proteinů a mukopolysacharidů, která je obklopena nepravidelnými anorganickými nekystalickými kónickými útvary (mamilami) rostoucími všemi směry. Mezi nimi procházejí kanálky. Mamilární jádra jsou umístěna uprostřed spodních částí mamil a seskupují se do různých útvarů. Pravidelné útvary zaručují lepší strukturu a tím i pevnost skořápky. Tvar a velikost mamil jsou charakteristické pro každý ptačí druh.

Na mamilární vrstvu navazuje vrstva spongiózní, tvořená především krystalickým uhličitánem vápenatým. Krystaly mají podobu sloupovitých útvarů zvaných palisády. Jejich průměr je 50–100 μ a u dobře vyvinuté skořápky tvoří pravidelné shluky mezi kterými procházejí kanálky ústící na povrchu skořápky jako póry. Palisády jsou orientovány kolmo k povrchu vejce. Vláčna

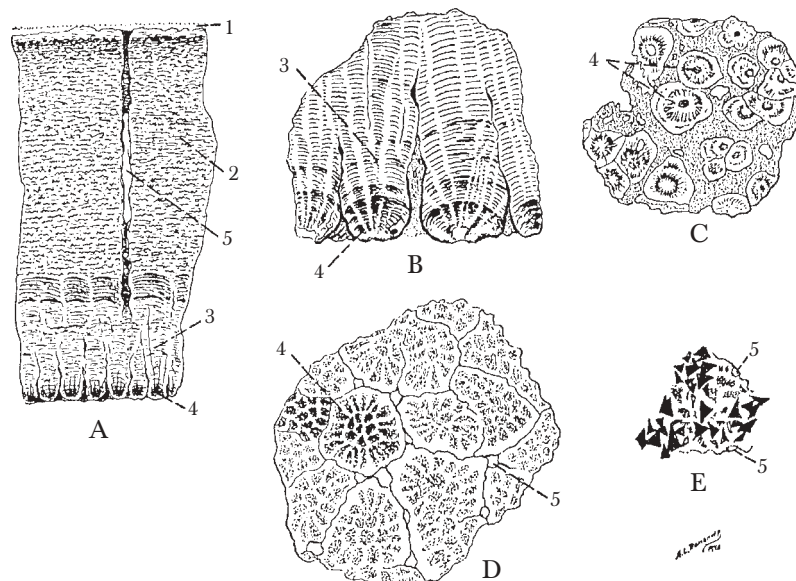
matrix procházejí krystalickými útvary (palisádami), ale nejsou rozmístěna rovnoměrně. Proteiny matrix ve spongiózní vrstvě tvoří tři rozdílné zóny, které se liší složením. Nejširší zóna přiléhá k mamilární vrstvě, úzká zóna je na povrchu skořápky a ve středu skořápky je zóna střední tloušťky.

Povrch palisád tvoří horní krystalická vrstva tloušťky 3–8 μ . Tato vrstva se skládá z menších útvarů než palisádová vrstva a její krystalická struktura je hustší. Tloušťka celé spongiózní vrstvy je 200–300 μ .

Poslední vrstvou skořápky je *kutikula*. Kutikula je tvořena převážně proteiny doprovázenými malým množstvím sacharidů a lipidů. Sestává ze dvou i více vrstev tloušťky 0,5–12,8 μ . Její celková tloušťka je značně variabilní a liší se u různých ptačích druhů. Složky kutikuly tvoří zrnkovité útvary průměru asi 1 μ , které se ukládají nejprve kolem vláken matrix a v místech, kde ústí póry. Současně s tvorbou kutikuly se vylučují i barevné pigmenty, které charakterizují skořápku z hlediska barvy. Pigmenty se ukládají ve vnitřní krystalické vrstvě kutikuly. Patří mezi ně deriváty pyro-

Obr. 1
Struktura vaječné skořápky.

A – průřez (zvětšeno 15krát), B – výsek mamilární vrstvy, C, D – tangenciální průřez mamilami, E – tangenciální průřez jednotlivou mamilou.
1 – povrch skořápky, 2 – spongiózní vrstva, 3 – mamilární vrstva, 4 – mamilární jádra, 5 – kanálky (póry)



lu – protoporfyrin, ovoporfyrin, biliverdin, bilirubin a jejich zinečnaté cheláty.

Kutikula pokrývá celý povrch vejce a zakrývá póry, čímž částečně brání odpařování vody z vejce a chrání před průnikem mikroorganismů a nečistot z vnějšího prostředí do vejce. Po snesení vejce je vlhká, postupně zasychá a stává se křehkou a propustnou.

Póry jsou vyústěním kanálků na povrchu skořápky. Kanálky a póry umožňují látkovou výměnu mezi vaječným obsahem a prostředím. Množství pórů se pohybuje mezi 7 000 až 17 000, jejich průměr je 15–65 μ . Na skořápce jsou rozloženy nerovnoměrně, nejméně pórů je ve středu ostrého konce vejce, nejvíce pórů je na tupém konci vejce, kde se nachází vzduchová bublina. Průřez skořápkou je uveden na *obrázku 1*.

Chemické složení skořápky

Základem organické matrix jsou proteiny. Mezi tři nejvýznamnější patří ovoalbumin, ovokleidin (OC17) a osteopontin. Ovoalbumin je totožný s ovoalbuminem bílku a nachází se v mamilární vrstvě a krystalizačních jádrech. Hraje specifickou roli při iniciaci mineralizace. Ovokleidin je rozpustný protein, který se nachází v mamilární vrstvě a palisádách. Osteopontin je fosforylovaný glykoprotein, jehož obsah je nejvyšší v době kalcifikace. Mimo těchto proteinů byly ve skořápce, kutikule i podskořápkových blanách identifikovány i lysozym, ovotransferin, kolagen (typ I, V a X) a různé proteoglykany. Elektroforézou byly zjištěny ještě další dosud neidentifikované proteiny s nižší molekulovou hmotností (15, 17, 20, 25, 32, 36 a 66 kDa) a vyšší molekulovou hmotností (116, 150 a 180 kDa), u nichž se předpokládá účast na kalcifikaci skořápky.

Z ostatních organických složek se ve skořápce a především v kutikule nachází 0,045 % lipidů, v podskořápkových blanách 1,35 % lipidů. Jedná se hlavně o neutrální lipidy, tj. mono-, di- a triacylglyceroly, cholesterol a jeho estery a volné mastné kyseliny. Méně

významně je zastoupena polární frakce, tj. fosfolipidy a cerebrosidey. Ve skořápce převládají nasycené mastné kyseliny (palmitová a stearová) a z nenasyčených kyselina olejová. V podskořápkových blanách je zastoupena hlavně kyselina linolová.

Ze sacharidů připadá největší podíl na polysacharidy s vysokým obsahem síry (sulfátů). V podskořápkových blanách se na struktuře podílí především vlákna keratan sulfátu a dermatan sulfátu, která se nacházejí i v mamilární vrstvě, kde vážou vápník. V menší míře jsou zastoupeny i chondroitin-4-sulfát, chondroitin-6-sulfát a kyselina hyaluronová. V kutikule je hojně zastoupen mucin. Některé nízkomolekulární sacharidy (např. D-galaktóza, D-manóza, D-glukózamin) se nacházejí vázané v glykoproteinech.

Hlavní složkou skořápky jsou minerální látky. Skořápka obsahuje cca 2,25 mg minerálních látek, z nichž připadá na vápenaté soli 98 %. Zbytek tvoří fosfor, hořčík, stopy železa, síry a manganu. Minerální látky skořápky jsou biologicky dobře využitelné, proto se skořápky používají do krmných směsí pro prasata a drůbež. Podmínkou však je jejich sterilace vysokými teplotami před použitím, neboť skořápky bývají kontaminovány řadou mikroorganismů včetně patogenních, zejména pak rodem *Salmonella*, který se při nedostatečné inaktivaci může konzumací skořápek přenášet.

Literatura u autorky

Dodatek redakce:

Stančíková M. et al. Biomin H v prevencii a léčbě osteoporózy. *Rheumatologia* 2003;17:55–67.

Adresa:

Doc. Ing. Kamila Míková, CSc.
Ústav chemie a analýzy potravin
VŠCHT
Technická 3
166 28 Praha 6

Tyreoidálne hormóny a kosť

L. BAQI, J. PAYER, Z. KILLINGER

I. interná klinika LF UK a FN, Bratislava

SÚHRN

Baqi L., Payer J., Killinger Z.: **Tyreoidálne hormóny a kosť.**

Tyreoidálne hormóny majú nezastupiteľnú úlohu vo vývoji kosti počas fetálneho obdobia, v kostnej modulácii v detstve a pri remodelačných cykloch v dospelosti. Normálna koncentrácia hormónov štítnej žľazy je nevyhnutná pre normálny kostný vývoj. Hormóny štítnej žľazy sú nevyhnutné pre tvorbu a maturáciu kostných buniek, ich deficit v intrauterinnom období je spojený s neonatálnou retardáciou a spomalenou kostnou maturáciou. Hormóny štítnej žľazy zvyšujú kostnú remodeláciu, v nadbytku ovplyvňujú hormonálnu reguláciu metabolizmu vápnika a prispievajú k úbytku kostnej hmoty. Hypertyreóza urýchľuje kostný obrat a skracuje normálny cyklus remodelácie kosti. Tyreoidálne hormóny majú väčší vplyv na kortikálnu kosť než na trabekulárnu kosť. Cieľom nášho príspevku je podať prehľad vývoja tejto problematiky a na základe výsledkov literárnych údajov porovnať charakter morfológických a morfokinetických kostných zmien, porúch kalcio-fosfátového metabolizmu a hodnotenie rizika zlomenín pri rôznych ochoreniach štítnej žľazy.

Kľúčové slova: tyreoidálne hormóny – tyroxín – hypertyreóza – denzita kostného minerálu – osteoporóza.

SUMMARY

Baqi L., Payer J., Killinger Z.: **Thyroid hormones and bone.**

Thyroid hormones have a crucial role in development of bones during fetal period, bone modulation in childhood and in remodelling cycles in adult hood. Sufficient exposure to thyroid hormones is necessary for normal skeletal development. Thyroid hormone is necessary for the recruitment and maturation of bone cells. Deficiency of thyroid hormones production in utero and in the neonate retards growth and delays skeletal maturation. The presence of thyroid hormone increases bone remodelling. Excess thyroid hormone alters the hormonal regulation of calcium metabolism and can contribute to bone loss. Hyperthyroidism accelerates bone turnover and shortens the normal bone remodelling cycle. Thyroid hormone seems to be more affecting to cortical bone than to trabecular bone. The aim of our article is to give an idea about the developments of this issue and on the basis of results of available literature data to compare the characters of morphological and morphokinetic bone changes, disorders of Ca-P metabolism, and to evaluate the risk of fractures in different thyroid gland disorders.

Keywords: thyroid hormones – thyroxine – hyperthyroidism – bone mineral density – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2003;8(2):33–43

Adresa: MUDr. Lahim Baqi, I. interná klinika FN a LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, tel.: +421-90395430, +421-2-57290414, +421-2-52964098, fax: +421-2-57290673, e-mail: lahimbaqi@hotmail.com

Došlo do redakcie: 6. 2. 2003

Úvod

Ochorenia štítnej žľazy patria medzi najčastejšie endokrinné choroby a tvoria približne 2/3 endokrinných ochorení. Štatistické údaje zo Spojených štátov ukazujú, že viac než 10 % žien vo veku nad 65 rokov je liečených tyreoidálnymi hormónmi [1]. Osteoporóza postihuje takmer 50 % žien vo veku nad 50 rokov a predpokladá sa, že tento trend bude pokračovať s rastúcim vekom populácie [2]. Veľkú časť pacientov so sekundárnou osteoporózou tvoria práve pacienti s ochoreniami endokrinného systému. Prevalencia týchto dvoch problémov nás núti snažiť sa porozumieť účinkom tyreoidálnych hormónov na kostné tkanivo.

Na tému vzťahu hormónov štítnej žľazy a kostného tkaniva upozorňoval už von Recklinghausen v 90-tych rokoch minulého storočia, keď zaznamenal výskyt viacnásobných fraktúr u pacienta s hypertyreózou [3]. Ale až rozvoj neinvazívnych diagnostických techník merania denzity kostného minerálu (BMD) a dostupnosť supersenzitívnych imunoradiometrických metód (IRMA) na stanovenie tyreotropného hormónu (TSH) však viedlo k lepšiemu pochopeniu dôsledkov nadmernej a nekontrolovanej liečby tyreoidálnymi hormónmi na pokles BMD. Napriek tomu následky tejto liečby na kosť sa veľmi nebrali do úvahy až do konca 80-tych rokov, kedy bola zaznamenaná redukcia BMD predlaktia u premenopauzálnych žien, ktoré užívali supresívne dávky L-tyroxínu [4].

Za posledných 10 rokov došlo k celej rade nových poznatkov o vzťahu tyreoidálnych hormónov a kosti a objavilo sa viacero prác, ktoré sa pokúšali vysvetliť účinok tyreoidálnych hormónov na kostné tkanivo.

Tyreoidálne hormóny pri vývoji a maturácii kosti

Vývoj a maturácia kosti je komplexný jav, ktorý je výsledkom interakcie nutričných, genetických a hormonálnych faktorov. Zaznamenané zníženie rastu a vývoja kostí u zvierat s nedostatkom hormónov štítnej žľazy môže byť spôsobený rôznymi faktormi, najmä ide o zníženu produkciu rastového hormónu (GH), inzulínu podobného rastového faktora-1 (IGF-I) a zlú výživu.

Hormóny štítnej žľazy a GH ukazujú vzájomný potenciujúci efekt na vývoj a rast kostí u zvierat po hypofyzektómii [5]. U týchto zvierat samotné podávanie hormónov štítnej žľazy preukázalo len minimálny stimulačný efekt na rast a vývoj kosti [6]. Výraznejší stimulačný efekt bol zaznamenaný pri súčasnom podaní oboch hormónov [7]. Hormóny štítnej žľazy a GH majú navzájom potenciujúci stimulačný efekt na vývoj a rast kosti u zvierat [6], ako aj u ľudí [7].

Efekt hormónov štítnej žľazy na kostné bunky môže byť sčasti sprostredkovaný stimuláciou produkcie IGF-I. IGF-I zvyšuje počet osteoblastov, stimuluje diferenciáciu osteoblastov a zvyšuje remo-

deláciu kostí. Koncentrácia IGF-I v sére bola pri hypotyreóze znížená [8].

Hormóny štítnej žľazy priamym pôsobením na osteoblasty zvyšujú tvorbu mRNA pre IGF-I, IGF-I a väzbového proteínu 2 pre IGF (IGFBP-2) [9]. Normalizácia pôvodného, hypotyreózu zníženého počtu receptorov pre IGF-I v hypofýze u zvierat po substitučne terapii hormónov štítnej žľazy poukazuje na fakt, že hormóny štítnej žľazy sa podieľajú aj na regulácii počtu receptorov pre IGF-I. U pacientov s hypotyreózu liečených L-tyroxínom, je pozitívna korelácia medzi hodnotami voľného trijódtyronínu (fT3) a koncentráciou IGF-I [8].

Na kostných zmenách sa podieľa aj nedostatok pohlavných hormónov, ktorý je typický pre hypertyreózu [10].

Tyreoidálne hormóny a metabolizmus minerálov

Metabolizmus minerálov je kontrolovaný interakciou parathormónu (PTH) a vitamínu 1,25 (OH)₂D. Tieto hormóny účinkujú systémovo, spolu s rastovými faktormi a lokálne pôsobiaciimi cytokínmi regulujú aktivitu kostných buniek, kostnú remodeláciu a metabolizmus vápnika. Hormóny štítnej žľazy ovplyvňujú metabolizmus minerálov, priamym i nepriamym pôsobením na kostné bunky zvyšujú kostnú resorpciu s následnými sekundárnymi zmenami v metabolizme PTH, 1,25(OH)₂D a vápnika. Zmeny v metabolizme minerálov, indukované nadbytkom hormónov štítnej žľazy sú potenciálne rizikové faktory pre pokles kostnej hmoty s následným zvýšením rizika fraktúr.

Abnormality v sérovej koncentrácii vápnika boli zaznamenané u pacientov s hypertyreózu [11]. Viac než 50 % pacientov s hypertyreózu má zvýšené hladiny ionizovaného vápnika, mierny stupeň hyperkalciémie je vo väčšine prípadov bez symptómov. Bioaktivita a koncentrácia PTH v sére [12], sérová hladina 1,25(OH)₂D [13] a intestinálna absorpcia vápnika [14] bývajú znížené u pacientov s tyreotoxikózou, čo svedčí pre kostnú resorpciu indukovanú hormónmi štítnej žľazy a vysvetľuje výskyt hyperkalciémie.

Hyperkalciúria je spoločný jav u pacientov s hypertyreózu, vyskytuje sa dokonca aj bez prítomnosti hyperkalciémie a normalizuje sa po terapii [11]. Zvýšenie exkrécie vápnika močom sa zdá byť sekundárne v dôsledku supresie sekrecie PTH s následným znížením tubulárnej reabsorpcie vápnika obličkami.

Pri tyreotoxikóze býva aj zvýšené vylučovanie vápnika stolicou. Zmeny v intestinálnej sekrecii, v črevnej cirkulácii žlče a zrýchlenie črevnej pasáže spolu so steatoreou vedú k zvýšenej strate vápnika stolicou. Konečným efektom zníženej intestinálnej absorpcie vápnika a zvýšenej fekálnej a močovej exkrécie vápnika u pacientov s tyreotoxikózou je negatívna bilancia vápnika.

Abnormality sérovej hladiny vápnika nie sú bežné pri hypotyreóze. Pacienti s hypotyreózu majú zníženú odpoveď na hypokalciémiu, pravdepodobne v dôsledku zníženej renálnej a kostnej citlivosti na PTH, keďže samotná sekrecia PTH je pri hypotyreóze zvýšená [15]. Zvýšená hladina cirkulujúceho PTH spôsobuje zvýšenie hladiny 1,25(OH)₂D [16], s následným zvýšením intestinálnej absorpcie vápnika [17]. Pri hypotyreóze je vylučovanie vápnika močom a stolicou znížené. Zdá sa, že znížené uvoľňovanie vápnika z kostí zvyšuje bazálnu koncentráciu PTH [15].

Tyreoidálne hormóny a kostný metabolizmus

Endogénne alebo iatrogénne podmienený nadbytok hormónov štítnej žľazy spôsobuje úbytok kostnej hmoty u ľudí i experimentálnych zvierat [18]. Hormóny štítnej žľazy zvyšujú remodeláciu kostí [19]. Pri zvýšenej hladine hormónov štítnej žľazy je aktivita osteoblastov a osteoklastov zvýšená, predovšetkým je zvýšená aktivita osteoklastov s následným úbytkom kostnej hmoty. Hormóny štítnej žľazy stimulujú kostnú resorpciu in vivo [20], v orgánových

kultúrach [21] a v izolovaných bunkových systémoch s obsahom osteoblastov a osteoklastov [22].

Hormóny štítnej žľazy stimulujú osteoklastickú kostnú resorpciu prostredníctvom osteoblastov, ktoré obsahujú špecifické receptory pre hormóny štítnej žľazy, prítomnosť ktorých je potrebná na zvýšenie kostnej resorpcie [22]. Špecifické reakcie kostných buniek na trijódtyronín (T3) sú ovplyvnené rôznymi typmi génov receptora a osteoblastickými fenotypovými expresiami. T3 stimuluje proliferáciu osteoblastov. Jeho účinok na osteoklasty, ako aj iné stimulačné činitele je pravdepodobne nepriamy, prostredníctvom osteoblastov a cytokínov [23,24]. Priame pôsobenie T3 na osteoklasty je však stále zvažované, v osteoklastoch sa doteraz nenašiel cieľový gén, ktorý by bol exprimovaný pôsobením T3.

Predpokladá sa, že T3 účinkuje v kostnom tkanive aj nepriamo cez GH a IGF-I, stimuluje syntézu GH v hypofýze, a to tak, že komplex T3-tyreoidálny receptor sa viaže priamo na gén pre GH a reguluje jeho expresiu. Podobne bol preukázaný aj vzostup syntézy IGF-I pôsobením T3. Pre priame pôsobenie T3 na kostné bunky však svedčí dôkaz expresie TR receptorov v osteoblastoch a chondrocytoch. Hormóny štítnej žľazy pôsobia na kost pravdepodobne oboma mechanizmami, priamym a nepriamym. V primárnych osteoblastických bunkách T3 indukuje expresiu mRNA pre ligand aktivátora receptora nukleárneho faktora kappa B (RANKL), ktorý je kľúčovou molekulou v osteoklastickej formácii. T3, ako aj tyroxín (T4) týmto posilňujú osteoklastickú formáciu indukovanou 1,25(OH)₂D₃ [25]. Napriek tomu nie je celkom jasné, či T3 pôsobí v priebehu vývoja kosti len na jednu populačnú radu chondrocytov, z ktorých sa diferencujú ďalšie bunky, alebo či pôsobí súčasne a nezávisle na už diferencované osteoklasty a osteoblasty.

Hormóny štítnej žľazy regulujú a zvyšujú rýchlosť génovej transkripcie osteoklastických a osteoblastických markerov, predovšetkým v apendikulárnej kosti [24,26,27], o tom svedčí zvýšenie transkripcie mRNA pre tartarát rezistentnú kyslú fosfatázu (osteoklastický marker), mRNA alkalické fosfatázy (osteoblastický marker) a histonu H4 mRNA (marker bunkovej proliferácie) v oblasti femuru u zvierat liečených hormónmi štítnej žľazy, čo koreluje so zníženou BMD v tejto oblasti.

Hormóny štítnej žľazy priamo stimulujú osteoblastickú produkciu alkalické fosfatázy (ALP-b), osteokalcínu (BGP), a IGF-I [9,24,27]. Tyreotoxikóza je spojená s ich zvýšením. Napriek zvýšenej osteoblastickej aktivite nemôže zvýšená osteoformácia kompenzovať nárast osteoresorpcie indukovanej hormónmi štítnej žľazy. Zvýšená kostná resorpcia je sprevádzaná zvýšenou exkréciou vápnika, hydroxyprolínu, pyridinolínu a deoxypyridinolínu močom [19,28–30]. Hladiny týchto markerov kostného obratu korelujú s hladinami hormónov štítnej žľazy v krvi [31,32].

Na druhej strane, sérová aktivita ALP a BGP sú znížené u pacientov s hypotyreózu a exkrécia hydroxyprolínu močom je u týchto pacientov znížená napriek zvýšenej koncentrácii PTH [33].

Pri tyreotoxikóze sa nemineralizovaná povrchová oblasť kostného matrixu (osteoid) zväčší. Zvýšenie kostného obratu je charakterizované zvýšením počtu osteoklastov, prevalenciou resorpčných lokalít, resorpčných a formačných povrchov. Na rozdiel od normálneho remodelačného cyklu kostí, ktorý trvá približne 200 dní, u pacientov s hypertyreózu je tento cyklus skrátený najmä v dôsledku skrátenia fázy kostnej formácie, čo vedie k prevahe osteoresorpčných zmien a k zníženiu efektivity v nahrádzaní resorbovanej kosti [19] s následným stenčením mineralizovaného osteoidu. Hoci je účinok hormónov štítnej žľazy prítomný u trabekulárnej aj kortikálnej kosti, výraznejší je v kosti kortikálnej.

Existuje aj niekoľko prác [34–36], ktoré skúmajú vzťah polymorfizmu receptora vitamínu D (VDR) ku kostnej hmote u pacientov s hypertyreózu a poukazujú na istú súvislosť medzi určitými genotypmi VDR (Bsm I, Fok I) a vysokým rizikom úbytku BMD u pacientov s hypertyreózu.

Zmeny kostnej hmoty a riziko fraktúr pri ochoreniach štítnej žľazy:

Osteoporóza a hypertyreóza

Hlavnými príčinami hypertyreózy sú Graves-Basedowova choroba, toxická viacuzľová struma a toxická jednouzľová struma (toxický adenóm). Celková prevalencia hypertyreózy u žien je 2,7 %, a zvyšuje sa vekom [37]. Kongenitálna hypertyreóza je veľmi vzácné ochorenie, spôsobené transplacentárnym prenosom stimulujúcich protilátok proti TSH receptoru (TRAK) od matky s tyreotoxikózou Graves-Basedowoveho typu. U týchto detí sa stretávame so zníženou pôrodnou hmotnosťou, mikrocefaliou, synostózami lebečných švov a predčasnou zrelou fontanel. Kostný vek je urýchlený a BMD býva znížená. Rovnako u tyreotoxikózy získanej v detskom veku nachádzame urýchlenie kostného veku a zrýchlenie výškového rastu. V dospelosti dochádza pri tyreotoxikóze k zvýšeniu kostného obratu, pritom býva zvýšená hladina BGP, zvýšené vylučovanie pyridinolínu a deoxypyridinolínu v moči, zvyšuje sa hladina ALP-b, PICIP (karboxyterminálny propeptid prokolagenu I. typu) a PINP (aminoterminálny propeptid prokolagenu I. typu) v sére. U niektorých pacientov možno zaznamenať zvýšenú kostnú prestavbu, ktorá však nemusí mať vplyv na výsledok kostnej denzity. U starších pacientiek dochádza pri hypertyreóze ku zníženiu BMD, a stúpa tak riziko vzniku fraktúr krčku femuru a stavcov. Treba si uvedomiť, že u postmenopauzálnych žien s tyreotoxikózou v anamnéze, pretrvávajú riziko vzniku osteoporózy ešte dlhú dobu po liečení a ukľudnení toxikózy.

Prospektívne štúdie poukazujú na zvýšenie rizika fraktúr proximálneho femuru u pacientov s hypertyreózou v anamnéze s relatívnym rizikom (RR 1,8) [38], kontrolné štúdie zvýšenie tohoto rizika potvrdzujú u pacientov s aktuálnou hypertyreózou (RR 2,5) [39], iné retrospektívne štúdie poukazujú na významne vysoké riziko fraktúr (IRR 1,26–2,29) u pacientov s hypertyreózou v čase stanovenia diagnózy a na pokles tohoto rizika po liečbe (RR 0,66) [40].

V literárnych údajoch je rozpor ohľadne kostných zmien pri hypertyreóze. Diamond a spol. [41] zistili zníženie BMD lumbálnej chrbtice u žien s Graves-Basedowovou hypertyreózou a väčšina štúdií pokles BMD potvrdzuje [42–47].

Napriek tomu sú známe aj štúdie, ktoré významný pokles BMD pri hypertyreóze nezaznamenali [48,49].

Niektoré štúdie poukazujú na zvýšenie BMD a pokles rizika fraktúr u žien ako aj u mužov po adekvátnej medikamentózne aj chirurgickej antityreoidálnej liečbe [40,50–53].

V súčasnosti sa pri liečbe hypertyreózy postupuje tak, aby sa pacient dostal do eutyreoidného stavu, čo je definované hladinami TSH v normálnom rozsahu, pri meraní supersenzitívnymi metódami (IRMA). Pri dostupnosti supersenzitívnych metód merania TSH IRMA-tretej generácie a vďaka pravidelným screeningom sa hypertyreóza identifikuje a lieči v začiatkových fázach, preto v budúcnosti môžeme očakávať menší výskyt kostných komplikácií tyreotoxikózy.

Na základe dnešných poznatkov sa odporúča merať BMD, predovšetkým u postmenopauzálnych žien s anamnézou hypertyreózy [54], ktoré sú z osteologického hľadiska rizikové.

Kostné zmeny pri exogénnej a endogénnej supresii TSH

Metabolizmus kosti je samozrejme ovplyvnený i tyreoidálnymi hormónmi exogénneho pôvodu. Otázkou je, či pri podávaní substituenej, alebo supresívnej dávky hormónov štítnej žľazy je pacient vystavený zvýšenému riziku vzniku osteoporózy. Predpokladá sa, že v premenopauze, pokiaľ sa pri liečbe hormónmi štítnej žľazy hladina TSH pohybuje vo fyziologickom rozmedzí, alebo je len mierne suprimovaná a hladina voľného tyroxínu (fT4) nie je zvýšená, nedochádza ku vzniku osteoporózy. V centre pozornosti stoja najmä postmenopauzálne ženy, ktoré užívajú supresívnu dávku tyreoidálnych hormónov, t.j. hladina TSH je znížená pod fyziologickou normou a hladina fT4 zvýšená. Takáto terapia sa používa

u pacientov s karcinómom štítnej žľazy a niekedy pri liečbe autoimunitných tyreoidítid.

Exogénne podávanie supresívnych dávok L-tyroxínu na potlačenie TSH sa často používa za účelom zamedziť progresii alebo rekurencii karcinómu štítnej žľazy [55]. Kompletná supresia TSH je obyčajne definovaná koncentráciou TSH < 0,1 µU/ml [56], niektorí autori považujú za kompletnú supresiu TSH < 0,01 µU/ml. Denná dávka L-tyroxínu, ktorá je potrebná na zabezpečenie tejto supresie, je približne 2,2 µg/kg telesnej hmotnosti [57]. Čiastočná supresia TSH podávaním tyreoidálnych hormónov (známa ako exogénna subklinická hypertyreóza) sa často používa na inhibíciu rastu benígnych tyreoidálnych nodulov a strúm. Za týmto účelom sa podáva L-tyroxín v dávke, ktorá udržiava koncentráciu TSH tesne pod normou t.j. v rozmedzí 0,2–0,5 µU/ml. Čiastočná endogénna supresia TSH pri tzv. endogénnej subklinickej hypertyreóze (normálne hladiny fT4 a fT3 a mierne potlačená hladina TSH) [58] býva dôsledkom funkčných nodulov, nodózných strúm, Graves-Basedowovej choroby, ale aj subakútnej tyreoiditídy.

Bolo publikovaných viacero prác, z ktorých niektoré preukázali a iné naopak nepreukázali zvýšené riziko osteoporózy u pre- a postmenopauzálnych žien liečených supresívnymi dávkami hormónov štítnej žľazy (tabuľka 1) a napriek rozličným charakterom a podmienkam supresie TSH (kompletná exogénna supresia, čiastočná exogénna supresia a čiastočná endogénna supresia), mnoho štúdií týchto pacientov spája do jednej skupiny.

Vo vzťahu menopauzy a supresie TSH, názory o kostných zmenách u premenopauzálnych žien a výsledky rôznych štúdií sú kontroverzné (tabuľka 1). Niektoré prierezové krátkodobé (cross-sectional) štúdie nezaznamenali negatívny signifikantný efekt [59–68], iné štúdie poukazujú na pokles kostnej denzity [4,69–73]. Podobné kontroverzné výsledky existujú aj v retrospektívnych a prospektívnych štúdiách [60,74–78], napriek tomu sa zdá, že vyššie dávky L-tyroxínu sú spojené so zvýšenou stratou BMD [65,75,76,79]. V niektorých metaanalýzach však nebol zaznamenaný významný pokles BMD v premenopauze [80–82].

Nepriaznivé kostné zmeny boli popísané aj u postmenopauzálnych žien, ktoré užívajú tyreoidálne hormóny v supresívnej dávke [63,69,70,83–85] (tabuľka 1). Iné štúdie výrazný nepriaznivý efekt nezaznamenali [45,59–62,66,68,77,86,87]. Jedna metaanalýza [82] nezaznamenala významný pokles BMD po jednoročnej supresívnej terapii. Iná metaanalýza [80] ukazuje na rozdielny pokles BMD od 5 % do 9 % v rôznych lokalitách u 409 postmenopauzálnych žien po 9,6 rokov trvajúcej supresívnej liečbe. Iná metaanalýza ukázala pokles BMD o 0,91 % ročne u postmenopauzálnych žien so zníženou hladinou TSH [81]. Longitudinálna štúdia u žien po menopauze, ktoré užívali supresívne dávky L-tyroxínu a zároveň vápnik, kalcitonín alebo placebo, poukázala na pokles BMD v oblasti stavcov a proximálneho femuru len u placebovej skupiny [88].

Hormonálna substitučná terapia (HRT) zvyšuje BMD u postmenopauzálnych žien, ktoré užívajú tyreoidálne hormóny v supresívnej dávke [53,83,89].

Kostné zmeny pri čiastočnej exogénnej supresii TSH sú rôzne. Niektoré práce poukazujú na nepriaznivý vplyv tejto supresie na BMD, hlavne u postmenopauzálnych žien [71,72].

Napriek rozporom v literárnych údajoch a výsledkoch rôznych prác, interpretáciou týchto prác možno skonštatovať, že v súvislosti s menopauzou vyššie riziko vzniku osteoporózy majú obe skupiny pacientiek a to v pre- a postmenopauze, ktoré sú liečené vysokými dávkami tyreoidálnych hormónov za účelom kompletnej supresie TSH (napr. pri karcinóme štítnej žľazy). Z tohto dôvodu je nutné obe skupiny považovať z osteologického hľadiska za rizikové, avšak pre absenciu veľkých „evidence based“ štúdií a presných kritérií delenia súborov nemôžeme presne odhadnúť, do akej miery je supresívna terapia TSH na kostné tkanivo riziková. Napriek tomu u týchto pacientiek sa zdá byť potrebné vyšetrovať BMD.

Tabulka 1
Kostné zmeny pri supresii TSH

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Ross et al. [4]	Prierezová- krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza, struma, noduly, karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	28	> 5	SPA	Predlaktie	-4 %
					12	> 10		Predlaktie	-9 %
Paul et al. [73]	Prierezová- krátkodobá	Toxická jednouzlová struma	áno	Premenopauza	31	9,6	DPA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter	NS -12 % -10,1 %
Stall et al. [85]	Longitudinálna	Hashimotova hypotyreóza, Gravesová choroba	áno	Postmenopauza	10	2	DPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	-2,9 % NS NS
Ribot et al. [87]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Postmenopauza	28	6	DPA	Chrbtica	NS
Taelman et al. [70]	Prierezová- krátkodobá	Struma	áno	Postmenopauza	36	5,8	SPA	Predlaktie	-5 %
				Premenopauza	24	10		Predlaktie	-20 %
Diamond et al. [69]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	14	11	SPA DPA	Predlaktie Chrbtica Krčok femuru	NS NS -11 %
				Postmenopauza	10	6	SPA DPA	Predlaktie	-11 %
								Chrbtica Krčok femuru	-15 % -23 %
Adlin et al. [45]	Prierezová- krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza, struma, noduly	áno	Postmenopauza	11	15,1	DPA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS
Franklyn et al. [61]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	18	8	DXA	Chrbtica	NS
				Postmenopauza	26			Krčok	NS
								femuru	NS
								Trochanter Wardov trojuholník	NS NS
Pioli et al. [75]	Longitudinálna	Struma, karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	14	1-3	SPA DPA	Predlaktie Chrbtica	NS -2,6 %/r
Lehmke et al. [63]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	25	5	SPA QCT	Predlaktie Kalkaneus Chrbtica	NS NS +12,4 %
				Postmenopauza	16			Predlaktie Kalkaneus Chrbtica	-15 % -22 % NS
Mudde et al. [71]	Prierezová- krátkodobá	Struma	áno	Premenopauza Postmenopauza	16 17	Sine	SPA	Predlaktie Predlaktie	Znížená Znížená
Grant et al. [86]	Prierezová- krátkodobá	Hypotyreóza	áno	Postmenopauza	44	12,6	SPA	Predlaktie	NS
Kung et al. [84]	Prierezová- krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Postmenopauza	34	12,2	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	-18,3 % -12,1 % -13,1 % -12,1 %

Tabuľka 1 – pokračovanie
Kostné zmeny pri supresii TSH

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kontrolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Foldes et al. [72]	Prierezová-krátkodobá	Subklinická hypertyreóza	áno	Premenopauza	13	Sine	DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru	NS NS NS
				Postmenopauza	24		DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru	Znížená Znížená Znížená
		Toxický adenóm	áno	Premenopauza	6	Sine	DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru	Znížená Znížená Znížená
				Postmenopauza	16		DXA DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Predlaktie	Znížená Znížená Znížená
Florkowski et al. [59]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza	20	9	DXA	Chrbtica Krčok femuru	NS NS
				Postmenopauza	18				
Giannini et al. [62]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza	12	8	DXA	Chrbtica	NS
				Postmenopauza	13	9			
Marcocci et al. [64]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy, struma	áno	Premenopauza	47	10	DXA	Chrbtica Proximálny femur Cele telo	NS NS NS
Garton et al. [65]	Prierezová-krátkodobá	Autoimunitná tyreoiditída	áno	Premenopauza	20	4	DXA	Chrbtica	NS
								Krčok	NS
								femuru	NS
								Trochanter Wardov trojuholník	NS
Schneider et al. [83]	Prierezová-krátkodobá	Hypertyreóza alebo hypotyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	120	20,4	SPA DXA	Predlaktia	-7,3 %
								Proximálny femur	-7,8 %
								Chrbtica	-5,3 %
Hawkins et al. [103]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Postmenopauza	21	6,2	DXA	Chrbtica	NS
Muller et al. [60]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy, struma	áno	Premenopauza	23	11	DXA	Chrbtica	NS
				Postmenopauza	27			Krčok femuru	NS
De Rosa et al. [67]	Prierezová-krátkodobá	Struma	áno	Premenopauza	25	1,1	DXA	Chrbtica	NS
				Postmenopauza	25	3,5		Krčok	NS
								femuru	NS
								Trochanter Wardov trojuholník	NS
McDermott et al. [76]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy, struma, noduly	áno	Premenopauza	24	2,9-5,4	SPA DPA	Predlaktie	Znížená
				Postmenopauza	44			Chrbtica Krčok femuru	Znížená
Kung AW, Yeung SS. [88]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Postmenopauza	15	2	DXA	Chrbtica	Znížená
								Krčok	-5 %
								femuru	-6,7 %
								Trochanter Wardov trojuholník	-4,7 %
									-8,8 %

Tabuľka 1 – koniec
Kostné zmeny pri supresii TSH

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Gorres et al. [66]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza Postmenopauza	15 32	6 11	DXA	Chrbtica Celý femur Trochanter	NS NS NS
Rosen et al. [74]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza Postmenopauza	17 2	2	DXA	Predlaktie Chrbtica Proximálny femur Cele telo	NS NS NS NS
Lopez et al. [77]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	áno	Premenopauza Postmenopauza	43 53	3,6	DXA	Chrbtica Krčok femuru	NS NS
Sijanovic et al. [78]	Longitudinálna	Karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza	19	10	DXA SPA	Chrbtica Krčok femuru Distálny radius	NS NS Znížená
Baldini et al. [68]	Prierezová-krátkodobá	Benígna nodózna struma	áno	Premenopauza Postmenopauza	36 53	2	DXA	Celé telo	NS

P > 0,05: nesignifikantné (NS), DXA: dvojenergetická röntgenová absorpciometria, SPA: jednofotónová absorpciometria, DPA: dvojfotónová absorpciometria

Tabuľka 2:
Kostné zmeny pri substituúnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kon- trolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Ribot et al. [87]	Prierezová-krátkodobá	Nodózna struma	nie	Postmenopauza	21	5,5	DPA	Chrbtica	NS
Greenspan et al. [99]	Prierezová-krátkodobá	Hypotyreóza alebo hypertyreóza v anamnéze, karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza Postmenopauza	28 15	12 15	DPA DPA QCT DPA DPA QCT	Proximálny femur Chrbtica Chrbtica Proximálny femur Chrbtica Chrbtica	-5,1 % NS -6,7 % -6,2 % NS NS
Kung AW, Pun KK. [100]	Prierezová-krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza	áno	Premenopauza	26	7,5	DXA	Chrbtica Krčok femuru Cele telo Trochanter Wardov trojuholník	NS -5,7 % NS -7,0 % -10,6 %
Ross [98]	Longitudinálna	Hypotyreóza	áno	Postmenopauza	17	1,2	SPA DXA	Predlaktie Chrbtica	NS NS
Grant et al. [86]	Prierezová-krátkodobá	Hypotyreóza	áno	Postmenopauza	34	10,3	SPA	Predlaktie	NS
Campos-Pastor et al. [43]	Prierezová-krátkodobá	Karcinóm štítnej žľazy hypotyreóza alebo hypertyreóza v anamnéze, struma	áno	Premenopauza Postmenopauza	15 9	0,7–15	DXA	Chrbtica Wardov trojuholník Krčok femuru Chrbtica Wardov trojuholník Krčok femuru	NS NS NS Znížená Znížená NS

Tabuľka 2 – pokračovanie
Kostné zmeny pri substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi

Štúdia (Literatúra)	Design štúdie	Charakteristika pacientov	Kontrolná skup.	Status menopauzy	Počet pacient. n	Priemer. doba terapie, r	Technika merania BMD	Zmeraná oblasť skeletu	Zmeny BMD
Duncan et al. [44]	Prierezová-krátkodobá	Hashimotova hypotyreóza, hypertyreóza v anamnéze, noduly, karcinóm štítnej žľazy	nie	Premenopauza Postmenopauza	195	9	DPA	Chrbtica Krčok femuru Wardov trojuholník Trochanter Predlaktie	NS NS NS NS NS NS NS
	Longitudinálna		nie	Premenopauza Postmenopauza	64	2–3	DPA	Chrbtica Krčok femuru Wardov trojuholník Trochanter Predlaktie	NS NS NS NS NS NS Znížená
Garton et al. [65]	Prierezová-krátkodobá	Autoimunitná tyreoiditída	Ano	Premenopauza	20	4	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	-8 % NS -6 % NS
Schneider et al. [83]	Prierezová-krátkodobá	Hypertyreóza alebo hypotyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	74	20,4	DXA	Predlaktie Proximálny femur Chrbtica	NS NS
Hawkins et al. [103]	Prierezová-krátkodobá	Zápal štítnej žľazy	áno	Postmenopauza	10	9	DXA	Chrbtica	NS
Franklyn et al. [102]	Prierezová-krátkodobá	Hypertyreóza v anamnéze	áno	Premenopauza	27	5,8	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS NS
		Hypertyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	60	9,8	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS -5,6 % NS -3,9 % NS
		Hypotyreóza v anamnéze	áno	Postmenopauza	22	5,9	DXA	Chrbtica Krčok femuru Trochanter Wardov trojuholník	NS NS NS NS NS

P > 0,05: nesignifikantné (NS), DXA: dvojenenergetická röntgenová absorpciometria, SPA: jednofotónová absorpciometria, DPA: dvojfotónová absorpciometria, QCT: kvantitatívna počítačová tomografia

Pri čiastočnej supresii TSH, metaanalýzy zahŕňajú len malé a heterogénne štúdie a výsledky sú nedostatočné, ale vo všeobecnosti sa odporúča vyšetřovať BMD pri čiastočnej supresii TSH najmä u postmenopauzálnych žien, a pretože tyreoidálne hormóny majú väčší vplyv na kortikálnu kosť, odporúča sa vyšetřovať BMD predovšetkým kosti s prevažne kortikálnou štruktúrou [90].

V klinickej praxi je potrebné vždy monitorovať terapiu tyreoidálnymi hormónmi sledovaním hladiny TSH (IRMA) a fT4. Indikáciu supresívnej terapie je vždy dôležité posudzovať s prihliadnutím k riziku osteoporózy. Neexistuje však žiadna štúdia, ktorá by presne určila obdobie, kedy treba merať BMD u pacientov so supresívnou liečbou tyreoidálnymi hormónmi. Podľa štandardných

smerníc prevencie osteoporózy, BMD má byť vyšetřená od jedného do dvoch rokov od začiatku supresívnej liečby tyreoidálnymi hormónmi [90,91]. U žien po menopauze je potrebné zväžiť aj podávanie estrogénov (HRT), alebo iných antiresorpčných liekov spolu s vápnikom, vitamínom D a cvičením.

Kostné zmeny pri hypotyreóze a substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi

U novorodencov s kongenitálnou hypotyreózou sa stretávame často s nezrelou skeletu, ktorá sa však v priebehu jedného až dvoch rokov pri adekvátnej substitučnej terapii upraví. V priebehu prvých týždňov je oneskorený rast so vznikom relatívnej makroce-

Tabuľka 3
 Algoritmus sledovania kostného nálezu u ochorení štítnej žľazy

Stav (klinická diagnóza)	Postup (z hľadiska poruchy štítnej žľazy)	Postup (z hľadiska kostných zmien)
Hypertyreóza (Graves-Basedowova choroba, toxická jednuzlová alebo toxická multinodózna struma) Supresia TSH a – Kompletná supresia (terapia vysokorizikového karcinómu štítnej žľazy) b – Subklinická hypertyreóza – exogénna (terapia multinodózneho strumu alebo solitárnych uzlov) c – Subklinická hypertyreóza – endogénna (subakútna tyreoditída, jednuzlová alebo multinodózna struma) Adekvátna substitučná terapia TH (sledovaná hypotyreóza)	Cieľiť a dosiahnuť eutyreózu Supresia hladiny TSH na < 0,1 µU/ml Znížiť hladiny TSH na 0,2-0,5 µU/ml Obnoviť eutyreózu Liečiť a dosiahnuť eutyreózu	Merať BMD, predovšetkým v oblasti proximálneho femuru u žien v pre- a postmenopauze Merať BMD, predovšetkým v oblasti proximálneho femuru u žien v pre- a postmenopauze Merať BMD, predovšetkým v oblasti proximálneho femuru v postmenopauze Merať BMD, predovšetkým v oblasti proximálneho femuru v postmenopauze Štandardný postup pre normálnu populáciu predovšetkým v premenopauze V postmenopauze???

falie. Pre hypotyreózu získanú v detskom veku je typické spomalenie rastu a oneskorenie kostnej zrelosti. U dospelých pacientov s hypotyreózou sa znižuje diferenciácia kostných buniek a zároveň aj aktivita osteoklastov a osteoblastov. Zdá sa však, že tieto zmeny nemajú významnú klinickú relevanciu.

Substitučná liečba hormónmi štítnej žľazy sa definuje ako exogénna dávka L-tyroxínu, ktorá udržiava hodnoty TSH v normálnom rozmedzí (0,5–5 µU/ml) a pri použití supersenzitívnych metód IRMA až na 0,1 µU/ml. Doporučená denná dávka L-tyroxínu na dosiahnutie tejto hodnoty je u novorodencov a dojčiat v súčasnej dobe 10–15 µg/kg telesnej hmotnosti [92–95], pre mladé osoby 1,7 µg/kg telesnej hmotnosti a okolo 1,0 µg/kg telesnej hmotnosti pre staršie osoby [96], pričom dávky treba individualizovať za účelom prevencie vzniku iatrogénnej hypertyreózy.

Otázka kostných zmien pri hypotyreóze a substitučnej liečbe tyreoidálnymi hormónmi je diskutabilná. Veľké retrospektívne štúdie [40] poukazujú na významne vysoké riziko fraktúr u pacientov s hypotyreózou v čase stanovenia diagnózy, ako aj po liečbe (IRR 2,17–2,35). Iné štúdie [97] zaznamenali významne vysoké riziko fraktúr predlaktia len u pacientov po menopauze (RR 1,8, 95 % CI: 1–3,2). Ross [98] negatívne kostné zmeny u postmenopauzálnych žien pri adekvátnej substitučnej liečbe a sledovanej hypotyreóze nezaznamenával.

U premenopauzálnych žien, niektoré štúdie poukazujú na pokles BMD [65,99,100], iné štúdie žiadne zmeny BMD nezaznamenali [43–45] (tabuľka 2). Metaanalýza niekoľkých starších štúdií (41 krátkodobých prierezových štúdií) [80] poukazuje na pokles BMD v oblasti proximálneho femuru a stavcov, pričom pokles BMD v oblasti proximálneho femuru bol výraznejší, ale je veľmi pravdepodobné, že v týchto štúdiách boli zaradení pacienti liečení vysokou dávkou tyreoidálnych hormónov [70,73]. U adolescentných dievčat užívajúcich tyreoidálne hormóny v substitučných dávkach pre autoimunitnú tyreoiditídu neboli zaznamenané negatívne zmeny v BMD [101].

Jednou z najčastejších fraktúr v starobe je fraktúra proximálneho femuru. Prospektívne štúdie ukázali, že substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi nemá vplyv na fraktúry krčka femuru u starších žien [23,38,39]. U postmenopauzálnych žien negatívne zmeny BMD následkom substitučnej liečby hormónmi štítnej žľazy neboli preukázané vo viacerých štúdiách [44,83,86,87,99,102,103].

Väčšina autorov [54,98] predpokladá, že adekvátna substitučná liečba tyreoidálnymi hormónmi nemá klinicky významný negatívny vplyv na kostnú densitu, a to najmä u pacientov pred menopauzou. V súčasnosti pacienti s touto terapiou sú z osteologického hľadiska považovaní za príslušníkov normálnej populácie.

Problémy v interpretácii klinických štúdií

Hoci efekt tyreoidálnych hormónov na kostné tkanivo nie je zložitá odhadnúť, interpretácia klinických štúdií je zložitá. Tieto zložité závery vychádzajú zo zmien v type terapie, zmien v definovaní „supresie“ a „substitúcie“, z problémov v prevedení štúdií, z rozdielu v používanej technike merania BMD, spojenia heterogénnych pacientov a problémov s premenlivým priebehom a charakterom ochorenia štítnej žľazy. Chýbajú veľké, randomizované a dobre definované štúdie, ktoré by modernými metódami (DXA) sledovali BMD u homogénnych skupín pacientov s ochoreniami štítnej žľazy.

Používané dávky L-tyroxínu za účelom supresie TSH, alebo substitúcie za posledných 15 rokov značne poklesli [104,105]. Pred rokom 1984 substitučná dávka hormónov štítnej žľazy predstavovala 50–300 µg/d [104], dnes je to 50–150 µg/d [106]. Rovnako podávané dávky tyreoidálnych hormónov pri supresii TSH obsahovali až dvojnásobok dnešných dávok [105,106]. K celkovej redukcii používaných dávok tyreoidálnych hormónov prispelo zlepšenie štandardizácie obsahu hormónu v tyroxínových tabletkách a citlivejšie metódy merania TSH. Pred rokom 1984 boli preparáty štandardizované len obsahom jódu a obsah hormónu značne kolísal. V roku 1984 sa začalo monitorovanie obsahu L-tyroxínu v tabletkách presnejšou vysokotlakovou chromatografiou. Pred desiatimi rokmi boli pri liečbe ochorenia štítnej žľazy používané zmesi T3 a T4, pričom množstvo T3 v tyroxínových preparátoch môže byť rôzne vysoké, čo vedie k značnému zvýšeniu resorpcie kosti [107].

Rozličné formy prevedenia štúdií viedli k rozličným a pochybným výsledkom. Mnoho štúdií je menšieho rozsahu, krátkodobé prierezové (cross-sectional) štúdie nemôžu vysvetliť rozdiely, ktoré vznikajú v dôsledku toho, že pacienti a kontrolná skupina nie sú dostatočne porovnateľní. Zdrojom zmatkov je tiež zaradenie mužov a žien do jednej skupiny, ako aj žien pred a po menopauze do jednej skupiny. Metaanalýzy, ktoré obsahujú veľa pacientov, tiež poskytujú nespoľahlivé výsledky, pretože nevysvetľujú zmeny dávok, typ terapie alebo zmeny zdravotného stavu pacientov.

Používaná technika pri meraní BMD je ďalšia skutočnosť, pre ktorú nie je možné presne porovnať výsledky, a pretože tyreoidálne hormóny majú väčší vplyv na kortikálne než na trabekulárne kosti, práce skúmajúce oblasti bohaté na kortikálnu kosť ukazujú väčší efekt ako štúdie, ktoré skúmajú oblasti trabekulárnych kostí.

Záver

Exponenciálny nárast komplikácií osteoporózy nás núti zaujať razantnejší prístup v prevencii a terapii tohoto epidemiologicky závažného ochorenia. Plošný screening obyvateľstva, ktorý by defi-

noval rizikové skupiny, nie je z ekonomických dôvodov možný. Kým prevencii a liečbe primárnej osteoporózy sa v posledných rokoch venuje stále viac pozornosti, údaje o patogenéze, diagnostike a možnostiach liečby sekundárnej osteoporózy sú podstatne zriedkavejšie. Ide pritom o veľkú skupinu pacientov, u ktorých sa liečba kostných zmien nezriedka diametrálne odlišuje od liečby primárnej osteoporózy.

Napriek rozporom v literárnych údajoch niet pochýb o tom, že hypertyreóza môže nepriaznivo ovplyvniť kostnú hmotu s následným vznikom fraktúr proximálneho femuru a všeobecne sa odporúča zmerať BMD (preferenčne oblasť krčka femuru) u všetkých pacientiek s hypertyreózou v súčasnosti i v anamnéze, a to nezávisle od menopauzy. Pri supresii TSH sa zdá, že vyššie riziko vzniku osteoporózy majú najmä pacientky v postmenopauze, ktoré sú zároveň liečené vysokými dávkami tyreoidálnych hormónov (kompletná supresívna liečba pri karcinóme štítnej žľazy) a ženy s anamnézou hypertyreózy. Adekvátna substitučná terapia tyreoidálnymi hormónmi nemá negatívny efekt na kostné tkanivo, a to najmä u pacientov v premenopauze (*tabuľka 3*). Z týchto dôvodov je nutné rôzne skupiny pacientov s ochoreniami štítnej žľazy považovať z osteologického hľadiska za rizikové, a zväziť potrebu vyšetřovať BMD, forsirovať a zahájiť preventívne opatrenia (primeraný prísun kalcia, pohybový režim, vitamín D, hormonálna substitúcia -HRT, podľa potreby aj iná antiresorpčná liečba).

Zoznam použitých skratiek:

ALP	alkalická fosfatáza
ALP-b	kostná frakcia alkalické fosfatázy
BGP	osteokalcín
BMD	denzita kostného minerálu
DXA	dvojenergetická röntgenová absorpciometria
GH	rastový hormón
H4-mRNA	histon H4- mRNA
HRT	hormonálna replenčná terapia (estrogénmi, progestínom)
IGF(I)	inzulínu podobný rastový faktor 1
IGFBP2	väzbový proteín 2 pre IGF
IRMA	supersenzitívna imunoradiometrická metóda
PICP	karboxyterminálny propeptid prokolagénu I typu
PINP	aminoterminálny propeptid prokolagénu I typu
PTH	parathormón
TSH	tyreotropný hormón
VDR	receptor pre vitamín D

Literatúra

- Sawin CT, Geller A, Hershman JM, et al. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA* 1989;261:2653-5.
- Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:3-8.
- von Recklinghausen FD. Die Fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: *Festschrift Rudolph Virchow*. Berlin: Reiner, 1891:20-89.
- Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, et al. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987;82:1167-70.
- Dieguez C, Jordan V, Harris P, Foord S et al. Growth hormone responses to growth hormone-releasing factor 1-29 in euthyroid, hypothyroid, and hyperthyroid rats. *J Endocrinol* 1986;109:53-56.
- Thorngren KG, Hansson LI. Effect of thyroxine and growth hormone on longitudinal bone growth in the hypophysectomized rat. *Acta Endocrinol* 1973;74:24-40.
- Harada Y, Okada Y, Hikita T et al. Comparison of growth acceleration of pituitary dwarfs treated with anabolic steroid and thyroid hormone with normal growth spurt. *Acta Endocrinol* 1973;74:237-249.
- Valcavi R, Dieguez C, Preece M, Taylor A, Portioli I, Scanlon MF. Effect of thyroxine replacement therapy on plasma insulin-like growth factor I levels and growth hormone responses to growth hormone releasing factor in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol* 1998;27:85-90.
- Schmid C, Schlapfer I, Futo E, Waldvogel M et al. Triiodothyronine (T3) stimulates insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-2 production by rat osteoblasts in vitro. *Acta Endocrinol* 1992;126:467-473.
- Payer J, Killinger Z. Osteoporóza pri endokrinných ochoreniach. In: Spustová V. Osteoporóza. Bratislava: SAP, 1998:99-104.
- Baxter JD, Bondy PK. Hypercalcemia of thyrotoxicosis. *Ann Intern Med* 1966;65:429-442.
- Fallon MD, Perry HMI, Bergfeld M, Droke D, Avioli LV, Teitelbaum SL. Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis. *Arch Intern Med* 1983;143:442-444.
- Jstrup B, Mosekilde L, Melsen F et al. Serum levels of vitamin D metabolism and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metab Clin Exp* 1982;31:126-132.
- Haldimann B, Kaptein EM, Singer FR, Nicoloff JT et al. Intestinal calcium absorption in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:995-997.
- Bouillon R, De Moor P. Parathyroid function in patients with hyper and hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:999-1004.
- Bouillon R, Muls E, De Moor P. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:793-797.
- Lekkerkerker JFF, Doorenbos H. The influence of thyroid hormone on calcium absorption from the gut in relation to urinary calcium excretion. *Acta Endocrinol* 1973;73:672-680.
- Yamamoto M, Markatos A, Seedor JG, Masarachia P et al. The effects of the amino bisphosphonate alendronate on thyroid hormone-induced osteopenia in rats. *Calcif Tissue Int* 1993;53:278-282.
- Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:35-63.
- DeMenis E, DeRin G, Roiter I, Legovini P, Foscolo G, Conte N. Bone turnover in overt and subclinical hyperthyroidism due to autonomous thyroid hormone. *Horm Res* 1992;37:217-220.
- Kawaguchi H, Pilbeam CC, Woodiel FN, Raisz LG. Comparison of the effects of 3,5,3-triiodothyroacetic acid and triiodothyronine on bone resorption in cultured fetal rat long bones and neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res* 1994;9:247-253.
- Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994;134:169-176.
- Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fracture in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993;3:17-23.
- Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 2002;57:125-9.
- Miura M, Tanaka K, Komatsu Y, Suda M et al. A Novel Interaction between Thyroid Hormones and 1,25(OH)(2) D(3) in Osteoclast Formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:987-94.
- Ongphiphadhanakul B, Jenis LG, Braverman LE, Alex S, Stein GS, Lian JB, Baran DT. Etidronate inhibits the thyroid hormone-induced bone loss in rats assessed by bone mineral density and messenger ribonucleic acid markers of osteoblast and osteoclast function. *Endocrinology* 1993;133:2502-2207.
- Jodar E, Martinez-Diaz-Guerra G, Azriel S, Hawkins F. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease. *Calcif Tissue Int* 2001;69:84-7.
- Harvey RD, McHardy KC, Ried IW et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1189-1194.
- Krakerauer JC, Kleerekoper M. Borderline low serum thyrotropin level is correlated with increased fasting urinary hydroxyproline excretion. *Arch Intern Med* 1992;152:360-364.
- Garnero P, Vassy V, Bertholin A et al. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:955-959.
- Okawa M, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Hoshino H, Suzuki M, Ogihara H, Ishigaki G, Inoue T. Bone turnover and cortical bone mineral density in the distal radius in patients with hyperthyroidism being treated with antithyroid drugs for various periods of time. *Clin Endocrinol* 1999;50:171-176.
- Sabuncu T, Aksoy N, Arkan E et al. Early changes in parameters of bone mineral metabolism during therapy for hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Res* 2001;27:203-13.
- Brixen K, Nielsen HK, Eriksen EF, Charles P, Mosekilde L. Efficacy of wheat germ lectin-precipitated alkaline phosphatase in serum as an estimator of bone mineralization rate: Comparison to serum total alkaline phosphatase and serum bone gla-protein. *Calcif Tissue Int* 1989;44:93-98.
- Obermayer-Pietsch BM, Fruhauf GE, Chararas K et al. Association of the vitamin D receptor genotype BB with low bone density in hyperthyroidism. *J Bone Miner Res* 2000;15:1950-5.
- Ban Y, Ban Y, Taniyama M, Katagiri T. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism in Japanese patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000;10:475-80.
- Leger J, Tourrel C, Ruiz JC, Czernichow P, Garabedian M. Vitamin D receptor genotype and bone mineral density in Caucasian children with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:599-603.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid disease. In: *Guide to Clinical Preventive Services*. 2d ed. Baltimore: Williams Wilkins, 1996:209-18.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- Wejda B, Hintze G, Katschinski B, Olbricht T, Benker G. Hip fractures and the thyroid: a case - control study. *J Intern Med* 1995;237:241-7.

40. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002;12:411–9.
41. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med* 1994;120:8–11.
42. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA, Paterson CR. Is previous hyperthyroidism still a risk factor for osteoporosis in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:339–45.
43. Campos-Pastor MM, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F et al. Bone mass in females with different thyroid disorders: influence of menopausal status. *Bone Miner* 1993;21:1–8.
44. Duncan WE, Chang A, Solomon B, Wartofsky L. Influence of clinical characteristics and parameters associated with thyroid hormone therapy on the bone mineral density of women treated with thyroid hormone. *Thyroid* 1994;4:183–90.
45. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991;90:360–6.
46. Lee MS, Kim SY, Lee MC et al. Negative correlation between the change in bone mineral density and serum osteocalcin in patients with hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:766–70.
47. Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Weiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas* 2001;39:19–27.
48. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, body composition, and calcium homeostasis in former hyperthyroid patients treated by combined medical therapy. *Thyroid* 1996;6:161–8.
49. Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF, Mosekilde L, Charles P. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 1996;6:169–75.
50. Isaia GC, Roggia C, Gola D et al. Bone turnover in hyperthyroidism before and after thyrostatic management. *J Endocrinol Invest* 2000;23:727–31.
51. Krolner B, Jorgensen JV, Nielsen SP. Spinal bone mineral content in myxoedema and thyrotoxicosis. Effects of thyroid hormone(s) and antithyroid treatment. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1983;18:439–46.
52. Rosen CJ, Adler RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1531–4.
53. Franklyn JA, Betteridge J, Holder R, Sheppard MC. Effect of estrogen replacement therapy upon bone mineral density in thyroxine – treated postmenopausal women with a past history of thyrotoxicosis. *Thyroid* 1995;5:359–63.
54. Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* 1999;130:750–758.
55. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996;156:2165–72.
56. Klee GG, Hay ID. Role of thyrotropin measurements in the diagnosis and management of thyroid disease. *Clin Lab Med* 1993;13:673–82.
57. Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash C et al. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:344–50.
58. Ross DS. Subclinical thyrotoxicosis. In: Werner SC, Ingbar SH, Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar. The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:1016–20.
59. Florkowski CM, Brownlie BE, Elliot JR, Ayling EM, Turner JG. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma. *N Z Med J* 1993;106:443–4.
60. Muller CG, Bayley TA, Harrison JE, Tsang R. Possible limited bone loss with suppressive thyroxine therapy is unlikely to have clinical relevance. *Thyroid* 1995;5:81–7.
61. Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J, Holder R, Oates GD, Parle JV et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992;340:9–13.
62. Giannini S, Nobile M, Sartori L, Binotto P et al. Bone density and mineral metabolism in thyroidectomized patients treated with long term L-thyroxine. *Clin Sci (Colch)* 1994;87:593–7.
63. Lehmkje J, Bogner U, Felsenberg D, Peters H, Schleusener H. Determination of bone mineral density by quantitative computed tomography and single photon absorptiometry in subclinical hyperthyroidism: a risk of early osteopaenia in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:511–7.
64. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:818–23.
65. Garton M, Reid I, Loveridge N, Robins S, Murchison L, Beckett G et al. Bone mineral density and metabolism in premenopausal women taking L-thyroxine replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:747–55.
66. Gorres G, Kaim A, Otte A, Gotze M, Muller-Brand J. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1996;23:690–2.
67. De Rosa G, Testa A, Maussier ML, Calla C, Astazi P, Albanese C. A slightly suppressive dose of L-thyroxine does not affect bone turnover and bone mineral density in pre- and postmenopausal women with nontoxic goitre. *Horm Metab Res* 1995;27:503–7.
68. Baldini M, Gallazzi M, Orsatti A et al. Treatment of benign nodular goitre with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med* 2002;251:407–14.
69. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;72:1184–8.
70. Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, Vandecauter H, Vermeulen A. Reduced forearm bone mineral content and biochemical evidence of increased bone turnover in women with euthyroid goitre treated with thyroid hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:107–17.
71. Mudde AH, Reijnders FJ, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:35–9.
72. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:521–7.
73. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988;259:3137–41.
74. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2324–30.
75. Pioli G, Pedrazzoni M, Palummeri E, Sianesi M, Del Frate R, Vescovi PP et al. Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126:238–42.
76. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. *Calcif Tissue Int* 1995;56:521–5.
77. Lopez Alvarez MB, Hawkins F, Rigopoulou D et al. The risk factors and mineral density in women on long term levothyroxine treatment. *Med Clin Barc* 1999;112:85–9.
78. Sijanovic S, Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone. *Menopause Womens Health* 2001;6:3.
79. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for Fracture in Women with Low Serum Levels of Thyroid-Stimulating Hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561–568.
80. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278–89.
81. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350–6.
82. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3881–5.
83. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994;271:1245–9.
84. Kung AW, Lorentz T, Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:535–40.
85. Stall GM, Harris S, Sokol LJ, Dawson-Hughes B. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990;113:265–9.
86. Grant DJ, McMurdo ME, Mole PA et al. Suppressed TSH levels secondary to thyroxine replacement therapy are not associated with osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:529–33.
87. Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, Louvet JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:143–53.
88. Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1232–6.
89. Stepan JJ, Limanova Z. Biochemical assessment of bone loss in patients on long-term thyroid hormone treatment. *Bone Miner* 1992;17:377–388.
90. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration. Medicare program; Medicare coverage of and payments for bone mass measurements-HCFA. Interim final rule with comment period. *Fed Regist* 1998;63:34321.
91. Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, D.C.: National Osteoporosis Foundation, 1998:1–38.
92. Campos SP, Sandberg DE et al. Outcome of lower L-thyroxine dose for treatment of congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr* 1995;34:514–20.
93. Ehrlicht R. Thyroxine dose for congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr* 1995;34:521–522.
94. Van Vliet G. Treatment of congenital hypothyroidism. *Lancet* 2001;358:86–7.
95. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism. *Thyroid* 1999;9:79–84.
96. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA* 1995;273:808–12.
97. Vestergaard P, Weeke J, Hoeck HC et al. Fractures in patients with primary idiopathic hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:335–40.
98. Ross DS. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: a randomized, prospective study. *Am J Med* 1993;95:385–8.
99. Greenspan SL, Greenspan FS, Resnick NM, Block JE et al. Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-thyroxine therapy. *Am J Med* 1991;91:5–14.

100. Kung AW, Pun KK. Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA* 1991;265:2688–91.
101. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Costa S, Ceccarelli C. Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1996;155:452–7.
102. Franklyn J, Betteridge J, Holder R, Daykin J et al. Bone mineral density in thyroxine treated females with or without a previous history of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:425–32.
103. Hawkins F, Rigopoulou D, Papapietro K, Lopez MB. Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:16–9.
104. Werner SC. Hypothyroidism, treatment. In: Werner SC, Ingbar SH, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 4th ed. Hagerstown, M.D., Harper Row, 1978:965–70.
105. Werner SC. Nontoxic goiter and thyroid cancer: modalities of medical therapy. In: Werner SC, Ingbar SH, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 4th ed. Hagerstown, M.D.: Harper Row, 1978:525–7.
106. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993;119:492–502.
107. Rosen HN, Moses AC, Gundberg C, Kung VT et al. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:664–9.

Monitorování změn kostní denzity pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti

I. ŽOFKOVÁ, M. HILL

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Žofková I., Hill M.: **Monitorování změn kostní denzity pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti.**

Autoři navrhuji způsob vyhodnocování vlivu faktorů vnitřního a zevního prostředí a jejich kombinací a vlivu léčby na kostní denzitu a predikci rizika vzniku osteoporózy pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti. Navrhují také sestavení počítačových programů, které by na základě provedených vyhodnocení a z nich vyplývajících poznatků určovaly optimální způsob prevence a léčby každého individuálního jedince.

Klíčová slova: resorpce kosti – novotvorba kosti – matematický model remodelace – genetika – hormonální homeostáza – zevní prostředí – osteoporóza.

SUMMARY

Žofková I., Hill M.: **Monitoring changes in bone density using a mathematical model of bone resorption and remodelling.**

The authors suggest a method to assess the impact of factors of the inner and external environment and their combinations and the effect of treatment on bone density, as also to predict the risk of osteoporosis using a mathematical model of bone resorption and remodelling. They also suggest the elaboration of software, which on the basis of evaluation and its findings would propose the best possible prevention and treatment for each individual patient.

Keywords: bone resorption – bone neof ormation – mathematical model of remodelling – genetics – hormonal homeostasis – external environment – osteoporosis.

Osteologický bulletin 2003;(2):44–46

Adresa: doc. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: izofko@endo.cz

Došlo do redakce: 28. 4. 2003

Osteoporóza patří do skupiny chorob, které nejen že svými důsledky velmi významně zhoršují kvalitu života naší populace, zejména v jejím pokročilejším věku, ale svými náklady na léčbu a odstraňování jejích důsledků náleží do skupiny nejzávažnějších chorob. Přitom procento populace postižené osteoporózou neustále narůstá. Proto je prevenci osteoporózy třeba věnovat výrazně více pozornosti než dosud.

V současné době je již k dispozici velké množství studií, z jejichž závěrů lze čerpat mnohé poznatky a zkušenosti, využitelné v účinné prevenci a léčbě osteoporózy. Je však třeba také konstatovat, že dosud chybí ucelenější a systematictější poznatky, do jaké míry ty které faktory a zejména pak jejich vzájemné interakce ovlivňují resorpci a novotvorbu kosti. Jde o poznatky, z nichž by bylo možno pro každého konkrétního jedince fundovaně stanovit optimální způsob prevence a případné léčby osteoporózy.

Předkládaný článek je návrhem postupu, který by přispěl ke komplexnějšímu chápání patogeneze osteoporózy a tedy i k její prevenci a léčbě. Jednou z možností je kvantifikace stavu kostní denzity a jejich změn v čase pomocí matematického modelu resorpce a novotvorby kosti.

Návrh matematického modelu závislosti BMD = f (A)

Normální (standardizovaná) závislost kostní denzity na věku BMD = f (A) (obrázek 1), kde BMD (bone mineral density) v g/cm² značí hustotu sledované lokality kosti a A (age) – věk v letech, byla odvozena z hodnot velkého počtu jedinců zdravé populace vyšetřené v Osteocentru Vojenské nemocnice ve Střešovicích. Je běžně užívána k vyhledávání osob s nízkou hodnotou kostní hmoty. Závislost je určena pomocí grafu, jehož nevýhodou je poměrně

malá přesnost výsledku. Zásadně by bylo možno použít i tabulky, z níž by pro určitý věk bylo možno nalézt příslušnou hodnotu BMD. Nevýhodou odečtu z tabulky je rovněž určitá nepřesnost a náročnost způsobená potřebou interpolace hodnot BMD pro netabulované hodnoty A.

Další možností je využití analytického výrazu pro libovolné hodnoty A s libovolnou požadovanou přesností (například s použitím počítače), a to zavedením matematického modelu závislosti BMD = f (A), např. ve tvaru

$$BMD = K1 \cdot (1 - e^{-(A + 0,75)/K2}) - K3 \cdot (A + 0,75)^2.$$

Význam konstant K1, K2, K3 v námi zavedeném modelu je též patrný z obrázku 1 a je následující: K1 je hodnota parametru BMD charakterizující novotvorbu kosti, K2 je časová konstanta novotvorby kosti, K3 je konstanta, charakterizující rychlost resorpce kosti, probíhající současně s její novotvorbou, e = 2,71828 je iracionální, tzv. Eulerovo přirozené číslo, které je základem přirozených logaritmů a je užíváno u matematických modelů většiny dynamických procesů z oblasti biologie i techniky.

Průběhy závislosti BMD = f (A) jsou různé nejen pro jednotlivé kostní lokality, například pro bederní páteř nebo kyčel, ale i pro muže, ženy a jedince z různých geografických prostředí nebo různých ras. Proto při užívání konstant K1, K2, K3 našeho matematického modelu musíme vždy uvádět nejen pro jaké pohlaví, jakou lokalitu kosti, jakou rasu a jaké geografické prostředí uváděné konstanty platí, ale také, zda se jedná o závislost standardizovanou, zobecněnou z průměrných naměřených hodnot u vybraného vzorku populace, nebo o závislost individuální, platnou výhradně pro konkrétního jedince.

Standardizovaná závislost pro středoevropskou populaci je obecně známa a lze ji uvádět buď formou grafu nebo tabulky a nyní pře-

ba i výše uvedeným analytickým výrazem. Například pro bederní páteř žen středoevropské populace v modelu $BMDS = f(A)$ platí následující hodnoty konstant: $K1 = K1S = 1,108$, $K2 = K2S = 7,474$, $K3 = K3S = 0,0000488$. Vzhledem k tomu, že náš model má 3 konstanty $K1$, $K2$, $K3$, musíme pro stanovení jejich hodnot pro individuální závislost konkrétního jedince mít k dispozici tři naměřené hodnoty $M2$, $M1$, $M0$ BMD, například: pro $A2 = 40,926$ let $M2 = 1,021$ g/cm², pro $A1 = 42,793$ let $M1 = 1,010$ g/cm² a pro $A0 = 44,548$ let $M0 = 0,999$ g/cm². Z těchto hodnot můžeme pro daného jedince stanovit hodnoty konstant matematického modelu jeho individuální závislosti $BMDI = f(A)$: $K1 = K1I = 1,154$, $K2 = K2I = 7,264$, $K3 = K3I = 0,0000745$.

Pomocí tohoto modelu můžeme pro danou osobu ze tří naměřených hodnot BMD stanovit pravděpodobný průběh jeho individuální závislosti $BMDI = f(A)$, včetně odhadovaných hodnot pro jeho libovolný budoucí věk. Pro prve uvedený případ lze předpovídat $BMDI = 0,989$ g/cm².

Samozřejmě, že odhadované hodnoty lze pak užívat jen s výhradami, neboť nemožno respektovat pozdější vstup nejrůznějších faktorů, jako jsou změna životních podmínek, životosprávy a způsobu života nebo přidružených chorob.

Diagnostika osteoporózy

S využitím zavedeného matematického modelu závislosti $BMD = f(A)$ můžeme každý okamžitý stav pacienta z hlediska rizika osteoporózy poměrně velmi přesně a s velkou rozlišovací schopností kvantifikovat, a to pomocí následujících parametrů:

BMS – bone mass status značí stav kostní masy při posledním měření BMD,

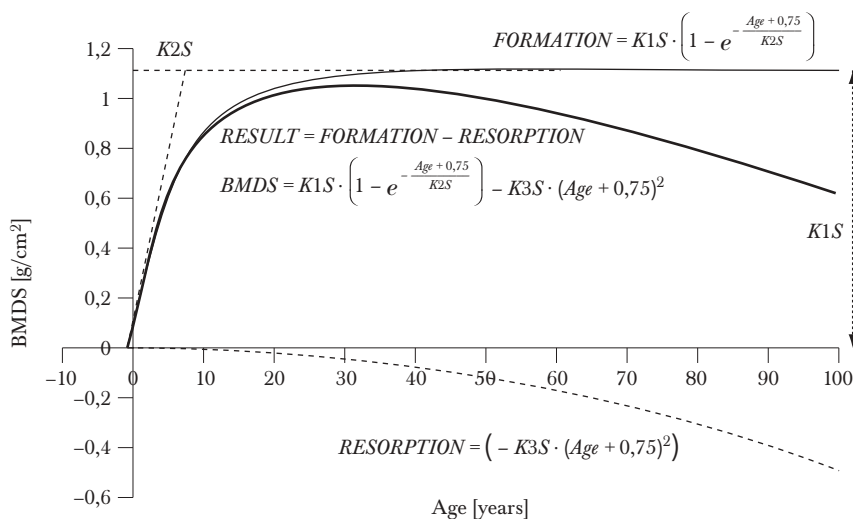
BMT – bone mass trend vývojový trend kostní masy stanovený pomocí dvou opakovaných posledních měření BMD, provedených v rozmezí 18–30 měsíců,

BMR – bone mass reverse zvrát vývoje kostní masy stanovený pomocí tří opakovaných měření BMD postupně v rozmezí 18–30 měsíců mezi dvěma měřeními a

ACP – age critical point věkový kritický bod, stanovený opět ze tří postupně opakovaných měření BMD.

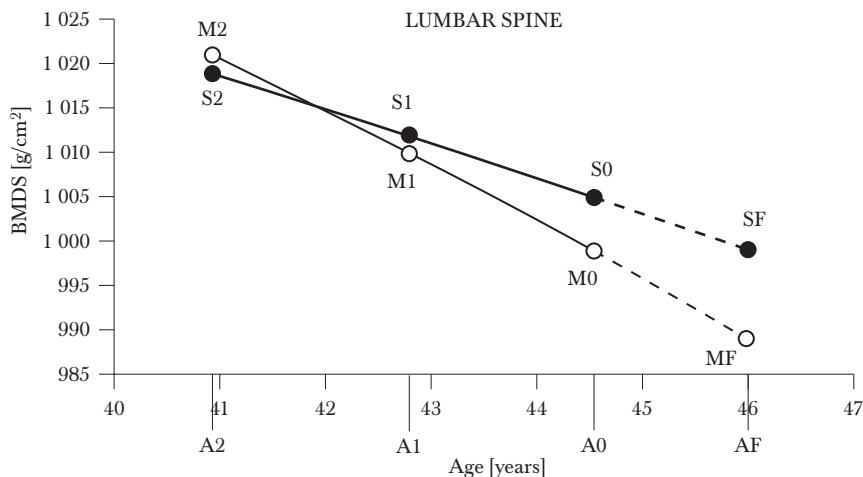
Význam uvedených parametrů je vysvětlen na obrázku 2, kde jsou znázorněny průběhy standardizované závislosti $BMDS = f(A)$ a individuální závislosti $BMDI = f(A)$, odvozené z měření BMD na páteři vybraného pacienta. Hodnota $A0$ znamená věk pacienta, ve kterém bylo provedeno poslední aktuální měření BMD. Hodnoty $A1$, $A2$ atd. je věk vyšetřované osoby, v němž byla provedena předchozí měření BMD proti toku času s naměřenými hodnotami $M0$,

Obr. 1
Standardizovaný průběh závislosti $BMDS = f(A)$ v oblasti bederní páteře u žen středoevropské populace



- A: věk v letech
K1S: hodnota BMD charakterizující novotvorbu kosti v g/cm²
K2S: časová konstanta novotvorby kostí v letech
K3S: konstanta charakterizující rychlost úbytku kosti v g/cm²

Obr. 2
Porovnání standardního a individuálního průběhu závislosti BMD = f(A)



- BMD: hodnota kostní denzity v g/cm²
A: věk v letech
A0: věk v letech při posledním měření BMD
A1: věk v letech při předposledním měření BMD
A2: věk v letech při předpředposledním měření BMD
S0: standardizovaná hodnota BMD pro věk $A0$ v g/cm²
S1: standardizovaná hodnota BMD pro věk $A1$ v g/cm²
S2: standardizovaná hodnota pro věk $A2$ v g/cm²
M0: hodnota BMD naměřená ve věku $A0$ v g/cm²
M1: hodnota BMD naměřená ve věku $A1$ v g/cm²
M2: hodnota BMD naměřená ve věku $A2$ v g/cm²
AF: věk v letech, pro nějž je předpovídána hodnota BMD
SF: standardizovaná hodnota BMD pro věk AF v g/cm²
MF: předpovídána hodnota BMD pro věk AF v g/cm²

M1, M2 atd. Hodnoty S0, S1, S2 atd. značí příslušné standardizované hodnoty BMD opět k příslušnému věku A0, A1 a A2.

BMS je definován jako rozdíl $BMS = M0 - S0$. Je-li hodnota BMS větší než +0,2 pokládáme stav kosti za optimální, v mezích +0,2 až -0,2 za normální a pro BMS menší než -0,2 za varovný.

BMT je definován výrazem $BMT = (DM-DS)/(A0-A1) = (M0 - M1 - (S0 - S1))/(A0 - A1)$. Je-li tato hodnota kladná, hodnotíme stav jako pozitivní, resp. příznivý, v opačném případě jako negativní.

$BMR = (M0 - M1)/(A0 - A1) - (M1 - M2)/(A1 - A2)$ určuje, zda a jak se BMT s přibývajícím věkem zhoršuje (hodnoty záporné) či zlepšuje (hodnoty kladné).

ACP je věk, ve kterém hodnota BMS klesla nebo se na základě dosavadního průběhu závislosti $BMD = f(A)$ předpokládá, že klesne pod hodnotu -0,2. Hodnotu ACP proto vypočteme jako věk, ve kterém $BMDI - BMDS = -0,2$. Pro náš výše uvedený případ vychází hodnota $ACP = 97,087$, to znamená, že nebezpečí osteoporózy u tohoto jedince je zatím ještě velmi vzdálené.

Prevence a léčba osteoporózy

Abychom pro konkrétního pacienta s určitým genetickým vybavením a stavem vnitřního prostředí, obklopeném určitým zevním prostředím mohli stanovit co nejoptimálnější způsob prevence, případně i léčby osteoporózy, museli bychom velmi přesně, a to i kvantitativně, znát důsledky změn způsobovaných jednotlivými faktory ovlivňujícími kvalitu kosti a jejich kombinacemi. Po získání informací o vnitřním a zevním prostředí (hormonální homeostáza, genetická výbava, výživa, životní styl) by pak již nemělo být obtížné sestavit počítačové programy tak, aby počítač po zadání všech základních údajů o pacientovi sestavil i několik alternativních doporučení, co se týče životních podmínek a životosprávy, které by měly vést k co nejoptimálnějšímu usměrnění průběhu $BMD = f(A)$. Zatímco možnost změn v genetickém vybavení pacientů není zatím prakticky realizovatelná, nezbývá než spoléhat na úpravu zevních faktorů a farmakologickou intervenci jako na

zatím jediné možné způsoby účinné prevence a léčby osteoporózy.

Návrh projektu řešícího otázku vlivu zevního prostředí na kostní denzitu

Při vyhodnocování BMD je možno u většího populačního celku (popřípadě ve spolupráci s několika osteologickými pracovišti) získat řadu informací, které jinak nebývají dostatečně využity. Cílem navrhovaného výzkumu by mělo být systematické a komplexní sledování závislostí parametrů BMS, BMT, BMR a ACP na jednotlivých faktorech zevního a vnitřního prostředí (výživa, životospráva, genetický kód a hormonální homeostáza) a jejich kombinacích, a to v různých věkových skupinách a u různého pohlaví, jež by byly kódovány znaky například typu XYZV, kde X by značilo pohlaví, Y měřenou lokalitu kosti, Z způsob léčby osteoporózy a V věkovou skupinu (do 21 let, 21–32 let, 32–44 let, 44–56 let, 56–68 let a nad 68 let). Výzkum by byl prováděn na základě informací získaných z formulářů, které by vyplňovali pacienti při každém měření BMD. Předpokládá se, že chyba daná subjektivním postojem k jednotlivým bodům by byla korigována vyšším počtem zpracovávaných dat.

Závěrem

Byl předložen návrh matematického modelu kostní remodelace a jeho využití při vyhledávání osob s pozdějším rizikem vzniku osteoporózy. Očekáváme, že analýza vztahů zevního a vnitřního prostředí ke kostní denzitě pomůže zodpovědět některé otázky patogeneze tohoto epidemiologicky závažného onemocnění, jeho prevence a léčby.

Poděkování: Práce byla finančně podpořena výzkumným záměrem č. 00000023761 MZ České republiky. Autoři děkují ing. Jaroslavu Feytisovi, CSc., za sestavení matematického modelu kostní remodelace.

Literatura u autorky.

Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin

S. SULKOVÁ, F. ŠVÁRA, M. FOŘTOVÁ, M. VÁLEK

Interní oddělení Strahov, 1. LF UK a VFN Praha

SOUHRN

Sulková S., Švára F., Fořtová M., Válek M.: **Nové směry v přístupu k hyperfosfatémii při selhání ledvin.**

U pacientů s chronickým selháním ledvin dochází k poruše metabolismu kalcia a fosforu. Pokles glomerulární filtrace vede k hyperfosfatémii, jejímž důsledkem je zvýšení fosfokalciového součinu, vznik extraoseálních kalcifikací a polymorbidita pacientů s chronickým selháním ledvin. Současná léčba hyperfosfatémie spočívá zejména v dietoterapii a v podávání vázačů fosfátů. Po řadu let byl jako fosfátový vázač podáván aluminium hydroxid, který se však v současnosti téměř nepoužívá pro řadu komplikací (osteomalacie, encefalopatie, neuropatie, anémie). Mezi vázače fosfátů patří rovněž soli kalcia. Kalcium karbonát se používá v Evropě a v Japonsku, kalcium acetát v USA. Nevýhodou kalciových solí je zvýšené riziko vysokého fosfokalciového součinu a extraoseálních kalcifikací. Perspektivním vázačem fosfátů je sevelamer – přípravek na bázi pryskyřice. Další dva vázače fosfátů, lanthan a cholestimid, byly zatím použity pouze v klinických studiích. Velice perspektivním lékem se jeví zcela odlišný přípravek: kalcimimetikum AMG 073, který snižuje sekreci parathormonu a fosfokalciový součin.

Klíčová slova: chronické selhání ledvin – fosfor – hyperfosfatémie.

SUMMARY

Sulková S., Švára F., Fořtová M., Válek M.: **Current approach to hyperphosphataemia in patients with end stage renal disease.**

Patients with end stage renal disease (ESRD) frequently suffer from an imbalance of phosphorus and calcium and are frequently diagnosed with hyperphosphataemia, caused by inadequate excretion of blood phosphorus by the kidney. Progressive decrease in glomerular filtration rate (GFR) leads to a progressive increase in blood phosphorus level. Hyperphosphataemia and current interventions are suggested to be the basis for multiple comorbidities in ESRD patients on chronic haemodialysis. Increased blood phosphorus levels lead to an increase in calcium-phosphorus ion product and consequent soft tissue calcifications. The current treatment of hyperphosphataemia is based on control of diet and the binding of ingested phosphates from food, especially from dietary proteins. Until recently, aluminum hydroxide and calcium salts have been used to bind ingested phosphates and thereby minimise phosphate absorption. Unfortunately, these treatments have serious side effects. Aluminum hydroxide causes bone, brain, muscle and bone marrow toxicity, resulting in osteomalacia, encephalopathy, neuropathy and microcytic anaemia, and is currently only indicated as a short-term intervention. Calcium acetate and calcium carbonate are the most commonly used calcium salts in the treatment of hyperphosphataemia. Calcium carbonate is most commonly used in Europe and Japan; whereas, calcium acetate is most commonly used in the United States. However, calcium salts might contribute to the increase in calcium-phosphorus ion product. Recently, sevelamer, a resin based phosphate binder, has been marketed in the US and Europe. Other two phosphate binders, lanthanum and colestimide, have been used in clinical trials only. The most promising, and a very different drug seems to be the calcimimetic AMG 073 due to its ability to decrease the parathyroid hormone secretion and calcium-phosphorus ion product.

Keywords: end stage renal disease – phosphorus – hyperphosphataemia.

Osteologický bulletin 2003;8(2):47–51

Adresa: doc. MUDr. S. Sulková, Všeobecná fakultní nemocnice, interní odd. Strahov, Šermířská 5, 169 00 Praha 6

Došlo do redakce: 1. 7. 2003

Úvod

Chronické selhání ledvin je stavem s pozitivní bilancí fosforu. Renální eliminace fosforu chybí, avšak přívod do organismu, vstřebávání v zažívacím traktu a metabolická produkce jsou prakticky shodné jako při normální funkci ledvin. Navíc k rozkolísání bilance fosforu v organismu a následně k hyperfosfatémii mohou přispět i některé přidružené patologické stavy (osteoresorpce při hyperparathyreóze; metabolická acidóza; katabolismus) či terapeutické postupy (zejména léčba aktivním vitaminem D) (*tabulka 2*). Současně je známo, že dobrý nutriční stav dialyzovaných pacientů je dosažitelný jen při příjmu bílkovin nejméně 1 g/kg tělesné hmotnosti, což znamená přívod fosforu podstatně vyšší, než je eliminační kapacita běžné hemodialýzy či peritoneální dialýzy.

Tradičně je retence fosforu při selhání ledvin spojována s poruchou kostního metabolismu. Je však stále víc zřejmé, že „toxicita“ fosforu není omezena jen na patogenetické mechanismy rozvoje renální osteopatie, ale je multiorganová [1]. V kontextu vysoké kardiovaskulární mortality dialyzovaných pacientů se jeví jako riziková zejména souvislost hyperfosfatémie s poškozením cév a myokardu [2].

Koncentrace fosforu v séru je při selhání ledvin zvýšená. Nez-

řídka vídáme i hodnoty vyšší než 3 mmol/l. Donedávna nebyly stanoveny žádné přípustné limity, resp. byly určovány empiricky. Obvyklá denní praxe tolerovala hladiny kolem 2 mmol/l. Ukázalo se však, že i takto zvýšená koncentrace zvyšuje riziko úmrtí (na kardiovaskulární komplikace) a negativní prognostický význam hyperfosfatémie upozornil na potřebu zpřísnit kritéria pro „doporučenou“ predialyzační koncentraci fosforu v séru [3].

Cílem sdělení je podat přehled současných znalostí o důsledcích hyperfosfatémie při selhání ledvin a o možnostech úpravy hladin fosfátů v séru.

Fosfor jako uremický toxin

Negativní důsledky hyperfosfatémie při selhání ledvin jsou uvedeny v *tabulce 1*. Lze je schematicky rozdělit do tří skupin [4]: sekundární hyperparathyreóza, extraoseální kalcifikace a kalcifylaxe a poškození kardiovaskulárního systému.

Role hyperfosfatémie v patogeneze sekundární hyperparatyreózy

Role hyperfosfatémie v patogeneze sekundární hyperparatyreózy je multifaktoriální. Podle tradiční, avšak dnes již opuštěné „trade-off“ hypotézy Brickera a Slatopolského klesá při hyperfos-

fatémii přímým fyzikálně-chemickým mechanismem koncentrace kalcia v séru a následně stoupá sekrece PTH [5]. Fosfaturický efekt parathormonu koncentraci fosforu v séru sníží, ovšem za cenu stimulační činnosti příštítných tělísek.

Tato teorie je dnes považována za příliš zjednodušenou. Fosfor stimuluje činnost příštítných tělísek více mechanismy, přímými i nepřímými [6]. Inhibicí aktivity 1-alfa-hydroxylázy snižuje produkci kalcitriolu. Deficit tohoto aktivního vitamínu D vede k hypokalcémii, jejímž důsledkem je hyperparathyreóza. Dále je prokázáno, že hyperfosfatémie sama o sobě stimuluje produkci PTH tím, že zvyšuje stabilitu mRNA pro parathormon (neboli na posttranslační úrovni) a zároveň zvyšuje i proliferativní potenciál buněk příštítných tělísek.

Dalším negativním důsledkem hyperfosfatémie v kontextu poruchy kostního metabolismu je inhibice aktivity 1-alfa-hydroxylázy v ledvinách, tj. enzymu, přeměňujícího vitamín D na vlastní aktivní látku (kalcitriol). Deficit kalcitriolu při renálním selhání je tedy minimálně dvojnásobně: chybí funkční renální parenchym a navíc je při hyperfosfatémii v reziduálních nefronech inhibována hydroxyláza [7]. Tím je stimulována sekrece parathormonu, který následně naopak aktivitu hydroxylázy stimuluje.

Je třeba též vědět, že hyperfosfatémie znamená „rezistenci“ na kalcitriol. Pokud není hyperfosfatémie korigována, kalcitriol není v supresi PTH účinný. Mechanismus této rezistence není jasný, jsou uváděna tři možná vysvětlení: přímý vliv PTH na proliferaci buněk příštítných tělísek a tudíž na jejich velikost, interference fos-

foru s vazbou vitamínu D na receptor (VDR) či interference fosforu s receptorem pro Ca (calcium-sensing receptor, CaR) [4]. Kontrola fosfatémie je tedy jedním ze základních předpokladů úspěchu konzervativní terapie hyperparathyreózy aktivním vitamínem D.

Extraoseální kalcifikace a kalcifylaxe

Extraoseální kalcifikace představují u pacientů se selháním ledvin v současné době velký problém. Jejich výskyt se udává u přibližně jedné čtvrtiny pacientů vstupujících do dialyzačního programu, po 9 letech dialýzy je již postiženo 80 % pacientů [8]. Vyslovené špatnou prognózu má forma kalcifikací, označovaná jako kalcifylaxe [9].

Hyperfosfatémie představuje jeden z rozhodujících vyvolávajících momentů, zejména, je-li spojena s hyperkalcémií (tzn. je vysoký tzv. fosfokalciový součin). Takováto situace nastane například při nevhodně volené terapii aktivním vitamínem D, zejména při souběžném podávání kalciových preparátů. Jinou situací je akcentovaná hyperparathyreóza, kdy je osteoresorpce uvolňována z kostí vápník i fosfor. Predispozicí je však i nízký kostní obrat (adynamická kostní nemoc, například při nadměrné supresi příštítných tělísek), kdy kalcium a fosfor nemohou být „zabudovány“ do kostního minerálu.

Mechanismus, kterým vysoká koncentrace fosforu v séru způsobuje kalcifikace u dialyzovaných pacientů, není přesně znám. Nejedná se však jen o pasivní precipitaci, avšak o aktivní děj (hyperfosfatémie vede k „up-regulaci“ exprese osteopontinu a dalších proteinů „kostní matrix“ v hladké svalovině cév) [10].

Výsledná situace, tj. daná koncentrace fosforu v séru a její důsledky, je tedy odvislá nejen od selhání ledvin jako takového (= retence fosforu v organismu), ale souvisí i se způsobem, jakým fosfatémii resp. poruchu fosfokalciového metabolismu korigujeme [11].

Hyperfosfatémie a kardiovaskulární postižení

Kalcifikace myokardu má různé projevy, k nimž patří ischemie, srdeční selhání, chlopní vady či arytmie. Pochopitelně tyto manifestace nevznikají jen v důsledku poruchy fosfokalciového metabolismu, ale jsou výsledkem celé řady dalších faktorů, ať již spojených se selháním ledvin, či patřících do obvyklých rizikových momentů. Ateroskleróza je u dialyzovaných pacientů urychlena a cévy jsou kromě toho i zvýšeně rigidní, resp. méně pružné („stiffening“). S vysokou rigiditou cév jsou spojovány věk, trvání chronické dialyzační léčby, koncentrace fibrinogenu v séru a předepsaná dávka kalcium karbonátu [12].

Hyperfosfatémie ve vztahu ke kardiovaskulárnímu postižení při selhání ledvin je v současné době předmětem intenzivních diskuzí [3]. Je zřejmé, že přispívá ke kalcifikacím cév, a to jak sama o sobě, tak i v důsledku postupů používaných v jejím ovlivňování (léčba kalciovými vazáči fosfátů). Přinejmenším část této „kardiotoxicity“ však může být důsledkem hyperparathyreózy.

Hyperfosfatémie podle nedávných studií indukuje proliferaci a diferenciaci endoteliálních cévních buněk v buňky podobné osteoklastům, které pak mají aktivní roli v cévních kalcifikacích. Tyto nálezy dokládají přímou účast hyperfosfatémie na cévní patologii dialyzovaných pacientů [13].

Přímé spojení hyperfosfatémie s postižením kardiovaskulárního aparátu může být ještě další: byla popsána souvislost s hypertenzí, hyperkinetickou cirkulací a zvýšenou srdeční prací [14].

Doporučená koncentrace fosforu a možnosti jejího dosažení

Na základě pozorování, že hyperfosfatémie je negativním prognostickým faktorem a vzhledem k multifaktoriální toxicitě fosforu je v současné době doporučováno udržovat koncentraci fosforu před dialýzou nižší než 5,5 mg%, tj. nižší než 1,78 mmol/l (převodní koeficient z mg% na mmol/l je 0,3228) [3,15].

Tabulka 1
Toxicita fosforu při selhání ledvin

- snížení aktivity 1-alfa-hydroxylázy (nepřímá stimulace sekrece PTH)
- přímá stimulace sekrece PTH
- přímá stimulace proliferace buněk PT tělísek (hyperplazie tělísek)
- extraoseální kalcifikace
- kalcifylaxe
- rezistence na vitamín D
- kardiovaskulární toxicita (hemodynamické změny; hypertrofie LK aj.)

Tabulka 2
Faktory ovlivňující koncentraci fosforu v krvi při selhání ledvin

- příjem v potravě
- vazače fosfátů v zažívacím traktu
- léčba vitamínem D
- účinnost dialýzy
- anabolismus/katabolismus
- kostní resorpce (stupeň hyperparathyreózy; lokální faktory)
- ostatní

Tabulka 3
Selhání kontroly fosfatémie při selhání ledvin

- nedodržování diety s omezením fosforu
- různá (a neoptimální) účinnost vazačů (typ preparátů, doba podání)
- neužívání vazačů fosfátů v GIT
- nedostatečná dialýza
- akcentovaná kostní resorpce při pokročilé hyperparathyreóze

Vstřebávání fosforu v gastrointestinálním traktu je pravděpodobně shodné u dialyzovaných pacientů jako u osob s normální funkcí ledvin, tj. přibližně 60–80%. Toto vstřebažené množství je vyšší, než množství, které lze odstranit běžnou hemodialýzou či peritoneální dialýzou (viz dále). V zásadě lze tedy koncentraci fosforu v séru ovlivnit čtyřmi způsoby:

- snížením příjmu fosforu (dietoterapií),
- snížením vstřebávání fosforu v zažívacím traktu (podáváním vazačů fosforu v gastrointestinálním traktu),
- zvýšením účinnosti eliminačních metod,
- léčbou případné hyperparathyreózy (je-li hyperfosfatémie důsledkem vystupňované osteoresorpcce při hyperparathyreóze).

Dietoterapie

Obvyklý přívod fosforu v dietě v evropských podmínkách se pohybuje v širokém rozmezí 800–2 000 mg/den (26–64 mmol) a úzce souvisí s příjmem bílkovin: přívod 1 gramu bílkovin na 1 kg tělesné hmotnosti znamená přívod 900–1 200 mg fosforu [16].

Dieta s nízkým obsahem fosforu tedy znamená dietu s omezením bílkovin, zejména s omezením mléčných výrobků, sýrů a ryb. Pro ilustraci: obsah fosforu v mg ve 100 g masa je průměrně 200–250, zatímco v sýrech 600–800.

Takováto výživa má však přinejmenším však dvě úskalí: vznik malnutrice a časté nedodržování předepsaných dietních doporučení (noncompliance). Samotná dietoterapie nemůže zajistit vyrovnanou (neutrální) bilanci fosforu [15].

Eliminace fosforu při dialýze

Fosfor je z velké části lokalizován intracelulárně. Proto jeho odstranění během dialýzy není možné posuzovat obvyklým indexem Kt/V , založeným na sledování kinetiky močoviny během dialýzy (močovina na rozdíl od fosforu přechází mezi kompartmenty velmi snadno) [16,17]. Vlastní eliminační děj přes dialyzační membránu probíhá poměrně rychle mechanismem difuze přes dialyzační membránu z krve do dialyzačního roztoku, avšak přestup fosforu z intracelulárního prostoru do krve je podstatně pomalejší. Rychlá a účinná dialýza (posuzováno z hlediska kinetiky močoviny) nepřináší zvýšení eliminace fosforu. Naopak, vyšší odstranění fosforu dosáhneme při prodloužení dialyzačního času a/nebo při častějších dialýzách.

Na počátku dialýzy, kdy je koncentrace fosforu v krvi vysoká, je pokles v krvi rychlejší, po 60–90 minutách se již hladina v krvi mění velmi málo, i když eliminace pokračuje.

Celkové odstraněné množství je velmi rozdílné (300–1 000 mg, obvykle 600–700 mg) a je ve vztahu nejen k parametrům dialýzy, ale i ke vstupní koncentraci fosforu v krvi.

Při třech hemodialýzách týdně je průměrně odstraněno 82 mmol

(2 540 mg) fosforu, tj. při příjmu 7 000 mg a vstřebaženém množství 4 000 mg (tj. se započítáním efektu vazačů) je stále bilance fosforu pozitivní. Ovšem při každodenních dialýzách (buď pomalých, déle trvajících, v průběhu noci, nebo krátce trvajících například ve večerních hodinách množství dvojnásobné i větší a u těchto pacientů je dosažena normofosfatémie bez potřeby vazačů fosfátů [18,19].

Pro odstraňování fosforu není rozhodující clearance dialyzátoru. I když například synteticky modifikovaná celulóza má clearance fosfátů vyšší, je podstatně důležitější dialyzační čas, než tato charakteristika (a to právě díky pomalému interkompartmentovému přestupu, který je limitujícím faktorem účinnosti). Ze stejného důvodu rovněž není souvislost mezi typem dialyzační membrány, typem dialyzačního roztoku či typem procedury (difuze vs konvekce) a odstraněným množstvím fosforu z organismu.

Vazače fosforu v GIT

Jedná se o zcela zásadní terapeutický postup v korekci fosfatémie dialyzovaných pacientů [15,20,21]. Podstatou je perorální aplikace látky, která vyváže fosfor v zažívacím traktu a ten se nevstřebá, ale spolu s vazačem vyloučí stolicí. Při podávání vazačů se absorpce fosfátů sníží z obvyklých 60–80 % na přibližně 40 %, ovšem jednotlivé preparáty se ve vazebné kapacitě liší a vliv mají i další okolnosti (pH v žaludku resp. v příslušném úseku GIT, doba podání vazače ve vztahu k jídlu, solubilita jednotlivých přípravků, apod.). Ideální vazač fosfátů neexistuje.

K preparátům, vážícím fosfor v zažívacím traktu u dialyzovaných pacientů, patří aluminium hydroxid (dnes již téměř opuštěn), kalcium karbonát či kalcium acetát, sevelamer, lantanum karbonát a sloučeniny na bázi železa.

Aluminium hydroxid

Je ve vazbě fosforu v zažívacím traktu velmi účinný. V této indikaci byl používán dlouhá desetiletí, dnes však se prakticky ve světě nepodává, u nás se nepodává vůbec. Je totiž prokázáno, že jeho dlouhodobá aplikace vede k akumulaci alumina v organismu a k závažným komplikacím (aluminiová osteopatie, encefalopatie a anémie) [22,23,24]. Pakliže je na některých pracovištích používán, tak jen výjimečně a krátkodobě, pouze u pacientů se zachovalou diurézou; indikací je vyčerpání jiných současných terapeutických přístupů.

Kalcium karbonát a kalcium acetát.

V současné době je jednoznačně nejrozšířenějším vazačem fosfátů v zažívacím traktu kalcium karbonát. Podává se v denních dávkách několika gramů. U nás je obvyklá dávka 1,5–3 g (3 až 6 tablet po 0,5 g) denně, v zahraničí se však běžně podává i pět gramů a více. Obsah elementárního kalcia je 400 mg.

Tabulka 4

Vazače fosforu v GIT: klinické srovnání dosud používaných preparátů

• Al vazače

Kdy ano: je-li zachovaná rezid.funkce ledvin. Jen krátkodobé podávání.

Kdy ne: dlouhodobá chronická hemodialyzační léčba. Anurie. Adynamická kostní nemoc.

• Ca vazače

Kdy ano: hypokalcémie. Situace, kdy ke korekci hyperfosfatémie stačí nízké dávky (do 2–3 gramů/den).

Kdy ne: Hyperkalcémie. Adynamická kostní nemoc. Nutnost vysokých dávek vazačů.

• Sevelamer

Kdy ano: hyperkalcémie (normokalcémie). Adynamická kostní nemoc. Perspektiva dlouhodobé chronické hemodialýzy. S výhodou při současné hypercholesterolemii. Extraoseální kalcifikace.

Kdy ne: nejsou známy žádné klinické kontraindikace.

Efektivita kalcium karbonátu jakožto vazače fosfátů v zaživacím traktu klesá se stoupající hodnotou pH, tj. například podávání inhibitorů H_2 receptorů snižuje účinnost vazby, konkrétně to bylo prokázáno pro famotidin [25]. Udává se však, že nejvyšší vazebný efekt je dosažen, je-li preparát podáván s jídlem („timing“ podání).

Jiným preparátem, obsahujícím kalcium, je kalcium acetát. Někdy je považován za účinnější než kalcium karbonát. Avšak při srovnání vazebné kapacity (kalcium acetát váže 1,04 mg fosforu na 1 mg absorbovaného Ca, kalcium karbonát váže 0,57 mg fosforu na 1 mg absorbovaného Ca) a obsahu elementárního kalcia v obou preparátech (40 % u kalcium karbonátu, 25 % u kalcium acetátu) zjistíme, že potřebné množství obou preparátů pro vyvážení daného množství fosforu v GIT je prakticky totožné. Kalcium acetát je rutinně používán v USA, v Evropě převažuje karbonát [18].

Pozorování, že kalcium karbonát je spojen se zvýšeným rizikem ukládání kalciových solí do cév a do orgánů, zpochybnila jeho dlouhodobou bezpečnost (přínejmenším bezpečnost vyšších dávek) a řada prací upozorňuje na nutnost změnit strategii přístupu ke korekci fosfatémie [12,20,21].

Sevelamer

Zcela odlišným preparátem je sevelamer, zavedený do klinického používání v USA v roce 1997. Jedná se o preparát na bázi pryskyřice, kompletně rezistentní k degradaci digestivními enzymy, který se vůbec v gastrointestinálním traktu neabsorbuje. Původně byl vyvinut jako hypolipidemikum. Neobsahuje kalcium ani aluminium a ani žádné jiné kovy. Jeden gram váže in vitro při neutrálním pH přibližně 2,6 mmol fosforu [26]. In vivo je účinnost ve vazbě fosforu srovnatelná s kalcium acetátem.

Byla již publikována celá řada pozitivních zkušeností [27,28,29]. Pro adekvátní kontrolu fosfatémie jsou však často potřebné relativně vysoké dávky (až 5–6 g), což představuje i více než 12 tablet po 400 mg či více než 6 tablet po 800 mg za den.

Sevelamer (Renagel) prokazatelně snižuje hladinu LDL, což je velmi vítaným efektem [28], neboť tímto mechanismem může aditivně přispět ke zlepšení stavu cév dialyzovaných pacientů. Teoreticky může nastat snížení hladiny vitaminů rozpustných v tucích, tento důsledek je v literatuře diskutován, avšak pravděpodobně nemá velký klinický dopad. U nás je preparát registrován a je možné ho předepsat na recept, s dodržáním indikačních omezení. Určitou nevýhodou je vysoká cena.

Lantanum karbonát

Ve vývoji je vazač fosfátů obsahující lantan (lantanum carbonicum). Kation lantanu váže fosfor a tvoří nerozpustnou sloučeninu, která se v zaživacím traktu prakticky nevstřebává. Pokud se lantan do organismu vstřebá, je vylučován do žluči, nikoliv ledvinami (což je zásadní rozdíl oproti aluminium). Zcela nově byla publikována první dlouhodobá klinická zkušenost s podáváním lantanu uhličitého [30]. V multicentrické randomizované studii byla nejen ukázána jeho účinnost v korekci fosfatémie, ale bylo dokumentováno histomorfometrickým vyšetřením kostní biopsie, že roční podávání nemá negativní vliv na kostní tkáň, neboť u žádného pacienta nedošlo k rozvoji adynamické formy renální osteopatie. Naopak, takovéto vstupní nálezy se po roce změnila na tzv. „smíšenou“ formu, která je považována za podstatně příznivější).

Preparát má již svůj název (Fosrenol®), není však v rutinním klinickém používání.

Sloučeniny trojmocného železa

Další skupinou, jejíž schopnosti vázat fosfor v zaživacím traktu jsou intenzivně studovány, jsou sloučeniny trojmocného železa. Schopnost těchto sloučenin vázat na sebe potravou přijímaný fosfor je známa již od 40. let dvacátého století, kdy byly publikovány práce, ukazující, že dieta s vysokým příívodem Fe v potravě může způsobit hypofosfatémii s klinickými projevy (snížení kostní hmo-

ty, zpomalení růstu, rachitis) [31].

Renesanci zájmu o sloučeniny Fe v této specifické indikaci můžeme pozorovat v posledních letech, kdy hliníkové preparáty jsou již zcela opuštěny a přibývají sdělení, která dokladují rizikost kalciových vazačů. V experimentu na zvířatech jsou srovnány vazebné schopnosti třech různých železitých sloučenin. Byly již publikovány i první studie humánní, které porovnávají účinnost Fe-vazačů s „klasickou“ léčbou, založenou na použití vazačů na bázi alumina a kalcia.

Sloučeniny Fe, které je možné použít jako vazače fosforu, lze chemicky rozdělit do 2 skupin. Do první skupiny patří sloučeniny, kde je železo navázáno na makromolekulární organické látky, např. modifikovaný dextran, nebo polymaltózový komplex, do druhé skupiny pak patří jednoduché organické a anorganické sloučeniny, např. Fe-citrát, Fe-amonium citrát a Fe chlorid [31,32,33,34]. Všechny tyto látky prokázaly schopnost absorbovat dietně přijatý fosfor (dokumentováno nárůstem stolicí vylučovaného fosforu a poklesem fosforu vylučovaného do moči). Ovlivnění sérových koncentrací fosforu bylo ale méně výrazné a ve srovnání se stejnou dávkou Ca vazače byly dosaženy hodnoty P v séru vyšší, resp. stupeň poklesu fosfatémie nižší (o 0,38 mmol/l při sloučeninách Fe oproti 0,85 mmol/l při podávání kalcium karbonátu) [31]. Schopnost Fe sloučenin absorbovat P je tedy zřejmě nižší než u kalciových preparátů, což může být podmíněno nižším podílem „aktivní“ látky (fe-citrát, který je nejčastěji zkoumaným vazačem na bázi Fe, obsahuje jen 23 % železa).

Fe-sloučeniny, podávané perorálně mají stejné nežádoucí účinky jako podobné látky, které indikujeme z důvodu sideropénie nebo sideropénické anémie. Pravidlem je tmavé zbarvení stolice, časté a nepříjemné, i když většinou nezávažné jsou gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, ale i zácpa, meteorismus, abdominální dyskomfort apod.). Potenciální výhodou Fe-vazačů může být fakt, že absorbované železo může být lehce metabolizováno při syntéze hemoglobinu a pacienti tak mohou z léčby Fe preparáty profitovat také ve smyslu korekce sekundární anémie. Nicméně zkušenosti s vazači fosfátů na bázi Fe zatím neprokročily rámcem klinických zkoušek a na jejich zavedení do praxe resp. určení definitivního významu těchto léků v léčbě hyperfosfatémie u pacientů s chronickým selháním ledvin si ještě budeme muset počkat.

Jiné

Byly zkoušeny i soli hořčičku, nejsou však podávány v běžné praxi, vzhledem k riziku hypermagnezémie a zejména vzhledem k velmi časté gastrointestinální intoleranci.

Stejně tak má časté nežádoucí gastrointestinální účinky jiný potenciální vazač, cholestimid [35].

Suprese PTH

Někdy však není příčinou „rezistentní“ hyperfosfatémie ani jeho vysoký příívod či nedostatečná eliminace, ale jeho vysoké uvolňování z kostí vlivem osteoresorpční aktivity parathormonu. I když tato situace není častá, může být opomenuta. Řešení akcentované hyperparathyreózy je mimo rámec tohoto sdělení. Připomeneme jen, že v konzervativní léčbě je používán aktivní vitamin D, s cílem přímé suprese aktivity příštítých tělísek. Tento postup však není bez rizika, neboť vitamin zvyšuje nejen vstřebávání vápníku v gastrointestinálním traktu, ale i vstřebávání fosforu. Navíc, je-li při podávání vápníku hyperfosfatémie, jsou příštítná tělíska na vitamin D „rezistentní“. Nastane tedy situace, kdy je vysoká hladina PTH, hyperfosfatémie a případně též hyperkalcémie. Tato situace je vysoce riziková z hlediska extraoseálních kalcifikací, včetně syndromu kalcifylaxe. Řešením je neodkladná parathyreoidektomie.

V perspektivě terapie renální osteopatie se očekává výrazný přínos kalcimimetik. Dosud nejsou v běžném používání, ale zprávy o klinických zkouškách jsou velmi slibné. V souvislosti s ko-

rekcí hladin fosforu je třeba zmínit efekt kalcimimetika AMG 073 [36]. Pacienti léčení tímto preparátem vykazovali 7,5% pokles koncentrace fosforu (oproti nárůstu o 10 % u pacientů léčených placebem). Kalcimimetika jsou tedy první skupinou léků, kdy je dosahován souběžně pokles PTH a pokles fosfokalciového součinu. I tyto preparáty jsou dosud v klinickém zkoušení.

Doporučení pro praxi

V současné době máme dostatečné představy o možnostech, jakými poruchu fosfokalciového metabolismu korigovat. V praxi je však hyperfosfatémie relativně častá (možné příčiny uvádí *tabulka 3*).

Známe limity, které má v úpravě koncentrace fosforu v séru dietoterapie i mimotělní eliminace. Rutinně jsou podávány kalciové vazáče fosfátů v zažívacím traktu, které jsou sice méně účinné, než dříve používaný aluminiumhydroxid, ale prokazatelně méně toxické. Nejsou však tak zcela bez rizika, jak se původně soudilo. Přesto jsou stále lékem první volby, a to jednak k již zmiňované dobré účinnosti a příznivé ceně, ale též proto, že alternativní vazáče nejsou rutinně dostupné. Sevelamer je registrován, ale jeho používání je zvažováno jen u části pacientů (viz dále). Soli železa a lantanum karbonát nejsou do klinické praxe zavedeny.

Praktická doporučení jsou v současné době následující (*tabulka 4*): je-li potřebná dávka kalcium karbonátu poměrně malá a je-li takto možno dosáhnout cílové koncentrace fosforu v séru a současně nenastává hyperkalcémie a nejsou přítomny extraoseální kalcifikace, není důvod tento preparát měnit za jiný.

Pokud hyperfosfatémie přetrvává, je třeba zkontrolovat, zda pacient preparát užívá (a zda je lék užíván s jídlem, nikoliv mezi jídly) a zda je dostatečně účinná dialýza. Pokud je toto splněno a další zvyšování dávek kalcium karbonátu je už rizikové (hyperkalcémie, kalcifikace), je na místě předepsat sevelamer.

Závěr

Stávající poznatky o multifaktoriální toxicitě hyperfosfatémie při selhání ledvin jsou jednoznačným důvodem ke zpřísnění požadavků na korekci hladiny fosforu v krvi. Současné postupy spočívají zejména v aplikaci vazáčů fosfátů v zažívacím traktu, i když dietoterapii nelze opominout a dostatečně účinná dialýza je nezbytností.

Ideální vazáč fosforu by měl být bezpečný a dobře tolerovatelný, chuťově přijatelný, neabsorbovatelný, v případě absorpce snadno eliminovatelný, levný, vysoce účinný a specifický. Z tohoto pohledu se jako ideální nejeví žádný současný známý preparát.

Aluminium hydroxid je sice velmi účinný a přitom levný, ale vstřebává se a je prokazatelně toxický. Kalciové soli jsou levné a účinné, avšak přibývají zprávy o jejich nežádoucích účincích, zejména o extraoseálních kalcifikacích. Nově je v klinické praxi používán sevelamer, jehož výhodou je současné příznivé ovlivnění hladiny lipidů, nevýhodou vysoká cena. Jsou dokončovány klinické zkoušky s lantanum karbonátem a ve vývoji jsou preparáty na bázi železa. Ke korekci hyperfosfatémie přispívá i terapie hyperparathyreózy. Léčba aktivním vitaminem D je velmi účinná, avšak je nutno znát její limity a rizika. Výhledově mohou být přínosem kalcimimetika. I přes současné postupy je hyperfosfatémie u dialyzovaných pacientů častá. Nové preparáty a nové terapeutické postupy jsou proto v nefrologické veřejnosti očekávány s velkou nadějí.

Literatura

- Amann K, Gross ML, London GM, et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2085–2087.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic HD patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607–617.
- Cannata-Andia JB, Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17, Suppl.11:16–19.
- Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999;56, Suppl. 73:31–37.
- Bricker N, Slatopolsky E. On the pathogenesis of uremic state An exposition of the „trade-off-hypothesis“. *N Engl J Med* 1972;286:1093–1099.
- Llach F. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, Suppl. 3:57–61.
- Fořtová M, Sulková S, Uhrová J, et al. Parametry kostního metabolismu u pacientů s různým stupněm poškození funkce ledvin. *Čas Lék čes* 2003;142:112–116.
- Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:336–339.
- Válek M, Sulková S, Schestauberová E, et al. Syndrom kalcifylaxe jako komplikace chronického selhání ledvin. *Čas Lék čes* 2002;141:355–358.
- Chen NX, O'Neil KD, Duan D, et al. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2002;62:1724–1731.
- Salusky IB, Goodman WG. Managing phosphate retention: is a change necessary? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1738–1742.
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:37–42.
- Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:10–17.
- Marchais S, Metivier F, Guerin A, et al. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2178–2183.
- Locatelli F, Cannata-Andia JB, Druke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723–731.
- Rufino M. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13, Suppl.13:65–67.
- Gutzwiller JP, Schneditz D, Huber A, et al. Estimating phosphate removal in haemodialysis and additional tool to quantify dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1037–1044.
- Rocco MV, Easter L, Makoff R. Management of hyperphosphataemia with calcium-based binders. *Sem Dial* 1999;12:195–201.
- Pierratos A. Daily hemodialysis: Why the renewed interest? *Am J Kidney Dis* 1998;32, Suppl. 4:76–82.
- Musci I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure-new approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2457–2460.
- Malluche HH, Mawad H. Management of hyperphosphataemia of chronic kidney disease: lessons from the past and future directions. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1170–1175.
- Sulková S, Válek A. Toxicita aluminia při chronickém selhání ledvin. *Čas Lék čes* 1986;125:1500–1504.
- Sulková S. Aluminiová osteopatie – zkušenosti s léčbou. *Vnitřní lékařství* 1993;39:459–464.
- Dunea G. Dialysis dementia: an epidemic that came and went. *ASAIO J* 2001;47:192–194.
- Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al. Effect of histamine H2 receptor antagonist on the phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1090–1094.
- Burke SK, Slatopolsky A, Goldberg DI. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1640–1644.
- Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:694–701.
- Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, et al. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium phosphate product and lipid profile on haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907–2914.
- Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbable, calcium and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2303–2310.
- D'Haese PC, Spasovali G, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol(tm)) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63, Suppl. 85:73–78.
- Hergesell O, Ritz E. Phosphate binders on iron basis. A new perspective? *Kidney Int* 1999;56, Suppl. 73:42–45.
- Spengler K, Follarrann H, Boos KS, et al. Cross-linked iron dextran is an efficient oral phosphate binder in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:808–812.
- Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, et al. Effect of ferric polymaltose complex as a phosphate binder in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1045–1047.
- Yang WCh, Syng ChS, Hou ChCh et al: An open label, crossover study of a new phosphate binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:265–270.
- Date T, Kawashita Y, Satake N. Efficacy of colestimide as a phosphate binder in patients on chronic hemodialysis. *J Jpn Soc Dial Ther* 2001;34:111–117.
- Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248–254.

Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu

Š. KUTÍLEK, E. MÁROVÁ¹, J. BARCALOVÁ¹, M. BAYER

Klinika dětského a dorostového lékařství

¹*Oddělení klinické biochemie*

1. Lékařská fakulta UK a Všeobecná fakultní nemocnice Praha

SOUHRN

Kutílek Š., Márová E., Barcalová J., Bayer M.: **Hodnoty celkové aktivity alkalické fosfatázy v séru u dětí v závislosti na věku a růstu.**

Aktivita alkalické fosfatázy v séru (S-ALP) je ukazatelem kostní formace. V dětském věku představuje kostní izoforma ALP až 90 % celkové S-ALP. Naším cílem bylo získat průměrné hodnoty celkové S-ALP pro jednotlivé populační ročníky dětského věku, zjistit trend v závislosti na věku a vztah celkové S-ALP k růstové rychlosti. Pro zhodnocení jsme získali výsledky S-ALP od 710 dětí (363 chlapců a 347 dívek) ve věku 0–16 let. Celková aktivita S-ALP je u obou pohlaví nejvyšší v průběhu prvních dvou let věku, u chlapců pak dochází ve stáří 7 let k přechodnému vzestupu S-ALP. Vzestupný, ale nevýznamný trend S-ALP je patrný u chlapců mezi 11. a 15. rokem věku a u dívek mezi 9. až 13. rokem věku. Uvedené výsledky lze vysvětlit rychlým tělesným růstem a vysokým stupněm kostní formace v průběhu prvních dvou let života, zvýšením přírůstku kostního minerálu u chlapců mezi 7.–8. rokem věku a značnou interindividuální variabilitou v nástupu a trvání puberty a růstového spurtu. Hodnoty celkové S-ALP ukazují v závislosti na věku obdobný trend jako dříve popsáné hodnoty kostní izoformy ALP. Korelace mezi hodnotami S-ALP a průměrnou růstovou rychlostí byly u chlapců i dívek signifikantní ($r = 0,48$ a $0,59$, $p < 0,001$). Pro rutinní informaci o stavu kostní formace postačuje u dětí výsledek vyšetření celkové S-ALP.

Klíčová slova: alkalická fosfatáza – růst – děti.

SUMMARY

Kutílek Š., Márová E., Barcalová J., Bayer M.: **Total serum alkaline phosphatase activity and its relationship to age and growth in children.**

Serum activity of alkaline phosphatase (S-ALP) has been used for many years as a marker of bone metabolism. During childhood up to 90% of total S-ALP is of skeletal origin. Our aim was to evaluate the total S-ALP values in a pediatric reference population and to look for relationship between total S-ALP and growth rate. We obtained age-dependent values of total ALP for boys ($n = 363$) and girls ($n = 347$) aged 0 to 16 years. We observed highest S-ALP within the first two years of life in both sex, with another S-ALP peak in boys at the age of 7 years. There was a tendency toward higher S-ALP which failed to reach statistical significance in boys aged 11.00–14.99 years and in girls between 10.00–12.99 years of age. This was followed by a significant drop in S-ALP in the following years. These findings can be attributed to increased growth velocity in the first two years of life, to temporary increase in total body calcium between ages 7 and 8 years in boys, and to the large interindividual variability in the onset and duration of puberty and pubertal growth spurt. The obtained data bear similarity to previously reported age-dependent changes in bone isoform of ALP. Throughout all age-groups, the total S-ALP correlated significantly with the mean growth rate in boys ($r = 0.48$, $p < 0.001$) and girls ($r = 0.59$, $p < 0.001$). In conclusion, total S-ALP can be used as a routine marker of bone formation in children.

Keywords: alkaline phosphatase – growth – children.

Osteologický bulletin 2003;8(2):52–55

Adresa: doc. MUDr. Štěpán Kutílek CSc., Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha, Ke Karlovu 2, 120 00 Praha 2

Došlo do redakce: 9. 6. 2003

Úvod

Alkalická fosfatáza (ALP) je membránovým enzymem, který se nachází v řadě orgánů. Celková aktivita ALP v séru (S-ALP) vyjadřuje stupeň produkce enzymu především v játrech a osteoblastech [1]. Existují 3 tkáňově specifické izoenzymy ALP (intestinální, placentární a placentárnímu podobný) a jeden tkáňově nespecifický izoenzym, zahrnující izoformy jaterní, kostní a renální. Kostní izoforma ALP je přítomna v membráně osteoblastů a v membránových váčcích kostní kalcifikující matrix. Její aktivita v séru je průkazným ukazatelem kostní formace [1–6]. V dospělosti je poměr kostní a jaterní izoformy ALP vyrovnaný, v dětském věku představuje kostní izoforma ALP až 90 % celkové S-ALP [4]. Aktivita kostní izoformy ALP u zdravé populace je nejvyšší v dětství, vrcholů dosahuje v průběhu prvních 2 let života, dále pak mezi 6.–8. a 12.–14. rokem života, což koreluje s hodnotami ukazatelů kostní resorpce. Byla prokázána vysoká a signifikantní korelace kostní izoformy ALP s aktivitou tartarát resistentní kyselé fosfatázy (TRACP) v plasmě, močovou exkrecí hydroxyprolinu a růstovou křivkou u dětí [2]. Je popisováno, že pro základní in-

formaci o stavu kostní formace postačuje u dětí vyšetření celkové S-ALP, neboť tato signifikantně koreluje s aktivitou kostní izoformy [4]. Naším cílem bylo získat průměrné hodnoty celkové S-ALP pro jednotlivé populační ročníky dětského věku, zjistit trend v závislosti na věku a vztah celkové S-ALP k růstové rychlosti.

Soubor a metodika

V roce 2001 bylo provedeno celkem 2 290 vyšetření celkové aktivity S-ALP u pacientů Kliniky dětského a dorostového lékařství v rámci rutinních vyšetření či člených vyšetřovacích programů. Krev byla odebírána nalačno, mezi 8.–11. hodinou ranní. Celková aktivita ALP byla měřena v séru za použití substrátu 4-nitrofenylfosfátu v N-methyl-D-glutaminovém pufru, kdy dochází ke štěpení na 4-nitrofenol a fosfát. ALP je aktivována chloridem sodným. Mírou aktivity enzymu je množství uvolněného 4-nitrofenolu, který se stanovuje fotometricky kinetickým postupem. Výsledky S-ALP byly vyjádřeny v $\mu\text{kat/l}$.

Pro zhodnocení jsme retrospektivně vybrali výsledky S-ALP od 710 dětí (363 chlapců a 347 dívek) ve věku 0–16 let. Jednalo se

o děti, které netrpěly chorobami postihujícími skelet, neužívaly léky ovlivňující kostní metabolismus a u nichž byly normální hodnoty S-ALT, AST, GMT, bilirubinu, močoviny a kreatininu (*tabulka 1*). Tělesná výška všech vyšetřovaných dětí byla v rozmezí 3. až 97. percentilu pro českou dětskou populaci [7]. U pacientů s opakovanými odběry krve a opakovaným vyšetřením S-ALP byl přijat do hodnocení vždy výsledek S-ALP z prvního odběru. Pro každý populační ročník a pohlaví byly vypočteny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky S-ALP. Hodnoty jednotlivých populačních ročníků byly pro každé pohlaví vzájemně komparovány za použití analýzy rozptylu jednoduchého třídění (ANOVA).

Pro každý populační ročník a pohlaví byly korelovány hodnoty S-ALP s hodnotou příslušné průměrné růstové rychlosti (cm/rok), která byla získána z posledních dostupných výsledků celostátního antropologického výzkumu dětí a mladistvých [7]. Stejným způsobem byly poté společně korelovány hodnoty od chlapců a dívek. Výsledky byly považovány za statisticky signifikantní při hladině významnosti $p < 0,05$ a méně.

Výsledky

Nejvyšší průměrné hodnoty S-ALP byly zjištěny u dětí obojího pohlaví mladších 1 roku (*tabulky 2 a 3, grafy 1 a 2*). Tyto hodnoty byly signifikantně vyšší než průměrné hodnoty u ostatních populačních ročníků ($p < 0,05$ až $0,0003$ v závislosti na ročníku). Mezi prvním a druhým rokem věku došlo u obou pohlaví k signifikantnímu poklesu průměrné hodnoty S-ALP ($p < 0,03$). U chlapců byla tato hodnota ovšem nadále významně zvýšena oproti hodnotám ve věku 2,00–6,99 roku ($p < 0,05$), ve věku 8,00–10,99 roku ($p < 0,02$) a ve věku 15,00–16,99 roku ($p < 0,001$). U dívek byla tato hodnota rovněž nadále významně zvýšena oproti hodnotám ve věku 2,00–5,99 roku ($p < 0,05$) a ve věku 13,00–16,99 roku ($p < 0,001$). V dalších letech již byl vývoj hodnot S-ALP poněkud rozdílný v závislosti na pohlaví. Ve věku 2,00–6,99 let nebyly hodnoty S-ALP u chlapců vzájemně signifikantně rozdílné, ve věku 7,00–7,99 let došlo u chlapců k přechodnému zvýšení S-ALP oproti hodnotám ve věku 6,00–6,99 a 8,00–10,99 roků ($p < 0,05$). Ve věku 11,00–14,99 let byla u chlapců tendence k vzestupu průměrných hodnot S-ALP s patrným nárůstem směrodatných odchylek (*tabulka 2, graf 1*). Tyto hodnoty S-ALP nebyly oproti předchozím výsledkům (věk 8,00–10,99 roků) statisticky signifikantní. Ve věku 15,00–16,99 let došlo u chlapců k významnému poklesu S-ALP ($p < 0,05$ a $0,01$) oproti hodnotám ve věku 11,00–14,99 roků.

U dívek ve věku 2,00–12,99 let nebyly hodnoty S-ALP vzájemně signifikantně rozdílné. Ve věku 6,00–7,99 let byla u dívek patrná tendence k vzestupu S-ALP s nárůstem směrodatné odchylky ve věku 7,00–7,99 let. Tyto hodnoty S-ALP nebyly oproti předchozím a následujícím výsledkům (věk 4,00–5,99 a 8,00–8,99 roků) statisticky signifikantní. Obdobně ani ve věku 9,00–12,99 let nedošlo u dívek k signifikantnímu vzestupu průměrných hodnot S-ALP,

ale byl patrný nárůst směrodatných odchylek ve věku 10,00–12,99 let (*tabulka 3, graf 2*). Ve věku 13,00–16,99 let došlo u dívek k významnému poklesu S-ALP ($p < 0,04$ až $0,001$) oproti hodnotám ve věku 2,00–12,99 roků.

Byly zjištěny signifikantní korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti pro příslušný věk a pohlaví (*grafy 3–5*). Tyto korelace byly poněkud vyšší u dí-

Tabulka 1
Kritéria pro nezařazení výsledků S-ALP do hodnocení

Chorobné stavy ovlivňující kostní metabolismus

Rachitis
Sekundární osteoporóza
Osteogenesis imperfecta
Kostní dysplázie
Hojící se fraktury
>2 fraktury v uplynulém roce
Chronické selhání ledvin
Hyperkalcémie
Hyperparatyreóza, hypoparatyreóza, pseudohyperparatyreóza
Hypertyreóza, hypotyreóza
Hypogonadismus
Tělesná výška < 3. nebo > 97. percentilem
Mentální anorexie
Crohnova nemoc
Ulcerózní kolitida
Celiakie
Intolerance laktózy
Hepatobiliární onemocnění
Homocystinurie
Juvenilní idiopatická artritida
Lupus erythematosus
Sepse
Imobilizace

Medikace ovlivňující kostní metabolismus

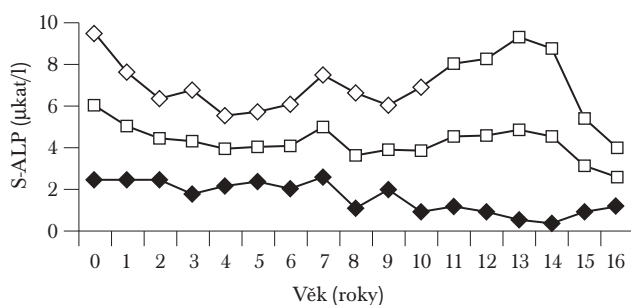
Glukokortikoidy v dávce ekvivalentní prednizonu >0,16 mg/kg/24 hod po dobu delší než 3 měsíce
Bisfosfonáty
Kalcitonin
Kalcitriol, alfacalcidol, dihydrotachysterol
Thiazidová diuretika
Furosemid
Antiepileptika (fenytoin, fenobarbital)
Hormony štítné žlázy

Abnormální laboratorní nálezy

Hodnoty S-ALT, AST, GMT, močoviny a kreatininu přesahující horní referenční hranice příslušné laboratoře pro daný věk

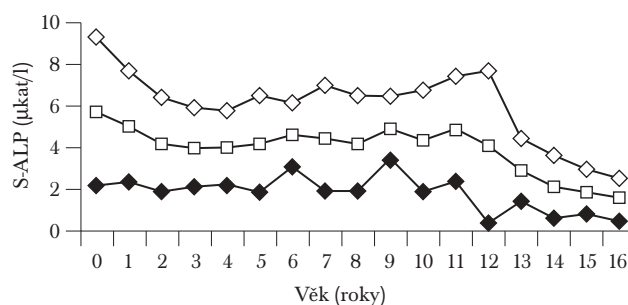
Graf 1

S-ALP v závislosti na věku u chlapců (průměr v $\mu\text{kat/l} \pm 2\text{SD}$)



Graf 2

S-ALP v závislosti na věku u dívek (průměr v $\mu\text{kat/l} \pm 2\text{SD}$)



Tabulka 2
Hodnoty S-ALP u chlapců (μkat/l)

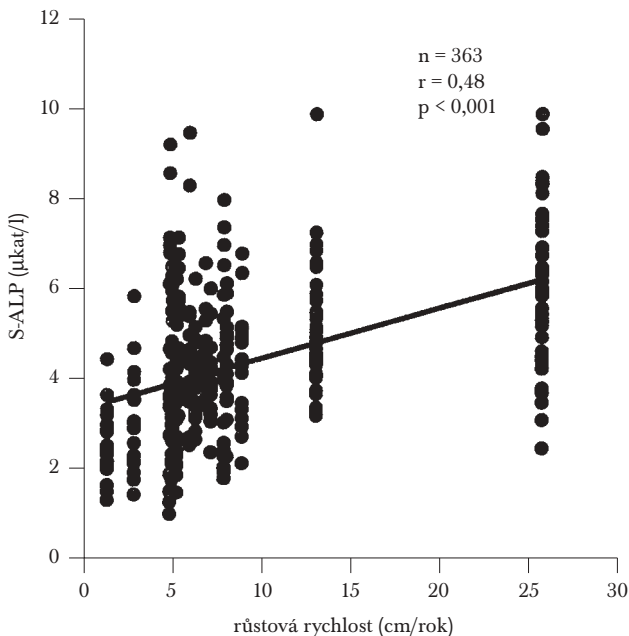
Věk (roky)	n	Průměrná hodnota S-ALP	SD	Referenční rozmezí (± 2SD)
0,00–0,99	44	5,98	1,76	2,46–9,50
1,00–1,99	42	5,03	1,27	2,49–7,57
2,00–2,99	20	4,38	0,97	2,43–6,33
3,00–3,99	18	4,26	1,23	1,80–6,72
4,00–4,99	24	3,88	0,86	2,16–5,60
5,00–5,99	18	4,02	0,84	2,34–5,70
6,00–6,99	16	4,04	0,98	2,07–6,00
7,00–7,99	16	4,99	1,22	2,55–7,43
8,00–8,99	19	3,65	1,47	1,11–6,59
9,00–9,99	14	3,92	1,01	1,90–5,94
10,00–10,99	14	3,87	1,48	0,91–6,83
11,00–11,99	20	4,54	1,70	1,14–7,94
12,00–12,99	15	4,55	1,82	0,91–8,19
13,00–13,99	16	4,85	2,18	0,49–9,21
14,00–14,99	20	4,52	2,10	0,32–8,72
15,00–15,99	18	3,11	1,13	0,84–5,36
16,00–16,99	24	2,54	0,72	1,10–3,98

Tabulka 3
Hodnoty S-ALP u dívek (μkat/l)

Věk (roky)	n	Průměrná hodnota S-ALP	SD	Referenční rozmezí (± 2SD)
0,00–0,99	43	5,76	1,77	2,22–9,30
1,00–1,99	38	5,02	1,33	2,36–7,68
2,00–2,99	18	4,15	1,13	1,89–6,41
3,00–3,99	21	4,01	0,94	2,13–5,89
4,00–4,99	21	4,02	0,88	2,26–5,78
5,00–5,99	22	4,18	1,16	1,85–6,51
6,00–6,99	15	4,63	0,76	3,11–6,15
7,00–7,99	17	4,45	1,28	1,89–7,01
8,00–8,99	16	4,21	1,14	1,93–6,49
9,00–9,99	14	4,95	0,74	3,46–6,44
10,00–10,99	18	4,34	1,21	1,92–6,76
11,00–11,99	14	4,90	1,27	2,36–7,44
12,00–12,99	12	4,06	1,84	0,38–7,74
13,00–13,99	15	2,91	0,77	1,37–4,45
14,00–14,99	17	2,09	0,75	0,58–3,59
15,00–15,99	21	1,85	0,54	0,77–2,93
16,00–16,99	25	1,58	0,46	0,66–2,50

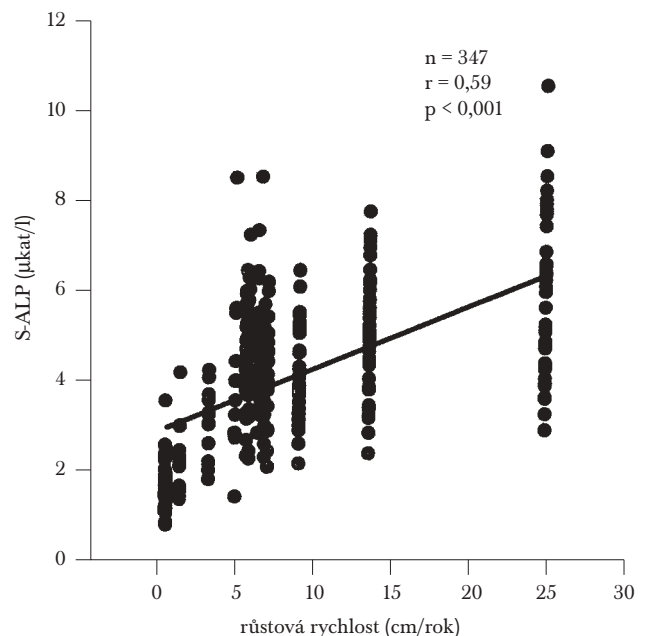
Graf 3

Korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti u chlapců



Graf 4

Korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti u dívek



vek ($n = 347$, $r = 0,59$) než u chlapců ($n = 363$, $r = 0,48$), při stejné hladině významnosti ($p < 0,001$) (grafy 3, 4). Při korelaci hodnot S-ALP chlapců i dívek s hodnotami průměrné růstové rychlosti pro příslušný věk a pohlaví byla zjištěna střední a signifikantní korelace ($n = 710$, $r = 0,53$, $p < 0,001$) (graf 5).

Diskuse

Výsledky tohoto hodnocení (tabulky 2 a 3, grafy 1 a 2) ukazují, že celková aktivita S-ALP je u obou pohlaví nejvyšší v průběhu prvních dvou let věku, u chlapců pak dochází mezi 7. a 8. rokem k přechodnému vzestupu S-ALP a obdobný trend, statisticky

ovšem nevýznamný, lze pozorovat u dívek mezi 6. až 8. rokem. Vzestupný, ale nevýznamný trend S-ALP je patrný u chlapců mezi 11. a 15. rokem věku a u dívek mezi 9. až 13. rokem věku. Vysoká aktivita S-ALP v prvních dvou letech věku souvisí s rychlým tělesným růstem a vysokým stupněm kostní formace v tomto období [2,7]. Vzestup S-ALP okolo 7. roku věku se vysvětluje přechodným zvýšením přírůstku kostního minerálu, jehož nárůst je v tomto věku vyšší u chlapců [2,8]. U dívek i chlapců jsou zvýšená kostní formace a přírůstek kostního minerálu významně spjata s pubertálním spurtem, přičemž mineralizace následuje po kostní formaci [9]. V této souvislosti byla již dříve popsána vysoká aktivita kostní izoformy ALP mezi 11.–12. rokem u dívek a mezi 13.–14. rokem u chlapců [2]. Nesignifikantní vzestupný trend S-ALP, který jsme zjistili u chlapců mezi 11. a 15. rokem věku, a u dívek mezi 9. až 13. rokem věku, tedy souvisí s nástupem a průběhem puberty. Existuje ovšem značná interindividuální variabilita v nástupu puberty a v růstovém spurtu u obou pohlaví [10], a tím vysvětlujeme velkou směrodatnou odchylku u hodnot S-ALP a z toho plynoucí nesignifikantní změny S-ALP v tomto období. Dřívější studie již prokázaly, že hodnoty ukazatelů kostního obratu (S-ALP a osteokalcin, hydroxyprolin a deoxyrydinolin v moči) lépe korelují se stupni puberty dle Tannera než s kalendářním věkem [11–15]. Totéž platí pro vztah mezi hladinami pohlavních hormonů, hodnotami ukazatelů kostní remodelace a denzitou kostního minerálu [16]. Vzestup estradiolu na konci puberty inhibuje proliferaci chondrocytů s následným poklesem růstové rychlosti a kostního obratu [11,16]. Námi popisovaný signifikantní pokles celkové S-ALP u chlapců starších 15 let a dívek starších 14 let pak nutně souvisí s poklesem růstové rychlosti a kostní formace v tomto věku.

Korelace mezi hodnotami celkové S-ALP a růstovou rychlostí byly nižší než v minulosti popsaný vztah mezi kostní izoformou ALP a růstovou rychlostí ($r = 0,91$), ale na vysoké hladině významnosti ($p < 0,001$) [2].

Hodnoty celkové S-ALP ukazují v závislosti na věku a růstu obdobný trend jako dříve popsané hodnoty kostní izoformy ALP, plasmatické TRACP či močového hydroxyprolinu [2]. Hodnoty kostní izoformy ALP poskytují bezesporu detailnější informace o kostním obratu než celková S-ALP [1–6,11,12,16]. Na základě uvedených výsledků však usuzujeme, že pro rutinní informaci o stavu kostní formace postačuje u dětí výsledek vyšetření celkové S-ALP při normálních hodnotách S-AST, ALT, GMT, močoviny a kreatininu.

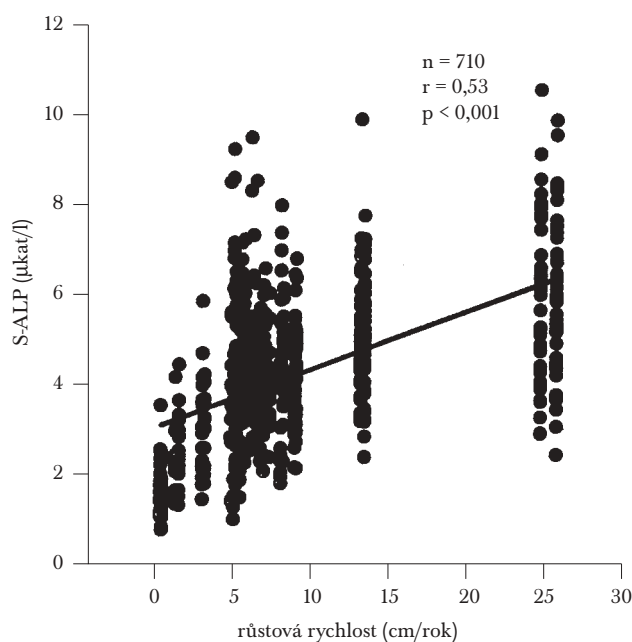
Zkratky použité v textu:

S-AST - sérová aktivita aspartát-aminotransferázy
 S-ALP - sérová aktivita alkalické fosfatázy
 S-ALT - sérová aktivita alanin-aminotransferázy
 S-GMT - sérová aktivita gama-glutamyltransferázy
 SD - směrodatná odchylka

Literatura

- Demers LM. Bone-specific alkaline phosphatase. In: Eastell R, Baumann M, Hoyer NR, Wiczorek L, eds. Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. London, Martin Dunitz Ltd 2001:57–63.
- Štěpán JJ, Tesařová A, Havránek T, et al. Age and sex dependency of the biochemical indices of bone remodelling. Clin Chim Acta 1985;151:273–283.
- Crofton PM. Wheat-germ lectin affinity electrophoresis for alkaline phosphatase isoforms in children: age-dependent reference ranges nad changes in liver and bone diseases. Clin Chem 1992;38:663–670.

Graf 5
 Korelace mezi individuálními hodnotami S-ALP a hodnotami průměrné růstové rychlosti u chlapců a dívek



- Reiss I, Inderrieden D, Kruse K. Measurement of the skeletal specific alkaline phosphatase in disorders of calcium metabolism in childhood. Monatsschr Kinderheilkd 1996;144:885–890.
- Behnke B, Kemper M, Kruse HP, et al. Bone alkaline phosphatase in children with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998;13:662–667.
- Naik RB, Gosling P, Price CP. Comparative study of alkaline phosphatase isoenzymes, bone histology and skeletal radiography in dialysis bone disease. BMJ 1977;1:1307–1310.
- Lhotská L, Bláha P, Vígnerová J, et al. Vth Nation-wide anthropological survey of children and adolescents 1991 (Czech Republic) –Anthropometric characteristics. National Institute of Public Health, Prague 1993.
- Mazess RB, Cameron JR. Skeletal growth in schoolchildren: Maturation and bone mass. Am J Phys Anthropol 1971;35:399–408.
- Kreipe RE, McAnarney ER. Adolescent Medicine. In: Beerman RE, Kliegman R, eds. Nelson Essentials of Pediatrics. Philadelphia; WB Saunders Co 1990: 207–240.
- Krabbe S, Christiansen C, Rodbro P, et al. Effect of puberty on rates of bone growth and mineralisation. Arch Dis Childhood 1979;54:950–953.
- Blumsohn A, Hannon RA, Wrate R, et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. Clin Endocrinol 1994;40:663–670.
- Magnusson P, Hager A, Larsson L. Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents. Pediatr Res 1995;38: 955–961.
- Kusec V, Kramaric M, Rukavina AS. Changes in skeletal metabolism in pubertal girls can be revealed by biochemical parameters of calcium metabolism and bone turnover. Acta Med Croatica. 1998;52:215–218.
- Sen AT, Derman O, Kinik E. The relationship between osteocalcin levels and sexual stages of puberty in male children. Turk J Pediatr. 2000;42:281–285.
- Kanbur NO, Derman O, Sen TA, et al. Osteocalcin. A biochemical marker of bone turnover during puberty. Int J Adolesc Med Health 2002 ;14:235–244.
- van Coeverden SC, Netelenbos JC, de Ridder CM, et al. Bone metabolism markers and bone mass in healthy pubertal boys and girls. Clin Endocrinol 2002;57: 107–116.

The structural and functional pattern of vascular bed of the osteochondral junction in femoral heads of mature rabbits

E. KLIKA¹, S. HAVELKA²

¹Praha, ²Institute of Rheumatology, Praha

SUMMARY

Klika E., Havelka S.: **The structural and functional pattern of vascular bed of the osteochondral junction in femoral heads of mature rabbits.**

Light and electron microscopical study of osteochondral junction (OCHJ) was carried out in three mature rabbits. The mineralized extracellular matrix (MEM) of the calcified layer of articular cartilage is firmly joined with the osseous tissue of bone ends. The firm connection of both components is based on a system of arciform processus of MEM dipped into the subchondral bone. On the other hand, vascular channels penetrate from subchondral bone into the MEM. Vascular channels are encapsulated by a thin mantle of osseous tissue. The terminal vascular net originating in bone marrow and dipped into the MEM of OCHJ is formed by blood sinusoids. The perisinusoidal cleft is on average 20–30 µm wide and its loose connective tissue is in close contact with extracellular matrix. The structural arrangement of the terminal vascular bed of MEM speaks in favor of a subchondral sole supply to the hyaline joint cartilage.

Findings obtained also support the idea of participation of OCHJ in remodeling of articular bone ends in mature age. The loose perisinusoidal and perivascular connective tissue is the source of differentiation of osteogenic cells which take part in the process of endochondral ossification needed for bone remodeling. The predominant parts of the surface of lacunae excavated by vascular channels in MEM of OCHJ are lined by a thin osseous layer separating MEM from the perisinusoidal loose connective tissue. The osseous mantle is considered to be a product of bone neoformation but, on the other hand, a barrier preventing the discoordination of endochondral ossification in the course of bone end remodeling.

Key words: osteochondral junction – adult rabbit hip – fine structure – role of vascular network.

SOUHRN

Klika E., Havelka S.: **Strukturální a funkční obraz cévní sítě osteochondrálního spojení na femorální hlavici dospělých králíků.**

Světelnou a elektronovou mikroskopií byla provedena studie osteochondrálního spojení (OCHJ) na femorálních hlavících u tří dospělých králíků. Mineralizovaná extracelulární matrix (MEM) kalcifikované vrstvy kloubní chrupavky je pevně spojena s kloubním koncem kosti. Toto pevné spojení je založeno na systému obloučkovitých výběžků MEM, jež se zanořují do subchondrální kosti. Z ní vnikají do MEM cévní kanálky, jež jsou obaleny tenkým pláštěm kostní tkáně. Cévy vycházejí z kostní dřevě a jejich terminální síť v MEM je tvořena sinusoidami. Perisinusoidní štěrbinu je široká průměrně 20–30 µm a její řídké pojivo je v těsném kontaktu s MEM. Strukturální uspořádání terminální cévní sítě v MEM nasvědčuje možnosti difúze roztoků do hyalinní kloubní chrupavky subchondrální cestou.

Naše nálezy podporují také představu o participaci OCHJ v remodelaci subchondrální kosti i u dospělých jedinců. Řídké perisinusoidní a perivaskulární pojivo je zdrojem diferenciaci osteogenních buněk, které se podílejí na procesu endochondrální osifikace, nezbytné pro kostní remodelaci. Převažný podíl povrchu lakun vyhloubených cévními kanálky v MEM je lemován tenkou vrstvičkou kosti, jež odděluje MEM od řídkého perisinusoidního pojiva. Tenký kostní plášť je produktem kostní neformace, současně však jako bariéra brání diskoordinaci endochondrální osifikace během remodelace kloubního konce kosti.

Klíčová slova: osteochondrální spojení – kyčel dospělého králíka – mikrostruktura – úloha cévní sítě.

Osteologický bulletin 2003;8(2):56–61

Address of authors: Prof. MUDr. Eduard Klika, Praha, CzR, Prof. MUDr. Stanislav Havelka, Institute of Rheumatology, Na Slupi 4, 128 50 Praha, CzR

Došlo do redakce: 4. 7. 2003

Introduction

The osteochondral junction (OCHJ) represents e.g. in diarthroses of mature mammals including man a suitable model for morphophysiological analysis of dynamics of tissue interactions. The OCHJ contains a narrow zone of mineralized hyaline cartilage firmly joined with subchondral bone. The mineralized extracellular matrix of cartilage (MEM) of OCHJ is bordered from nonmineralized joint cartilage by one or more hematoxyphilic lines called tidemarks. Conventional histological sections, e.g. decalcified OCHJ embedded in paraffin, yield modest information concerning the fine structure of OCHJ.

The present study of femoral heads in rabbits was carried out on semithin and ultrathin durcupan sections. It was provoked by observations of Havelka and Neužil [6] who studied the samples of joint cartilage from large extremities and intervertebral discs with adjacent bone tissue from skeletally mature animals (in rabbit, dog, monkey and cow) and from humans without osteoarthrological pathology. Undemineralized material was embedded in methylmetacrylate and cut on Buehler low speed saw in sections

150–200 µm thick. Blood vessels form anastomosing network lodged in the bone marrow spaces and penetrating into the calcified layer of cartilage, but never passing the tidemark. Sequential focusing affords a three dimensional view of structures of OCHJ in thick sections.

The application of semithin sections and TEM analysis of ultrathin sections are an attempt to contribute to histotopography of OCHJ. The semithin durcupan sections are 200–400 times thinner than the methylmetacrylate slices [2]. They yield a detailed information on structure of OCHJ.

In principle, three functional roles are attributed to OCHJ:

- 1) participation in firm connexion of joint cartilage and subchondral bone,
- 2) participation of terminal vascular bed of bone marrow in metabolic exchange of joint cartilage,
- 3) remodeling of subchondral bone.

The firm connexion of cartilage and bone in OCHJ is generally accepted, the structural explanation is nevertheless lacking [1].

The role of subchondral network of terminal vascular bed in me-

tabolic exchange of joint cartilage is a matter of dispute. A group of authors stress that the vessels of subchondral bony plate play an insignificant role in nutrition of normal cartilage [7,8,12], Havelka et al. [4,5] proved by an in vivo test on exarticulated elbow joints of adult rabbit and dog that intravenously administered tetracycline can penetrate through the calcified joint cartilage via the subchondral bone already in five hours attaining the tidemark. Thus the vascular network in the joint calcified cartilage could actually support the supply of the corresponding joint cartilage.

In opinion of most authors prevails the idea according to which OCHJ participates mainly in remodeling of subchondral bone. Lemperg [11] studying subchondral plate remodeling in rabbit by microradiography and tetracycline labeling, demonstrated that remodeling, which occurs at a very rapid rate in immature rabbits, continues at a slower rate after the termination of longitudinal growth. Lane and Bullough [10] reviewed the concept of continuous growth of the articular ends of bone, starting their historical review with remarks on Ogston [13] followed by comments and citations of a series of authors. They analyzed in a longitudinal study vascularity and remodeling of subchondral bone and calcified cartilage in adult human femoral and humeral heads based on endo-

chondral ossification. They demonstrated histologically various stages of remodeling activity starting with the resorptive phase of calcified, cartilage followed by an active bone deposition. More remodeling was noted in the loaded areas at all ages. Lane and Bullough [10] consider the mineralized cartilage as the source of the growth and remodeling of the underlying bone by means of endochondral ossification in which vascular invasion from the adjacent subchondral bone produces ossification of the calcified cartilage. The thickness of the calcified zone decreases with age but the number of tidemarks increases particularly over the age 60. They suggest that the process of the remodeling of the bone is accelerated with increasing age. The SEM and TEM as well as microanalytical study of OCHJ was carried out by Hough et al. [9] in joints of humans and in joints of six other mammalian species. The long recognized absence of birefringence in the human OCHJ is attributed to the loose texture and random arrangement of its intermingling unraveled collagen fibrils which bridge the OCHJ. The tidemark, the hematoxyphilic edge of the calcified cartilage opposite the OCHJ, contained an electrondense granular interfibrillar material extractable with testicular hyaluronidase or trypsin. Clark [1] summarized the problems from several viewpoints. Most vascular

Figs. 1–6 are semithin sections (1 μ m) demonstrating the articular osteochondral junction of proximal femoral segment in rabbit.

Fig. 1

Survey picture of osteochondral junction (OCHJ); a-boundary of cartilage and bone, b-osseous vascular channels in OCHJ, c-cartilage, d-bone tissue. Azur stain. x 140.

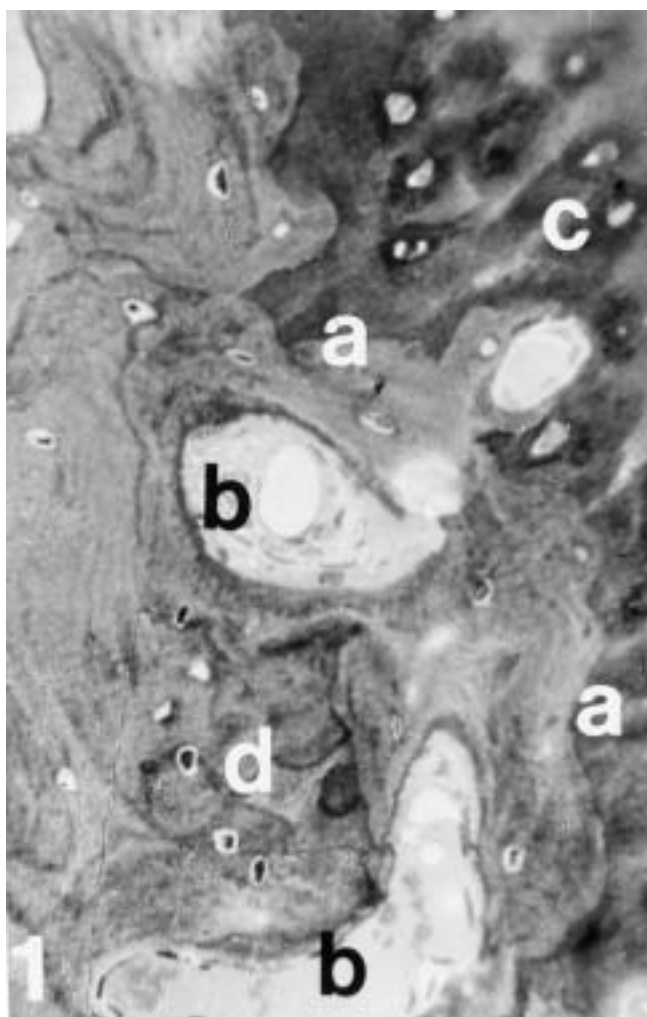
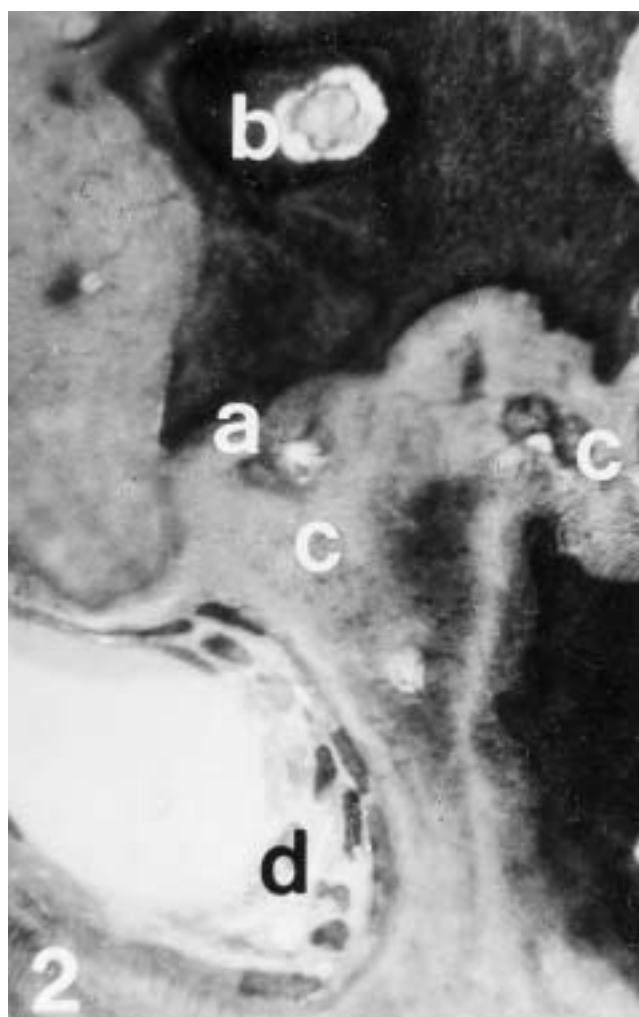


Fig. 2

Detail of OCHJ; a-mineralized extracellular matrix (MEM) of cartilage, b-chondrocyte, c-protrusion of bone tissue into the cartilage, d-osseous vascular channel with venous sinusoid and fine perivascular connective tissue. Methylene blue, basic fuchsin. x 900.



channels opening into the calcified articular cartilage were separated from the cartilage by a layer of bone. He found no support for the theory that subchondral vessels are a normal source of nutrition to articular cartilage as the vessels which actually reach the cartilage are few and small. Czech authors are among those who strongly believe in the supplementary subchondral nutritional pathway of adult articular cartilage [2,4,5]. They regard the tidemark as a special instance of the broader phenomenon of calcification / mineralization fronts. Inside the articular cartilage, tidemark changes reflect the slow remodeling of its calcified layer and its inapparent shift towards the articular surface, with tidemark reduplications increasing in number under abnormal conditions [3,5].

Materials and methods

The light and electronmicroscopical study was carried out in three mature rabbits (physes closed, body weight 3 100–3 300 g). Six femoral heads of rabbits sacrificed in nembital anesthesia were immersed at room temperature in 2,5 % glutaraldehyde solution buffered with 0,2 M sodium cacodylate at pH 7,4 and fixed for 48 hours. The specimens were rinsed then in buffer and decalcified in repeatedly changed EDTA solutions. From decalcified femoral he-

ads prismatic blocs 2 mm long and 1 mm thick were cut, the specimens were rinsed in buffer and postfixed for 12 hours at room temperature in 2 % osmium tetroxide, buffered with 0,2 m sodium cacodylate and embedded in durcupan ACM. The orientation of blocs in course of embedding process was done in such a way to enable the perpendicular sectioning through the OCHJ situated in the central part of the bloc. Semithin sections 0,5–1,0 µm thick cut on ultramicrotome LKB were stained with azure stain or by combined method with methylene blue-basic fuchsin. The modified Movat's impregnation method was successfully used in semithin sections for demonstration of connective tissues extracellular matrix (amorphous compound in particular). The application of this method enabled to demonstrate the OCHJ very distinctly. The ultrathin sections were stained with uranylacetate and lead citrate after Reynolds [14] and examined in Tesla 513 TEM.

Results

The method of semithin sections supplemented by TEM study contributed to a better understanding of organisation of terminal vascular bed in the region of OCHJ

The boundary of calcified cartilage and bone of OCHJ is not straight and forms an intricated curled line. The connexion of the

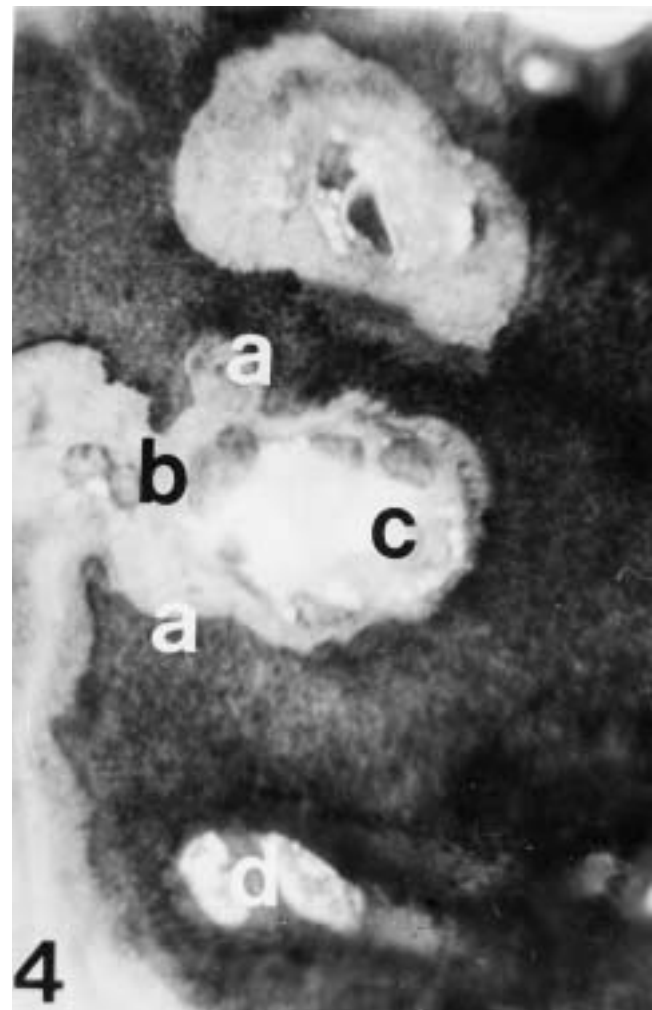
Fig. 3

OCHJ, modified Movat's silver impregnation technique; a-cartilage, b-boundary between MEM and bone, c-osseous vascular channel, d-bone tissue. x 140.



Fig. 4

Intricated course of osteochondral interface; a-dentated interface of MEM, b-bone matrix, c-top of blood sinusoid contacting the MEM of cartilage, d-chondrocyte. Methylene blue, basic fuchsin. x 900.



cartilage with the underlying bone plate has a characteristic appearance. The mineralized extracellular matrix of hyaline cartilage forms an arciform system into which penetrate vascular channels from subchondral bone, ensheathed by reticular tissue rich in connective tissue cells. The vascular channels are separated from MEM by a mantle of osseous tissue constituting a thin barrier separating MEM of hyaline cartilage from connective tissue of vascular channels (Figs. 1, 2, 3). The arciform arrangement of tissue components at the boundary of OCHJ seems to be the anchoring system which contributes substantially to a firm attachment of cartilage and bone (Figs. 1, 2, 4, 6). The staining properties of extracellular matrix of the cartilage and bone differ substantially. The sharp boundary line between them can be easily identified (Figs. 1, 2, 3, 4, 5, 6).

The vascular channels accompanied by a thin osseous mantle penetrate into the excavations in the mineralized cartilage of OCHJ. The blood sinusoids represent the terminal bed of vascular channels. The endothelium of sinusoids is provided with a thin basal lamina, in places discontinuous, and is ensheathed by a loose thin layer of reticular connective tissue in which predominate the osteoprogenitor cells (Figs. 2, 4, 7, 8). The perisinusoidal clefts are in places only 20–30 µm wide and the endothelium of sinusoids is fixed to the osseous matrix by thin retinacula of loose connective

tissue capsule of sinusoids (Figs. 7, 8). Taking into consideration the thin mantle of osseous tissue separating the hyaline cartilage from the sinusoids, it seems that this structural arrangement speaks in favour of participation of terminal vascular network in metabolic exchange of articular cartilage. This probable function support in particular the pictures demonstrating the contact of sinusoids with the cartilaginous matrix (Figs. 1, 4).

Semithin sections impregnated with Movat's silver impregnation method contribute to a better understanding of vascular bed organisation in area of OCHJ. The extracellular matrix of articular cartilage is heavily impregnated (black in colour pictures) whilst the matrix of osseous tissue appears light and is only slightly impregnated (yellow in color pictures). (Figs. 3, 5, 9). It is the extracellular matrix only lining the inner surface of osseous mantle of vascular channels which shows a distinct argyrophilia forming a dense thin layer (Fig. 5). Applying the method of Movat the penetration of vascular channels into the cartilage of OCHJ is easily visualized. On the tops of penetrating channels the osseous mantle is lacking. As it was seen on ultrathin sections, the Movat's method seems to impregnate the amorphous nonfibrillar substance of cartilaginous extracellular matrix as well as the cementing substance of lamellar bone. (Fig. 5). Movat's impregnation method, due to strong affinity to amorphous extracellular matrix, masks the

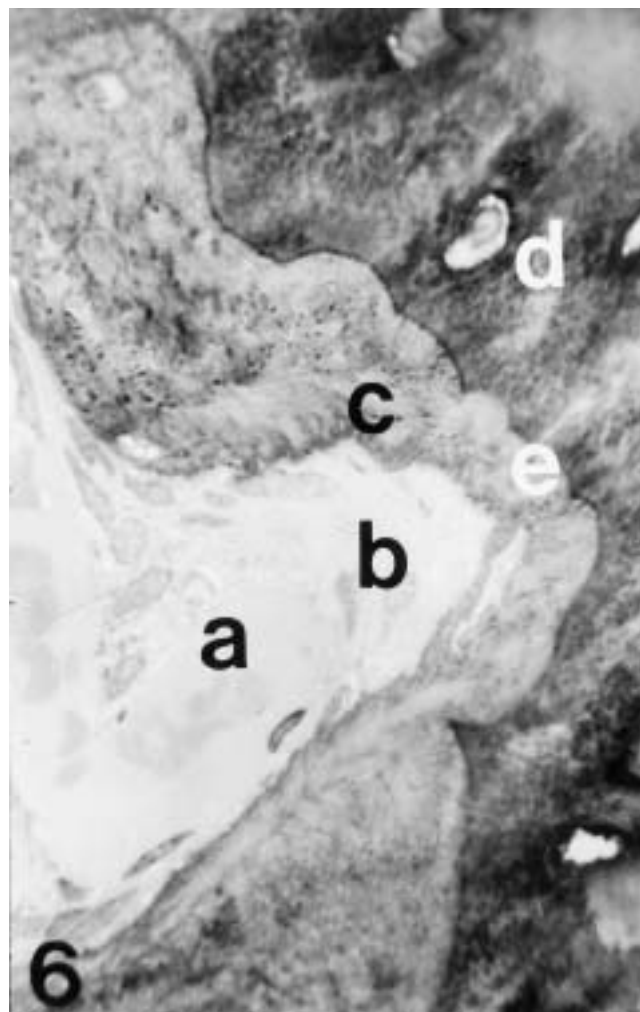
Fig. 5

OCHJ in Movat's silver impregnation technique; a-vascular channel protruding into the cartilage matrix, b-boundary of OCHJ, c-cartilage, d-the innermost layer of bone matrix is heavily impregnated, e-lamellae of bone matrix. x 350.



Fig. 6

Large vascular channel in vicinity of the calcified-noncalcified cartilage interface (a), b-perivascular connective tissue, c-layer of bone matrix, d-cartilage with chondrocytes, e-dentated line of OCHJ. Methylene blue, basic fuchsin. x 900.



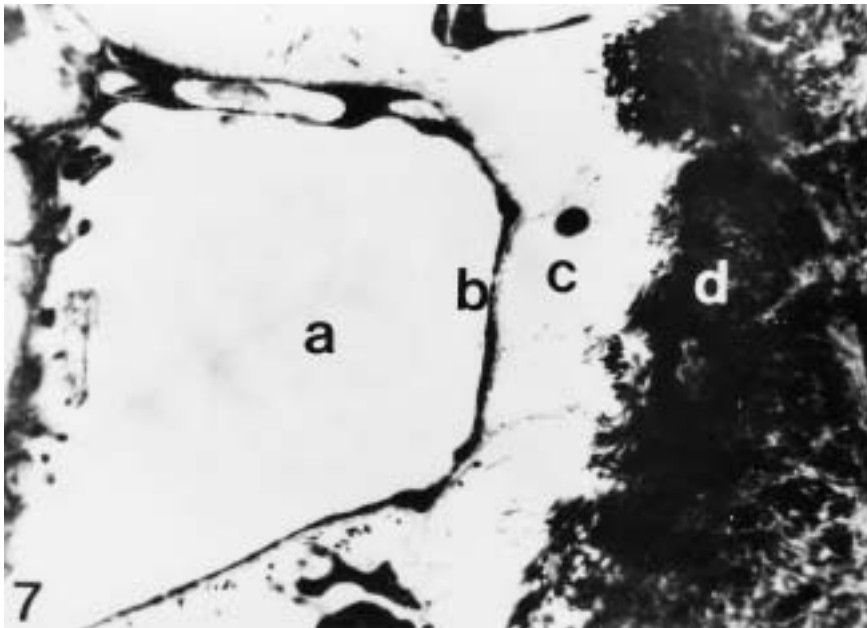


Fig. 7
Venous sinusoid of osseous vascular channel; a-lumen, b-endothelium, c-perisinusoidal space, d-dense bundles of collagenous microfibrils of bone matrix. TEM x 20 000.

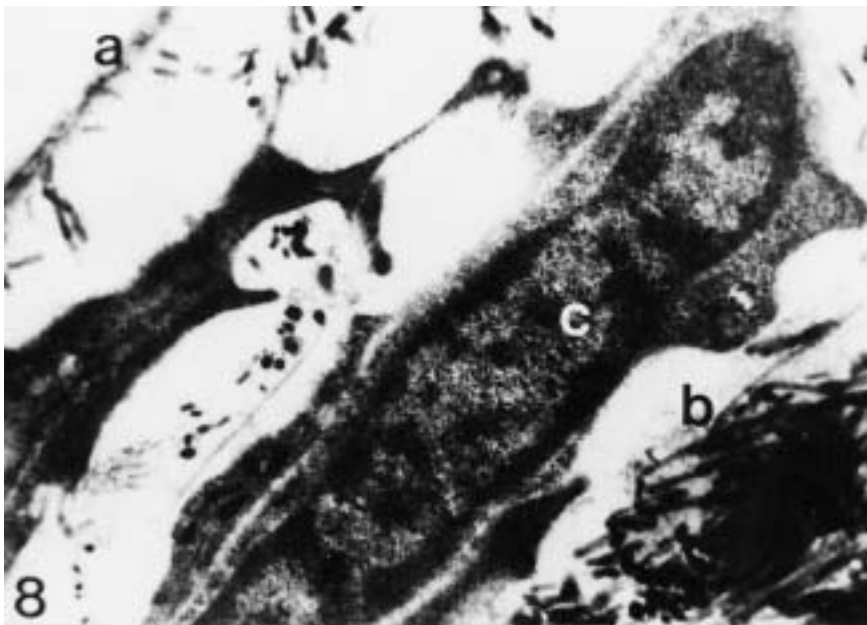


Fig. 8
The wall of a vascular channel in the region of OCHJ; a-endothelium of venous sinusoid, b-the edge of bone matrix, c-osteoprogenitor cells of perisinusoidal connective tissue. TEM x 20 000.

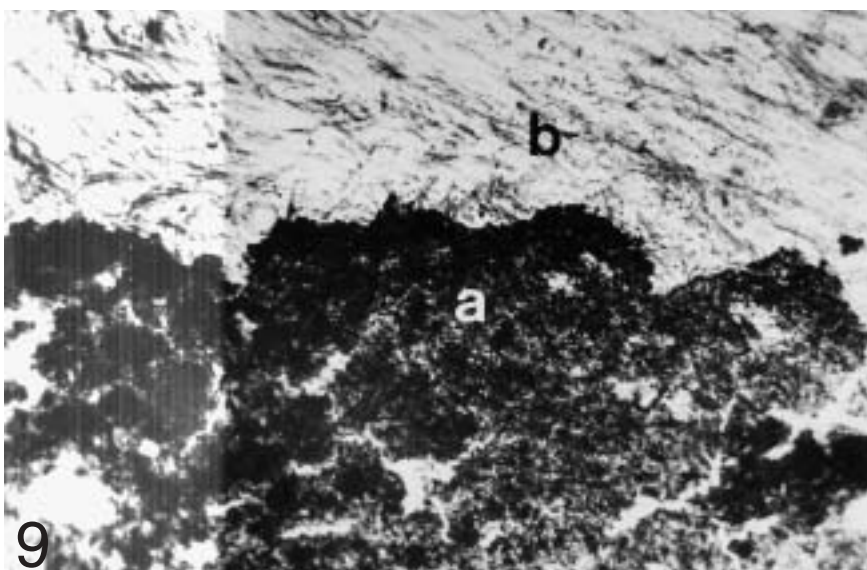


Fig. 9
OCHJ in Movat's impregnation technique; a-heavily impregnated cartilaginous matrix, b-collagenous microfibrils of bone matrix. TEM x 20 000.

collagen microfibrils of the cartilage (Fig. 9). This differs from the osseous extracellular matrix in which the compact bundles of collagen microfibrils prevail (Fig. 9).

As mentioned above, in opinion of most authors predominates the idea according to which the OCHJ participates mainly in remodeling of subchondral area of bone ends. According to our light and electronmicroscopical findings this hypothesis seems to be correct. We consider the OCHJ as „conserved“ or „quiescent“ boundary zone of endochondral ossification. The layer of mineralized hyaline cartilage is present here contacting through the thin osseous mantle the terminal vascular bed of blood sinusoids. The perisinusoidal space contains undifferentiated connective tissue cells, osteoprogenitor cells and fine reticular fibrils (Figs. 2, 6, 7, 8) These components seem to participate as osteogenetic cells in endochondral ossification in course of subchondral bone remodeling. The lacunae excavated by vascular channels in mineralized cartilage are lined by a thin osseous layer which forms a „tapestry“ separating the mineralized cartilage from the connective tissue of perisinusoidal space. We consider this osseous mantle as a product of bone neof ormation but, on the other hand, as the barrier which prevents the discoordination of endochondral ossification in course of remodeling of the subchondral bone (Figs. 2, 4, 6).

Nevertheless we observed in OCHJ places in which the sinusoids and their connective tissue sheath is found in immediate contact with MEM of cartilage. The osseous mantle is lacking here. This situation is distinctly seen especially in Fig. 4 in which the penetration of sinusoid and its connective tissue sheath into MEM is demonstrated. It is probably the place prerequisite for resorption of MEM and chondrocytes and the bone neof ormation on base of endochondral ossification.

Discussion and conclusion

The analysis of semithin sections of OCHJ enabled us to determine the structural basis of firm connexion of MEM of the cartilage and subchondral bone in the area of OCHJ. The arciform arrangement of mutually penetrating processes of MEM and subchondral bone with vascular channels represents the anchoring system of both tissues components. Their boundary itself is sharp, no massive transition of collagen fibrils between both tissue components was seen.

The questionable problem is the role of terminal vascular bed of subchondral bone in metabolic exchange of articular cartilage. Havelka et al. [4,5] put in evidence the transport of tetracycline in adult rabbit and dog which appeared five hours after intravenous application in the calcified extracellular matrix of articular cartilage. We demonstrated that the vascularisation of the subchondral bone is relatively rich. The vascularisation terminates in sinusoids dipped into the MEM of hyaline cartilage. Taking into account the close contact of sinusoids with articular cartilage in OCHJ it seems probable that this avascular bradytrophic tissue receives the nutrition and accomplishes the metabolic exchange from the terminal vascular network via diffusion and inhibition.

The findings obtained support the hypothesis which considers the OCHJ as the zone of subchondral bone remodeling. The OCHJ represents the quiescent boundary zone of endochondral ossification which is provided with all the structural „instruments“ needed for realisation of endochondral ossification, that means the participation in bone resorption and neoformation. We stress the presence of thin layer of mostly acellular bone lamellae, forming a „tapestry“ separating the MEM of cartilage from perisinusoidal connective tissue as a product of bone neoformation. On the other hand, this thin osseous mantle covering the greatest part of the wall of the lacunae of vascular channels seems to be a barrier counterbalancing the rate of bone remodeling.

The functional rules of keeping the balance in bone remodeling process are unknown. It is also important to establish the rate of proliferation of articular cartilage which undergoes resorption in course of bone neoformation.

The tidemark was not in the center of attention in our present study. As seen in *Figs. 1, 2, 4 and 6*, the tidemark is not demonstrable by methylene blue staining. It can be easily visualized in

conventional haematoxylin-eosin staining as a black-blue line. Also the Movat's impregnation method seems to be not convenient for demonstration of tidemark as the amorphous extracellular matrix of the cartilage is black, being composed of densely packed grains. In accordance with Hough, Banfield, Mottram and Sokoloff [9], the zone of tidemark is in electronmicroscope predominantly composed of electrondense granular interfibrillar material. An overview of tidemark items appeared recently [2].

In conclusion, our light and electron microscopic findings in femoral heads of adult rabbits corroborate the idea that OCHJ, with its vascular network, participates in bony end remodeling and in additional nutrition supply even to adult articular cartilage.

References

1. Clark JM. The structure of vascular channels in the subchondral plate. *J Anat* 1990;171:105–115.
2. Havelka S, Horn V. Observations on the tidemark and calcified layer of articular cartilage. In: Archer CW, Caterson B, Benjamin M, Ralphs JR, eds. *Biology of the synovial joint*. Amsterdam: Harwood Academic Publishers 1999:331–346.
3. Havelka S, Horn V, Spohrová O, Valouch P. The calcified – noncalcified cartilage interface: the tidemark. *Acta Biol Hungarica* 1984;35:271–279.
4. Havelka S, Motl V, Hess L. Nachweis der subchondralen Ernährungsrouten im erwachsenen Gelenkknorpel. *Aktuelle Rheumatologie* 1991;16:10–12.
5. Havelka S, Motl V, Neužil A. On the subchondral nutritional route of adult articular cartilage. *Osteol Bulletin* 2000;5:131–133.
6. Havelka S, Neužil A. Vascularization of osteochondral junctions of joints and spine. In: Arlet J, Mazières B, eds. *Bone circulation and bone necrosis*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 1990:11–15.
7. Hodge JA, McKibbin B. The nutrition of mature and immature cartilage in rabbits. *J Bone Jt Surg* 1969; 51 (B): 140–147.
8. Honner R, Thompson RC. The nutritional pathways of articular cartilage. *J Bone Jt Surg* 1971;53(A):742–748.
9. Hough AJ, Banfield WD, Mottram FC, Sokoloff L. The osteochondral junctions of mammalian joints. An ultrastructural and microanalytic study. *Labor Investigation* 1974;31:685–695.
10. Lane LB, Bullough PG. Age-related changes in the thickness of the calcified zone and the number of tidemarks in adult human articular cartilage. *J Bone Jt Surg* 1980;62(B):372–375.
11. Lemperg R. The subchondral bone plate of the femoral head in adult rabbits. I. Spontaneous remodeling studied by microradiography and tetracycline labelling. *Virchow's Archive* 1971;352:1–13.
12. Maroudas A, Bullough P, Swanson SAV, Freeman MAR. The permeability of articular cartilage. *J Bone Jt Surg* 1968;52(A):168–177.
13. Ogston A. On articular cartilage. *J Anat Physiol* 1875;10:49–74.
14. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 1963;17:203.

Významné životní jubileum MUDr. Jiřího Kapitoly, CSc.

MUDr. Jiří Kapitola se narodil 12. 4. 1928. Vystudoval 1. lékařskou fakultu UK Praha a promoval v roce 1952. Po promoci pracoval jako sekundární lékař na interním oddělení OÚNZ Ostrava. V roce 1955 se pak stal sekundárním lékařem slavné Charvátovy III. Interní kliniky 1. LF UK v Praze, kde se začal věnovat kardiologii. Od roku 1959 do roku 1964 byl odborným asistentem na téže klinice. Úspěšně složil atestaci z vnitřního lékařství I. stupně v roce 1957 a II. stupně v roce 1962. Rovněž úspěšně pak složil atestaci z nukleární medicíny v roce 1972. Jako odborný asistent napsal velice hezkou a přehlednou knížku do Thomayerovy sbírky „Klinický význam magnezia“. V roce 1965 se MUDr. Kapitola stal samostatným vědeckým pracovníkem v Laboratoři pro endokrinologii a metabolismus, vedené akademikem Charvátém. V témže roce pak obhájil kandidaturu na téma metabolismu magnezia. Zúčastnil se dlouhodobějších školení v Moskvě a Szegedu.

V radioisotopové laboratoři pracoval na problematice klinických metod pro vyšetřování endokrinních žláz a poruch metabolismu. V této laboratoři pod jeho vedením byla dokončena celá řada velice pěkných projektů, jejichž výsledky MUDr. Kapitola publikoval, nebo prezentoval na mezinárodních sjezdech. Jen namátkou: z nepřeborného množství problémů, které řešil, bych vybral pionýrské práce se značeným 125-jod fibrinogenem, o střevní absorpci kalcia pomocí značeného kalcia, byl u začátku jednofotonového a dvoufotonového měření kostní denzity, byl v Československu zakladatelem měření průtoku krve radioaktivním xenonem.

MUDr. Kapitola byl nejen vynikající lékař, ale také výzkumník. Vypracoval zcela ojedinělou experimentální metodiku měření místního krevního oběhu v orgánech a tkáních potkanů. Zde je třeba vyzdvihnout především měření průtoku krve kostní metodou se značeným rubidiem a posléze originální metodou mikročástic značených radioaktivním stronciem. Touto metodou významně přispěl k objasnění etiopatogenese tak rozšířeného onemocnění jako je osteoporóza. Z této doby také pocházejí jeho nejvýznamnější práce.

Svoji bohatou vědeckou činnost dokumentoval 207 publikacemi ve významných světových i českých vědeckých časopisech, 3 monografiemi a 3 splněnými grantovými projekty. Množství ústních sdělení na českých a mezinárodních sjezdech nelze spočítat.

Jiří Kapitola je nejen vynikající lékař a vědec, ale i velice krásný člověk, kamarádský, kdykoliv a komukoliv připraven pomoci. Dokázal vášnivě diskutovat o vědeckých problémech a nesobecky poradit tam, kde toho bylo třeba. Velice miloval sport, hrál tenis a nebyla Dobronice, kde by MUDr. Jiří Kapitola chyběl. Není na III. Interní klinice 1. LF UK nikdo, kdo by našeho Jiříka neměl rád.

Vážený pane asistente, milý Jiří, přejeme Ti, aby sis zachoval svou duševní i tělesnou svěžest, abys se šarmem překonal všechny překážky, které Ti život klade do cesty.

MUDr. Petr Broulík

III. Interní klinika, 128 08 Praha 2, U nemocnice 1

Ze světové literatury

Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R and Finkelstein JS.

Differential Effects of Androgens and Estrogens on Bone Turnover in Normal Men. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jan; 88(1):204–210.

E-mail: bzleder@partners.org.

Úloha androgenů a estrogenů při udržování normálního kostního obratu u mužů za fyziologických podmínek je stále zevrubně studována.

Metody: Autoři náhodně rozdělili 70 mužů ve věku 20–44 let do tří skupin. Skupina 1 (n = 25) dostávala analog GnRH (3,6 mg goserelin acetátu v subkutánní inj. každé 4 týdny) po dobu 12 týdnů k supresi endogenní produkce gonadálních steroidů na prepubertální hladiny. Skupina 2 (n = 22) dostávala goserelin a navíc transdermální testosteron (Androderm 5 mg denně) k normalizaci hladin cirkulujícího testosteronu a estrogenů. Členové skupiny 3 (n = 23) dostávali goserelin plus testosteron a navíc inhibitor aromatázy (anastrozol 1 mg denně per os) k navození selektivního deficitu estrogenů. Ke zhodnocení selektivního účinku androgenů a estrogenů na skelet byly monitorovány změny biochemických ukazatelů kostního obratu v jednotlivých skupinách.

Výsledky: Markery kostní resorpce se zvýšily ve skupině hypogonadální (č. 1) i ve skupině s izolovaným deficitem estrogenů (č. 3). Nárůst hladiny deoxyypyridinolinu v moči byl vyšší u skupiny 1 než u skupiny 3 (p = 0,023). Svědčí to pro významný vliv androgenů na resorpci kosti. Ve skupině 3 se oproti skupině 2 výrazněji zvýšily hladiny N-telopeptidu v séru (p = 0,037). To je obrazem vlivu estrogenů na kostní resorpci. Markery formace kosti zpočátku poklesly u všech sledovaných, posléze se u skupiny 1 a 3 opět zvýšily. Porovnání jednotlivých ukazatelů kostní formace se mezi jednotlivými skupinami nelišilo. Ve skupině 1 došlo k významnému nárůstu hodnot oproti skupině 2 (p = 0,001; 0,0037; 0,005 pro osteokalcin; karboxyterminální propeptid prokolagenu I a aminoterminální propeptid prokolagenu I). Vzestup formačních markerů byl ve skupině 1 vyšší i oproti skupině 3, zde však nedosáhl statistické významnosti (p = 0,065; 0,073; 0,099 pro osteokalcin; karboxyterminální propeptid prokolagenu I a aminoterminální propeptid prokolagenu I). **Závěr:** Androgeny i estrogeny mají v regulaci kostní resorpce u mužů významný, vzájemně nezávislý vliv. Androgeny jsou u mužů zřejmě nezbytné při regulaci kostní formace.

Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL and Riggs BL.

Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. J Clin Invest. 2003 Apr; 111(8):1221–30.

E-mail: riggs.lawrence@mayo.edu.

Studie na hlodavcích přiřkly celé řadě cytokinů úlohu parakrinních mediátorů zvýšené osteoklastogeneze při deficitu estrogenů. Nikdy však nebyl popsán nárůst RANKL – konečné výkonné složky osteoklastogeneze.

Metody: Byly sestaveny tři skupiny sledovaných – premenopauzální ženy (skupina A, n = 12); časně postmenopauzální ženy (skupina B, n = 12); postmenopauzální ženy léčené estrogeny (skupina C, věkově totožné s B, n = 12). Autoři u nich pomocí dvoubarevné průtokové cytometrie za použití navázaného osteoprotegerinu jako detektoru izolovali mononukleární buňky kostní dřene s povrchovou expresí RANKL. Pomocí protilátek proti kostní alkalické fosfatáze, CD3 a CD20 byly tyto buňky označeny za preosteoblasty, T-lymfocyty a B-lymfocyty.

Výsledky: Povrchová koncentrace RANKL (vyjádřená intenzitou fluorescence) byla u skupiny B oproti skupinám A a C zvýšena 2–3x u všech vyšetřovaných typů buněk. Navíc u celého souboru sledovaných hodnota exprese RANKL přímo korelovala s hladinami markerů kostní resorpce (C-terminální telopeptid kolagenu I. typu v séru, N-terminální telopeptid kolagenu I. typu v moči) pro všechny tři typy buněk. Negativní korelace byla zjištěna mezi hodnotou exprese RANKL a sérovou hladinou 17-beta estradiolu.

Závěr: Zvýšená exprese RANKL na povrchu buněk kostní dřene je jedním z rozhodujících činitelů při vzestupu kostní resorpce, navozeném deficitem estrogenů.

Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Ito M, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Miyamoto K, Cao Y, Kawanishi J, and Norimatsu H.

Long-term treatment of incadronate disodium accumulates microdamage but improves the trabecular bone microarchitecture in dog vertebra. J Bone Miner Res 2003;18(3): 512–20.

Studie měla za cíl zhodnotit vliv dlouhodobého poklesu resorpce kosti (navozeného bisfosfonáty) na mikrostrukturu, nakupení mikrofraktur a mechanické vlastnosti trabekulární kosti.

Metody: 29 ročních beagů (15 psů, 14 fenek) autoři rozdělili do tří skupin. Kontrolní skupina (CNT) dostávala denně neúčinnou látku, zbylé dvě skupiny byly perorálně léčeny incadronátem v dávce 0,3 mg/kg/den (LOW) nebo 0,6 mg/kg/den (HIGH) po dobu tří let. Po této době byla u pokusných zvířat vyšetřena kostní tkáň z druhého hrudního obratle, a to pomocí mikrocomputerové tomografie (mikro-CT), dále histomorfometriky a byly také zhodnoceny mikrofraktury. Čtvrtý bederní obratel se mechanicky testoval na odolnost vůči kompresi. Koncentrace incadronátu v kostní tkáni byla měřena v jedenáctém hrudním obratli.

Výsledky: U skupin léčených incadronátem mikro-CT prokázala zesílení trabekulární struktury a nárůst konkávného povrchu kostních trámeců ve vyšetřovaném hrudním obratli. Třiletá terapie incadronátem významně snížila kostní obrat (u skupiny LOW o 56 %, u skupiny HIGH o 67 %). U obou z léčených skupin došlo k nárůstu mikrofraktur, poškození mineralizace kostní tkáně však zaznamenáno nebylo. Objem trabekulární kostní hmoty se významně zvýšil v LOW i HIGH skupině a pevnost obratle v porovnání s CNT skupinou významně vzrostla ve skupině léčené vyšší dávkou incadronátu. Faktem zůstává, že vnitřní vlastnosti kosti jako materiálu (normalizované mezní zatížení, normalizovaná pevnost) byly u obou léčených skupin sníženy. Koncentrace incadronátu v kostní tkáni závisela na podané dávce.

Závěr: Nakupení mikrofraktur v důsledku dlouhodobého poklesu kostní remodelace nemusí nezbytně vést ke zvýšené fragilitě obratlů, neboť je vyváženo nárůstem kostní hmoty a její lepší mikroarchitekturou.

Zeitlin L, Rauch F, Plotkin H, Glorieux FH.

Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. Pediatrics 2003 May;111(5 Pt 1):1030–6.

Terapie pamidronátem zlepšuje klinický průběh onemocnění u dětí s osteogenesis imperfecta, ale teoreticky by mohla mít vliv na růst postavy. Autoři této studie analyzovali růst u dětí a adolescentů (výchozí věk 0,4–15,6 let) s mírnou až těžkou formou oste-

ogenesis imperfecta typu I, III a IV v průběhu cyklické léčby intravenózním pamidronátem.

Metody: U 116 nemocných (29 dětí s OI I. typu; 42 dětí s OI III. typu; 45 dětí s OI IV. typu) byl zhodnocen účinek jednorocní terapie pamidronátem na výšku a hmotnost. Čtyřletá léčba pamidronátem pak byla ve vztahu k antropometrickým parametrům vyhodnocena u 41 dětí (12 s OI I. typu; 14 s OI III. typu; 15 s OI IV. typu).

Výsledky: Výchozí výška postavy byla vůči zdravým jedincům téhož věku nižší u všech typů OI. Po jednom roce terapie pamidronátem významně stoupl Z-skóre výšky postavy u dětí s OI III. typu (o 0,3 ± 0,8; střední hodnota ±SD; p = 0,04), u OI I. a IV. typu ke změně nedošlo. Z-skóre hmotnosti se významně zvýšilo u OI I. typu (o 0,2 ± 0,4; p = 0,01). Po čtyřech letech cyklické léčby intravenózním pamidronátem se Z-skóre výšky postavy významně zvýšilo u dětí s OI IV. typu (o 0,41 ± 0,71; p = 0,04), u OI I. a III. typu byl trend vzestupu Z-skóre nevýznamný. Pokud je však výška postavy vyjádřena v procentech očekávané výšky u neléčených nemocných téhož typu OI, dlouhodobá terapie pamidronátem vede k významnému nárůstu výšky postavy u všech tří sledovaných typů OI (p < 0,001). Osm pacientů, kteří po 3,0 ± 1,0 roce léčby ukončili růst, dosáhlo v průměru vyšší výšky než lze očekávat u neléčených nemocných (p = 0,04).

Závěr: Čtyřletá cyklická léčba intravenózním pamidronátem vede u dětí s osteogenesis imperfecta k významnému nárůstu výšky postavy.

Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H.

Fibroblast Growth Factor 23 in Oncogenic Osteomalacia and X-Linked Hypophosphatemia. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1656–63.

Mutace FGF-23 (fibroblast growth factor 23) způsobují autozomálně dominantně typ hypofosfatemické křivice. Klinické a laboratorní nálezy jsou u této choroby podobné nálezům při onkogenní osteomalácii, kdy je tumor příčinou nadměrné tvorby FGF-23 messenger RNA, a také nálezům při X-vázané hypofosfatémii, způsobené inaktivační mutací endopeptidázy regulující fosfáty (nazývané PHEX). Úloha FGF-23 v regulaci metabolismu fosfátu vyplývá z pozorování účinku rekombinantního FGF-23 in vivo, kdy dochází ke vzestupu fosfaturie a k hypofosfatémii. Vytvoření imunometrické metody k měření FGF-23 umožní zjistit přítomnost tohoto růstového faktoru u zdravých osob a sledovat jeho případný vzestup u nemocných s onkogenní osteomalácií nebo X-vázanou hypofosfatémií.

Metody: S použitím purifikovaných polyklonálních protilátek proti [Tyr223] FGF-23 (206–222) amidu a [Tyr223] FGF-23 (225–244) amidu autoři vyvinuli dvoustrannou ELISA metodu, schopnou detekovat rekombinantní lidský FGF-23, jeho mutantní formu se záměnou glutaminu za arginin v pozici 179 (R179Q) a syntetický lidský FGF-23 (207–244) amid. Byly vyšetřeny vzorky plazmy nebo séra od 147 zdravých dospělých osob (ve věku 48,4 ± 19,6 let; střední hodnota ±SD); 26 zdravých dětí (věk 10,9 ± 5,5 roku); 17 nemocných s onkogenní osteomalácií (věk 43,0 ± 13,3 roku); a od 21 pacientů s X-vázanou hypofosfatémií (věk 34,9 ± 17,2 roku).

Výsledky: Průměrná koncentrace FGF-23 se u zdravých dospělých pohybovala v rozmezí 55 ± 50 referenčních jednotek (RU) na mililitr, u zdravých dětí v rozmezí 69 ± 36 RU/ml. Čtyři nemocní s onkogenní osteomalácií měli koncentraci FGF-23 426–7970 RU/ml a po resekci tumoru se hodnoty upravily. U osob s podezřením na onkogenní osteomalácií se koncentrace FGF-23 pohybovaly v rozmezí 481 ± 528 RU/ml a u nemocných s X-vázanou hypofosfatémií 353 ± 510 RU/ml (v rozsahu 31–2 335).

Závěry: FGF-23 je snadno detekovatelný v plazmě či séru zdravých jedinců a při onkogenní osteomalácii i X-vázané hypofosfatémii může jeho koncentrace značně stoupat. FGF-23 se tedy podílí na homeostáze fosfátu. Jeho vyšetřování by mohlo pomoci v péči o nemocné s chorobami charakterizovanými výraznou ztrátou fosfátu.

Kos CH, Karaplis AC, Peng JB, Hediger MA, Goltzman D, Mohammad KS, Guise TA, and Pollak MR.

The calcium-sensing receptor is required for normal calcium homeostasis independent of parathyroid hormone. J Clin Invest 2003 Apr;111(7):1021–1028.

E-mail: mpollak@rics.bwh.harvard.edu.

Extracelulární „calcium-sensing receptor“ (CaR) je spřažen s G-proteinem a zajišťuje přenos signálu přes membránu. Je hojně zastoupen v příštítných těliscích, kde jej aktivují extracelulární kalciové ionty. Homozygotní myši s nulovou mutací genu pro CaR hynou záhy po narození pod obrazem těžké hyperparatyreózy a hyperkalcémie. U tohoto fenotypu s letálními efektem však nelze odlišit přímý vliv chybění CaR od druhotných následků hyperparatyreózy s hyperkalcémií.

Metody: Křížením heterozygotních myši s nulovou CaR alelou s heterozygoty s nulovou alelou pro parathormon (PTH) autoři získali PTH deficitní CaR negativní myši (PTH^{-/-} CaR^{-/-}).

Výsledky: Ukázalo se, že genetické odstranění PTH stačí k záchraně života jedince s letálním CaR^{-/-} genotypem. PTH^{-/-} CaR^{-/-} myši přežívaly do dospělosti a dosáhly téže velikosti a vzhledu jako kontrolní PTH^{-/-} zvířata. Histologické vyšetření jejich orgánů neprokázalo žádné abnormality. Navzdory naprosté nepřítomnosti cirkulujícího PTH byla u PTH^{-/-} CaR^{-/-} myši pozorována větší variabilita hladin sérového kalcia i vylučování vápníku do moči než u kontrolních zvířat.

Závěr: CaR je nezbytný pro jemnou regulaci hladin sérového kalcia i vylučování kalcia do moči. Tato jeho funkce je však zřejmě nezávislá na „klasickém“ supresivním účinku CaR na sekreci PTH.

Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K, Bjoro T, Godang K, Bollerslev J, Schrumpf E.

Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. Scand J Gastroenterol 2003 Mar;38(3):320–7.

Metabolické onemocnění skeletu je jednou z hlavních dlouhodobých komplikací u nemocných po transplantaci jater. Zatím není jasné, kteří transplantovaní jsou touto komplikací ohroženi nejvíce.

Metody: Do prospektivní studie autoři zařadili 46 po sobě jdoucích dospělých nemocných s chronickým onemocněním jater vedených v pořadíku na transplantaci. Vznikly dvě skupiny: A-chronické cholestatické onemocnění (n = 28) a B-chronické necholestatické onemocnění jater (n = 18). Při přijetí do pořadíku a pak 3,12 a 36 měsíců po transplantaci byla u všech sledovaných vyšetřena denzita kostního minerálu (BMD). Ve stejných intervalech (+ navíc 12. a 24. měsíc po transplantaci) zhodnotili autoři i ukazatele kostního obratu (kostní izoenzym alkalické fosfatázy-bALP, sérový osteokalcin, sérový C-terminální telopeptid kolagenu I. typu – 1-CTP a N-terminální telopeptidy v moči- u-NTx). Všechny uvedené parametry byly také vyšetřeny u porovnatelné kontrolní skupiny 42 zdravých jedinců.

Výsledky: BMD významně klesala během časného potransplantačního období (střední ztráta na krčku femoru tři měsíce po transplantaci činila 8,5 %). Mírný pokles BMD lze zaznamenat ještě mezi 3–12 měsícem po transplantaci, pak dochází k jejímu vzestupu. Relativní ztráta kostní hmoty byla nejvyšší u skupiny B (na krčku femoru tři měsíce po transplantaci 8 % u skupiny A a 13 %

u skupiny B, $p = 0,04$). Po 36 měsících přesáhly nálezy BMD pretransplantační hodnoty u 8/17 nemocných skupiny A a jen u 2/9 skupiny B ($p = 0,12$). Časná fáze ztráty kosti pozitivně korelovala se vzestupem hladin ukazatelů kostní resorpce (1-CTP, u-NTx). Skupina B měla vyšší hladiny těchto ukazatelů tři a šest měsíců po transplantaci než skupina A ($p = 0,03$). Markery kostní formace pomalu stoupaly od šestého měsíce po transplantaci. Relativní ztráta kostní hmoty pozitivně korelovala s celkovou dávkou glukokortikoidů během prvních tří měsíců po transplantaci. Mezi ne-

mocnými léčenými tacrolimem nebo cyklosporinem A nebyly v BMD významné rozdíly.

Závěr: Ztráta kostní hmoty je po transplantaci jater značná u nemocných s cholestatickou i necholestatickou jaterní chorobou. V prvním případě jsou nižší již bazální hodnoty, necholestaticí nemocní však zaznamenávají po transplantaci větší pokles. Ztráta kostní hmoty je přímo úměrná celkové dávce glukokortikoidů podané po transplantaci a dobře s ní korelují koncentrace biochemických ukazatelů kostní resorpce.

IOF – World congress on osteoporosis – Rio, May 14–18, 2004

Dear Members,

We invite you to submit abstracts for the IOF World Congress on Osteoporosis in Rio. We would also be grateful if you could circulate this announcement to your colleagues and networks.

Online abstract submission is now available on the IOF website. The highest ranked abstracts will be selected for oral presentations to be given in plenary sessions. Click here http://www.osteofound.org/wco/2004/abstract_submission.php to submit your abstract(s).

Abstract submission deadline is November 14, 2003.

Accepted abstracts will be published in the IOF World Congress on Osteoporosis Program & Abstracts book and in a supplementary volume of the journal *Osteoporosis International*. Abstracts will also be made available on CD-ROM.

We look forward to receiving your abstracts and seeing you in Rio de Janeiro.

Yours sincerely

R. RIZZOLI

Chairman of the Committee of Scientific Advisors

Prof René Rizzoli
Division des maladies osseuses
Centre collaborateur de l'OMS pour l'ostéoporose et les maladies osseuses
Département de Gériatrie
Hôpital cantonal
1211 Genève 14
tél. (41 22) 372 99 50
fax (41 22) 382 99 73

Orthopaedic surgeons address neglect of osteoporosis Mezinárodní sonda mezi ortopedy: Co vědí o osteoporóze?

In response to a multi-country survey showing that orthopaedic surgeons are poorly trained to recognise and treat osteoporosis, an international organisation of orthopaedic surgeons unveils a set of recommendations to reduce the risk of successive fractures in patients with osteoporosis.

HELSINKI, Finland, June 9, 2003

A multinational study of orthopaedic surgeons finds that these specialists often do not recognise osteoporosis as a cause of fractures, nor do they consistently offer appropriate treatment or referrals. The study was presented in Helsinki at the annual congress of the European Federation of Orthopaedic Surgeons and Traumatologists (EFORT), which devoted a special symposium to the findings.

„It is vital for orthopaedic surgeons to understand that the occurrence of a fragility fracture increases two- to five-fold the risk of another fracture within the next year,” said Prof. Lars Lidgren, chairman of the international steering committee for the Bone and Joint Decade (BJD), which co-sponsored the study with the International Osteoporosis Foundation (IOF).

Also presented at the symposium-entitled *Orthopaedic surgeons ARE missing the fracture opportunity. Can we change this?* – was a rapid response from the World Orthopaedic Osteoporosis Organization (WOOO), which issued a set of recommendations for how orthopaedic surgeons should approach fracture patients in order to identify and treat those with osteoporosis.

Worldwide, the lifetime risk for osteoporotic fractures is between 30 % and 40 % for women and 13 % for men. Although there is no cure for osteoporosis, there are treatments and lifestyle changes that can stop further bone loss and reduce the risk of fractures.

„Since orthopaedic surgeons / traumatologists are often the first and only physicians to see fracture patients, they are in a unique position to identify untreated cases of osteoporosis,” said Prof. Olof Johnell of the IOF, who led the development of the WOOO guidelines.

Multinational Survey of Orthopaedic Surgeons

Mounting evidence that orthopaedic surgeons are not well attuned to osteoporosis led the BJD and IOF to survey 3500 orthopaedic surgeons in France, Germany, Italy, Spain, the United Kingdom, and New Zealand.

Among the key findings of the study, presented by Dr. Karsten Dreinhöfer of the BJD:

- About half the orthopaedic surgeons surveyed said they received no or insufficient training in osteoporosis.
- Only about 1 in 4 orthopaedic surgeons in France and the UK feel knowledgeable about managing osteoporosis in their patients.
- Only in Germany are the vast majority of fracture patients referred for a bone density test.

In another striking example of national differences, German, Italian, and Spanish surgeons were likely to diagnose and treat osteoporosis themselves, whereas their counterparts in France, the UK, and New Zealand were more likely to refer patients to a general practitioner or osteoporosis specialist.

„However, the most important thing is not which specialist diagnoses and treats osteoporosis-related fractures, but rather that patients are adequately served,” said Prof. Nikolaus Boehler, president of EFORT.

Perhaps the most encouraging finding was that the majority of orthopaedic surgeons in all the countries surveyed felt that orthopaedic surgeons/traumatologists had a responsibility to identify

and initiate evaluation of patients with fragility fractures. Similarly, most of the survey respondents wanted to learn more about the diagnosis and management of osteoporosis-related fractures.

Beyond Fixing the Fracture

The key recommendation of the WOOO panel was that all fracture patients between the ages of 50 and 80 years of age should, if possible, have their bone density measured. In their opinion, the evaluation for osteoporosis can be performed either by a knowledgeable orthopaedic surgeon/traumatologist, or by a physician specialising in osteoporosis.

For national associations of orthopaedic surgeons-many of which are already developing country-specific guidelines and educational measures to improve care-a particularly important feature of the WOOO guidelines is a treatment algorithm that condenses the assessment and treatment of fracture patients down to a simple flow chart, including options for diagnostic tests, referral, and therapeutic interventions to reduce the risk of subsequent fractures.

It is fitting that the survey results and recommendations are being presented in Finland, which has taken some of the most far-reaching steps to identify osteoporosis among fragility fracture patients.

„The Finnish Ministry of Health is actively supporting the training of healthcare professionals to improve the care of patients with fragility fractures. In addition, we recommend that every hospital and health centre have a trained nurse dedicated to the diagnosis and management of patients with fragility fractures,” said Dr. Liisa Hyssälä DSc, MSocSc, Finnish Minister of Health.

The concept of a fragility fracture nurse is one that has been tried with much success in several countries. By having primary responsibility for this process, the nurse is able to develop productive working relationships with the various healthcare professionals who are needed to ensure that the individual with a fragility fracture is diagnosed and receives appropriate treatment and care.

But orthopaedic surgeons agree that this innovation should not relieve the surgeon of overall responsibility in the process.

„Just as we routinely prevent problems such as deep vein thrombosis after surgery, we have to prevent new fractures after we treat the first fracture in patients with osteoporosis,” said Prof. Jean-Marc Féron of France, who participated in the EFORT symposium on behalf of La Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.

Acknowledgements

EFORT, BJD and IOF are grateful for the cooperation and input of the national organisations that participated in the survey:

- France. La Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (SOFcot)
- Germany. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)
- Italy. Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT)
- New Zealand. New Zealand Orthopaedic Association
- Spain. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT)
- United Kingdom. British Orthopaedic Association (BOA)

Special acknowledgement is due to Dr. John Kaufman and the Osteoporosis Interest Group of the American Academy of Orthopaedic Surgeons for providing the survey questionnaire prototype, and the WOOO for developing the recommendations for fracture care.

EFORT, BJD and IOF invite other countries to conduct the survey if they have the resources to do so.

inzerce

IOF Membership

IOF Patron

Her Majesty Queen Rania of Jordan

IOF Board

Pierre Delmas, President (France); Jean-Yves Reginster, General Secretary (Belgium); Herbert Fleisch, Treasurer (Switzerland); Silvano Adami (Italy); Mary Anderson (USA); John Bilezikian (USA); Juliet Compston (UK);

Steve Cummings (USA); Linda Edwards † (UK); Joyce Gordon (Canada); John Kanis (UK); Edith Lau (Hong-Kong, China); Rubem Lederman (Brazil); Uri Liberman (Israel); Ghassan Maalouf (Lebanon); Helmut Minne (Germany); Hiroto Mori (Japan); Socrates Papapoulos (The Netherlands); Gregorio Riera-Espinoza (Venezuela); Ego Seeman (Australia); José Zanchetta (Argentina) **Ex-officio:** Peter Burckhardt, Chair CNS; Rene Rizzoli, Chair CSA; Olof Johnell, Vice-Chair CSA; Yannis Tsouderos, Chair CCA; Marcel Lechanteur, Vice-Chair CCA

IOF Committee of Scientific Advisors (CSA)

Chair: Rene Rizzoli, (Switzerland) **Full Members:** Jonathan Adachi (Canada); Silvano Adami (Italy); Roberto Arinovich (Chile); Claude Arnaud (USA); John Bilezikian (USA); Jean-Philippe Bonjour (Switzerland); Steven Boonen (Belgium); Maria Luisa Brandi (Italy); Juliet Compston (UK); Cyrus Cooper (UK); Steven Cummings (USA); Marie-Christine de Vernejoul (France); Pierre D. Delmas (France); Jean Pierre Devogelaer (Belgium); Hans Peter Dimai (Austria); Richard Eastell (UK); John Eisman (Australia); Dieter Felsenberg (Germany); Jose Luis Ferretti (Argentina); Harry K. Genant (USA); Piet Geusens (Belgium); Claus Glüer (Germany); Stephen Hough (South Africa); Olof Johnell (Sweden); John A. Kanis (UK); Jean-Marc Kaufman (Belgium); Sundeep Khosla (USA); Uri Liberman (Israel); Paul Lips (Netherlands); Roman Lorenc (Poland); George P. Lyritis (Greece); Johanne Martel-Pelletier (Canada); Michael McClung (USA); Osvaldo Daniel Messina (Argentina); Pierre J. Meunier (France); Paul D. Miller (USA); Jorge Morales-Torres (Mexico); Hajime Orimo (Japan); Sergio Ortolani (Italy); Socrates Papapoulos (Netherlands); Jean-Pierre Pelletier (Canada); Gyula Poór (Hungary); Jonathan Reeve (UK); Jean-Yves Reginster (Belgium); Ian R. Reid (New Zealand); Johann Ringe (Germany); Philip Sambrook (Australia); Ego Seeman (Australia); Markus J. Seibel (Australia); Jan Stepan (Czech Republic); Nelson B Watts (USA) **Corresponding Members:** Aurelio Boreili (Brazil); Narong Bunyaratavej (Thailand); Daniel Chappard (France); Claus Christiansen (Denmark); Martina Dören (Germany); Erik F. Ericksen (USA); Shi-fu Guo (China); Edith Lau (China); Frank Luyten (Belgium); Mario Passeri (Italy); Christiane Pouliart (Belgium); Alan Silman (UK); Christian Wüster (Germany)

IOF Committee of National Societies (CNS)

Chair: Prof. Peter Burckhardt; **Argentina:** Asociacion Argentina de Osteologia y Metabolismo (AAOMM), Sociedad Argentina de Osteoporosis; **Australia:** Australian & New Zealand Bone & Mineral Society, Osteoporosis Australia; **Austria:** Aktion Gesunde Knochen, Austrian Menopause Society, Austrian Society for Bone and Mineral Research, Dachverband der Österreichische Osteoporose Selbsthilfegruppen; **Bahrain:** Bahrain Osteoporosis Society; **Belarus (Rep.):** National NGO Woman and Family; **Belgium:** Belgian Bone Club, Société Royale Belge de Rhumatologie, Belgian Association for Osteoporosis Patients; **Brazil:** Brazilian Society of Osteoporosis; **Bulgaria:** Association „Women without Osteoporosis“, Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis. Bulga-

rian Society for Clinical Densitometry, **Canada:** Osteoporosis Society of Canada; **Chile:** Chilean Society of Osteology and Mineral Metabolism; Fundacion Chilena de Osteoporosis; **China:** Asian Pacific Osteoporosis Foundation, China Osteoporosis Foundation, Hong Kong Osteoporosis Foundation, Osteoporosis Committee of China Gerontological Society; **Chinese Taipei:** Taiwanese Osteoporosis Association; **Colombia:** Asociacion Colombiana de Endocrinologia, Asociacion Colombiana de Osteologia y Metabolismo Mineral; **Costa Rica:** Asociacion Costarricense de Climaterio y Menopausia, Fundacion Costarricense de Osteoporosis; **Congo (Rep.):** Société Congolaise d'Ostéoporose; **Croatia:** Croatian League against Rheumatism, Croatian Osteoporosis Society; **Cuba:** Sociedad Cubana de Reumatologia; **Cyprus:** Cyprus Society Against Osteoporosis and Myoskeletal Diseases; **Czech Republic:** Czech Society for Metabolic Skeletal Diseases; **Denmark:** Danish Bone Society, Osteoporoseforeningen; **Dominican Republic:** Consejo Dominicano Contra La Osteoporosis; **Ecuador:** Sociedad Ecuatoriana de Metabolismo Mineral (SECUMEM); **Egypt:** Egyptian Osteoporosis Prevention Society; **Estonia:** Estonian Osteoporosis Society; **Finland:** Finnish Bone Society, Finnish Osteoporosis Society; **France:** Association des Femmes contre l'Ostéoporose, Groupe Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (GRIO), Société Française d'Ostéodensitométrie Clinique (SOFOC); **Germany:** Bundesselbsthilfeverband für Osteoporose, Deutsche Gesellschaft für Osteologie; Deutsches Grünes Kreuz, German Academy of the Osteological and Rheumatological Sciences, German Society for Endocrinology, Kuratorium Knochengesundheit, Orthopädische Gesellschaft für Osteologie; **Greece:** Hellenic Osteoporosis Foundation, Hellenic Society of Osteoporosis Patients Support, Hellenic Society for the Study of Bone Metabolism; **Hungary:** Hungarian Osteoporosis Patients' Association, Hungarian Society for Osteoporosis and Osteoarthritis; **Iceland:** Beinvernd; **India:** Indian Rheumatism Association, Osteoporosis Society of India, The Indian Society for Bone and Mineral Research; **Iran:** Endocrinology and Metabolism Research Center; **Ireland:** Irish Osteoporosis Society; **Israel:** Israeli Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, Israel Society on Calcified Tissues and Metabolic Diseases; **Italy:** Donneuropee Federcasaltinghe, Italian Society for Osteoporosis Mineral Metabolism and Skeletal Diseases (SIOMMMS), Italian Society of Rheumatology, Lega Italiana Osteoporosi, Mediterranean Society for Osteoporosis and Other Skeletal Diseases; **Japan:** Japanese Osteoporosis Foundation, Japanese Society for Bone and Mineral Research; **Jordan:** Jordanian Osteoporosis Prevention Society (JOPS); **Korea:** Korean Society of Osteoporosis Research; **Kuwait:** Kuwait Osteoporosis Prevention Society; **Latvia:** Latvia Society of Osteoporosis, Osteoporosis Patient and Invalid Association; **Lebanon:** Lebanese Osteoporosis Prevention Society; Pan Arabic Osteoporosis Society, Société Libanaise de Rhumatologie; **Lithuania:** Lithuanian Association of Metabolic Bone Diseases inc. in Lithuanian Endocrine Society, Lithuanian Osteoporosis Foundation; **Luxembourg:** Association Luxembourgeoise d'Etude du Métabolisme Osseux et de l'Ostéoporose (ALEMO); **Rep. of Macedonia:** Macedonian Osteoporosis Foundation; **Mexico:** Asociacion Mexicana de Metabolismo Oseo Y Mineral A.C., Comité Mexicana para la Prevención de la Osteoporosis A.C. (COMOP); **Morocco:** Moroccan Society for Rheumatology; **The Netherlands:** Dutch Society for Calcium and Bone Metabolism, Osteoporosis Stichting, Osteoporose Vereniging; **New Zealand:** Australian & New Zealand Bone & Mineral Society, Osteoporosis New Zealand Incorporated; **Norway:** Norsk Osteoporose forening, Norwegian Society for Rheumatology; **Pakistan:** Osteoporosis Society of Pakistan; **Palestine:** Palestinian Os-

teoporosis Prevention Society; **Panama:** Fundacion de Osteoporosis y Enfermedades Metabolicas Oseas; **Peru:** Sociedad Peruana de Reumatologia; **Philippines:** Osteoporosis Society of the Philippines; **Poland:** Healthy Bone Enthusiasts Society (STENKO). Multi-disciplinary Osteoporotic Forum, Polish Osteoarthritis Society, Polish Foundation of Osteoporosis; **Portugal:** Associacao Nacionat contra a Osteoporose (APOROS), Associacao Portuguesa de Osteoporose (APO), Comite Ibero-Americano de Reumatologia (CIAR); SPODOM; **Puerto Rico:** Puerto Rico Society of Endocrinology and Diabetology; **Romania:** Association for Prevention of Osteoporosis in Romania, Romanian Foundation of Osteoarthritis (OSART), Romanian Society of Osteoporosis, Romanian Society of Rheumatology; **Russia:** Russian Association on Osteoporosis, Russian Patient Society of Osteoporosis & Bone Diseases; **Saudi Arabia:** Saudi Osteoporosis Club; **Singapore:** Osteoporosis Society; **Slovak Republic:** Slovak Society of Osteoporosis and Metabolic Disease, Slovak Union Against Osteoporosis; **Slovenia:** Slovene Bone Society, Slovene Osteoporosis Patient Society; **South Africa:** National Osteoporosis Foundation; **Spain:** Friends Association of the Spanish Osteoporosis Foundation, AFHOEMO, Fundacion Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabolicas

Oseas, Spanish Society of Bone and Mineral Research (SEIOMM); **Sweden:** Swedish Osteoporosis Patient Society, Swedish Osteoporosis Society; **Switzerland:** Association Suisse Centre l'Ostéoporose, Donna Mobile; **Syria:** Scientific Council for Osteoporosis and Skeletal Diseases; **Thailand:** Royal College of Orthopaedic Surgeons of Thailand; **Tunisia:** Tunisian Osteoporosis Prevention Society; **Turkey:** Osteoporosis Patient Society of Turkey, Society of Endocrinology & Metabolism of Turkey, Turkish Osteoporosis Society Turkish Rheumatism Society **UK:** Bone and Tooth Society. European Calcified Tissue Society, National Osteoporosis Society. Osteoporosis 2000; **Ukraine:** Ukraine Association on Osteoporosis; **Uruguay:** Sociedad Uruguaya de Reumatologia; **USA:** International Society for Clinical Densitometry; **Venezuela:** Fundacion Venezolana de Menopausia y Osteoporosis, Sociedad Venezolana de Menopausia y Osteoporosis; **Yugoslavia:** Yugoslav Osteoporosis Society

Note: Although most member societies are from nations, the IOF membership also includes independent territories, commonwealths, protectorates and geographical areas.

To CNS Members

Dear Members,

IOF and Servier Research Group have established a Research Fellowship to encourage young scientists to continue their important work. This will be the third fellowship for young investigators in the field of osteoporosis: **IOF-Servier Young Investigator Research Fellowship**. It helps to increase awareness and understanding of osteoporosis and to encourage young scientists, under the age of 40, to continue their ambitious work. A grant of 40,000 euros is awarded.

The application form can be downloaded from IOF website: http://www.osteofound.org/activities/pdf/servier_2003.pdf

The deadline for submission of completed applications is December 1, 2003.

The winner will be announced during the IOF World Congress on Osteoporosis to be held in Rio de Janeiro – Brazil, May 14–18, 2004.

With best wishes

R. RIZZOLI

Chairman of the Committee of Scientific Advisors

Prof René Rizzoli
Division des maladies osseuses
Centre collaborateur de l'OMS pour l'ostéoporose et les maladies osseuses
Département de Gériatrie
Hôpital cantonal
1211 Genève 14
tél. (41 22) 372 99 50
fax (41 22) 382 99 73

KALENDÁŘ KONGRESŮ

ASBMR

19.–23. září 2003, Minneapolis, USA
Internet: www.asbmr.org

ARCO 2003 Symposium Association Research Circulation Osseous

9.–11. října 2003, Jeju Island, Jižní Korea
Tematika: etiopatogeneze, diagnostika a terapie osteonekróz
Kontakt: Kyung-Hoi Koo, MD, Secretary of ARCO 2003 Symposium, Dept. of Orthopaedic Surgery, Seoul National University, Bandang Hospital, 300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam, Gyeonggi-do 463-707, South Korea
Fax: +82 31 787 4056
E-mail: khkoo@snu.ac.kr

XII Congress of Polish Osteoarthrology Society and Polish Foundation of Osteoporosis

9.–11. října 2003, Krakov, Polsko
Kontakt: Prof. Edward Czerwinski, Ul. Kopernika 19a, 31-501 Krakov, Polska
Fax: +48 12 618-8827
E-mail: krakow@osteoporosis.org.pl
Internet: <http://www.osteoporosis.org.pl>

OARSI 2003 – World Congress on Osteoarthritis

12.–15. října 2003, Berlín, Německo
Kontakt: OARSI Headquarters, 2025 M Street, NW Suite 800, Washington, DC 20036-3309, USA
E-mail: oarsi@oarsi.org
Internet: <http://www.oarsi.org>

6. kongres českých a slovenských osteologů

19.–21. října 2003, České Budějovice
E-mail: francova@carolina.cz

3rd International Meeting on Social and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

7.–9. listopadu 2003, Barcelona, Španělsko
Kontakt: YP Communication, Boulevard Kleyer 108 4000 Liege, Belgium
Fax: +3214 254-1290
E-mail: ype@compuserve.com

4th European Symposium on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

14.–17. listopadu 2003, Nice, Francie
Kontakt: YP Communication, Boulevard Kleyer 108, 4000 Liege, Belgium
Fax: +32 4 254-1290
E-mail: yolande@piettecommunication.com

International Conference on Progress in Bone and Mineral Research 2003

27.–29. listopadu 2003, Vídeň, Rakousko
Kontakt: Wiener Akademie für ärztliche Fortbildung & Forschung, Alser Str. 4, A-1090 Wien, Österreich
E-mail: bone2003@medacad.org

Osteologie – Kongress 2004

3.–7. března 2004, Lipsko, Německo
Internet: <http://www.osteologie2004.de>

IOF World Congress on Osteoporosis, Rio de Janeiro 14.–18. 5. 2004

Pořádá jej International Osteoporosis Foundation (IOF)
za spolupráce Brazilian Society of Osteoporosis (SOBRAO)
Prezidentem kongresu je prof. Pierre D. Delmas
(prezident IOF).

Registrace: tzv. early r. do 30. 11. 2003
pre-r. od 1. 12. 2003 do 4. 4. 2004
na místě: 14.–18. 5. 2004

Abstrakta:

Deadline: 14. 11. 2003

Kontakt: IOF Congress Secretariat, 71, cours Albert Thomas,
F-69447 Lyon, cedex 03.
Fax: +334 72 36 90 52
E-mail: info@osteofound.org
Website: www.osteofound.org

Pokyny autorům

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

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

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

Zpracování rukopisu

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

Rukopis musí mít tyto náležitosti:

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

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

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

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

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

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

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

Příklady:

Článek v časopise:

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

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

Monografie:

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

Kapitola z monografie:

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

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

Příspěvky zasílejte na adresu:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc.
Revmatologický ústav
Na Slupi 4, 128 50 Praha 2
tel.: 224 915 234

inzerát Biomin