

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., Bratislava, SR
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 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

vydavatel:



Adresa redakce a příjem inzerce:

TRIOS, s. r. o.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz

Redakce: 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 inzerce. Současně
 si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy člán-
 ků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivová-
 ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-
 zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-
 norovány.

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



OBSAH

ČLÁNKY

| | |
|--|-----------|
| Kvalita kosti: které účinky léčby můžeme monitorovat a co to předpokládá? | 75 |
| <i>J. Štěpán</i> | |
| Monitorování účinků léčby estrogeny a tibolonem | 82 |
| <i>J. Vokrouhlická</i> | |
| Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem | 86 |
| <i>D. Michalská</i> | |
| Monitorování léčby lososím kalcitoninem | 89 |
| <i>V. Zikán</i> | |

SOUHRNY

| | |
|--|-----------|
| 6. Kongres českých a slovenských osteologů (České Budějovice, 19.–21. 10. 2003) | 92 |
|--|-----------|

INFORMACE

| | |
|---|------------|
| 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, 3.–7. června 2003, Osaka, Japonsko | 108 |
|---|------------|

KALENDÁŘ KONGRESŮ

110

Obrázek na titulní straně: Mnohočetné fraktury v oblasti malé pánve u 52leté nemoc-
 né s revmatoidní artritidou a osteoporózou.



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

Address 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 Děkankou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: Grafotechna Ltd.

Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.

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



CONTENTS

PAPERS

- | | |
|--|-----------|
| Quality of bone: what effects of treatment can be monitored and what does it require? | 75 |
| <i>J. Štěpán</i> | |
| Monitoring the skeletal effects of estrogens and tibolon | 82 |
| <i>J. Vokrouhlická</i> | |
| Monitoring of bone changes in women treating with raloxifene | 86 |
| <i>D. Michalská</i> | |
| Monitoring of salmon calcitonin treatment | 89 |
| <i>V. Zikán</i> | |

ABSTRACTS

- | | |
|---|-----------|
| 6th Congress of Czech and Slovak Osteologists (České Budějovice, October 19–21, 2003) | 92 |
|---|-----------|

INFORMATIONS

- | | |
|---|------------|
| 1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, June 3–7 2003, Osaka, Japan | 108 |
|---|------------|

CONGRESS ANNOUNCEMENTS

110

Cover page: Multiple fractures of pelvis minor in a female of 52 years with rheumatoid arthritis and osteoporosis.

Kvalita kosti: které účinky léčby můžeme monitorovat a co to předpokládá?

J. ŠTĚPÁN

3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Osteocentrum Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

SOUHRN

Štěpán J.: **Kvalita kosti: které účinky léčby můžeme monitorovat a co to předpokládá?**

Při monitorování účinnosti zvoleného léku osteoporózy je výhodné užívat metodu, která cíleně a kvantitativně hodnotí ten aspekt kvality kosti, který se při léčbě mění nejprůkazněji a nejlépe vypovídá o mechanismu účinku léku. Při některých způsobech léčby (aminobisfosfonáty) je to obsah minerálu ve skeletu, jindy je to stupeň osteoresorpce, posuzovaný pomocí biochemických markerů (HRT, raloxifen, kalcitonin). Posuzování účinnosti léčby osteoporózy (monitorování léčby) umožňuje identifikovat ty pacientky, které z nějakého důvodu na léčbu přiměřeně neodpovídají (anebo ji vůbec neuzívají). Hodnocení markerů osteoresorpce upřesňuje informaci, kterou poskytují BMD. Výpověď vyšetření o změnách stavu skeletu je třeba hodnotit se znalostí nepřesnosti tohoto vyšetření. Vyšetření biochemických markerů zatím není v klinické praxi zavedeno, protože není standardizováno, je nákladnější než DXA, a jeho klinická výpověď nebyla plně validována.

Klíčová slova: bisfosfonáty – kostní minerál – kostní markery – monitorování – kvalita kosti.

SUMMARY

Štěpán J.: **Quality of bone: what effects of treatment can be monitored and what does it require?**

For monitoring skeletal effects of the antiresorption treatments it is advantageous to employ techniques aimed to a quantitative assessment of specific aspects of quality of bone that respond most significantly to the treatment and best reflect the mechanisms of action of the drug. Some treatment modes, such as aminobisphosphonates, are best assessed using the bone mineral density measurement (BMD), while evaluation of bone resorption using biochemical markers is most suitable to judge efficacy of treatment with estradiol, raloxifene, and calcitonin. Monitoring enables to identify patients not responding to the treatment or not compliant. The information provided by BMD may be further elaborated using the biochemical markers. The Least Significant Change enables an appropriate clinical interpretation of the measurements. The clinical utilization of the biochemical markers requires a further standardisation and comprehensive validation.

Keywords: bisphosphonates – bone mineral – bone markers – monitoring – quality of bone.

Osteologický bulletin 2003;8(3):75–81

Adresa: MUDr. Jan Štěpán, 3. interní klinika VFN, U nemocnice 1, 128 00 Praha 2, tel.: 224 962 913, fax: 224 922 370, e-mail: jstepan@mbox.vol.cz

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

V posledních deseti letech se výrazně zlepšily možnosti léčení postmenopauzální osteoporózy. K terapii vápníkem, vitamínem D, kalcitoninem a ovariálními hormony (hormonální substituční léčba, HRT) přibyla léčba bisfosfonáty, selektivními modulatory estrogenových receptorů (SERM) a selektivními regulátory tkáňové estrogení aktivity (STEAR). V krátké době bude možné užívat parathormonu a jeho derivátů. Každý z těchto léků působí na kost jiným mechanismem a specificky ovlivňuje určitý aspekt kvality kosti, a v důsledku toho také riziko zlomenin. Pokud lékař chce monitorovat účinnost zvoleného léku osteoporózy na kost, bude s výhodou užívat metodu, která cíleně a kvantitativně hodnotí ten aspekt kvality kosti, který se při léčbě mění nejprůkazněji. Cílem tohoto článku je jednak upozornit na specifika různých způsobů terapie z hlediska monitorování účinků léků, a jednak na nutnost kontroly kvality zvoleného způsobu monitorování. Bude to vysvětleno na příkladu monitorování léčby bisfosfonáty, protože monitorování ostatních způsobů léčby osteoporózy je námětem dalších článků v tomto čísle Osteologického bulletinu.

Monitorování léčby osteoporózy vychází ze znalosti mechanismů účinků zvoleného léku na skelet

Očekávaným účinkem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomeniny. Tento účinek byl ve velkých klinických studiích prokázán už po prvním roce léčení estrogeny [1], raloxifenem [2], alendronátem [3] i risedronátem [4] a byl potvrzen při všech těchto způ-

sobech léčby po dobu 3–5 let [5–9]. Ani po této době však není osteoporóza vyléčena, protože i v nejlepším případě se kostní hmota zvyšuje jen o několik procent. Proč tedy tak výrazně (až na polovinu) klesá riziko zlomenin? Vysvětlením je na prvním místě zpomalení kostní remodelace antiresorpčními léky. Tím se zabrání dalšímu prohlubování osteoresorpčních kavit a perforacím trámčů kosti, a umožní se dokončení remodelačního cyklu a sekundární mineralizace v již iniciovaných kostních jednotkách (vyplnění remodelačního prostoru). Tím selepší mechanická odolnost kosti více, než by odpovídalo jen zvýšení denzity kostního minerálu (BMD). Pokud jsou účinné antiresorpční léky pravidelně užívány ženami s postmenopauzální osteoporózou a již prodělanou zlomeninou po dobu 3 let, zabrání nové zlomenině obratle u jedné z 10–20 léčených žen.

Typickým příkladem je mechanismus účinků **aminobisfosfonátů** na kost. Aminobisfosfonáty po internalizaci v osteoklastech účinně inhibují katalytickou aktivitu řady enzymů, mj. osteoklastické kyselých fosfatázy a farnesylfosfát syntázy, jednoho z klíčových enzymů mevalonátové metabolické cesty syntézy cholesterolu. Přítomnost farnesyl difosfátu nebo geranylgeranyldifosfátu je limitujícím faktorem prenylace malých proteinů, obsahujících GTP. Nedostatek těchto prenylovaných proteinů vede k poruše morfologie osteoklastu, poruše integrinové signalizace, poškození zřasené membrány osteoklastu a zhoršení pohybu endosomů. V důsledku toho se jednak zhoršuje schopnost adheze osteoklastu k minerali-

zované kostní matrix, jednak se zkracuje životnost osteoklastu aktivací pro-apoptických caspas [10–15]. V koncentracích, které jsou dosahovány na povrchu kosti, alendronát in vitro zcela inhibuje také osteoblasty, zatímco risedronát takto působí až při vyšších koncentracích [16]. Po 2 letech léčení postmenopauzální osteoporózy alendronátem klesá aktivční frekvence (množství remodelujících se trámčité kosti) o 92 % a po 3 letech o 96 %. Během jednoho roku se pak remodelují jen 2–4 % kosti, zatímco u zdravých žen před menopauzou je to v průměru 40–50 % trámčité kostní hmoty. Při léčbě risedronátem (5 mg/den) je situace podstatně příznivější než při léčbě alendronátem. Po 3 letech této léčby, která navozuje srovnatelný pokles rizika zlomenin obratlů i neobratlových fraktur jako alendronát [5] klesá aktivční frekvence jen o 47 % [17]. Čím pomaleji se kost remodeluje, tím déle pokračuje sekundární mineralizace a přibývá minerálu (BMD). Osteoid totiž mineralizuje ve dvou stupních. Po rychlé primární minerali-

zaci trvale pokračuje pomalá sekundární mineralizace, díky které se obsah minerálu zvyšuje o dalších až 60 %. Pokud by však obsah minerálu v kosti překročil 66 %, kost je více lomivá [18]. Uchování optimálně mineralizované a pružné kostní hmoty je jedním z důvodů proč se u zdravých dospělých osob obnovuje trámčítá kost po každých zhruba 2 letech a celý skelet po asi 10 letech [19]. Prodloužením období sekundární mineralizace při léčbě alendronátem se stupeň mineralizace v jednotlivých úsecích kosti vyrovnává. Homogenita mineralizace kosti pak může přispívat k snadnějšímu šíření mikrotrhlin ve stárnoucí kosti. Histomorfometrické a mikroradiografické vyšetření kosti, získané biopsií u žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených 10 mg alendronátu denně po dobu 2 let, prokázalo zvýšení obsahu minerálu o 7,3 %. Objem kosti se však nezměnil. Tloušťka a objem osteoidu a povrchy s osteoidem naopak významně poklesly [20–22]. Výsledky histomorfometrického vyšetření kosti, získané biopsií u žen

Tabulka 1

Příklad výpočtu LSC pro měření BMD v bederní páteři u 15 pacientek s osteoporózou (měření bylo u každé z nich opakováno třikrát). Podle tohoto výsledku lze považovat za statisticky významnou změnu BMD v bederní páteři o nejméně 0,021 g/cm² (resp. změnu o 2,87 %, toto vyjádření však není v praxi doporučeno).

| Pacientka | BMD 1 | BMD 2 | BMD 3 | Průměr | SD | CV | SD ² | CV ² |
|---|-------|-------|-------|--------|----------|----------|-----------------|-----------------|
| A | 0,772 | 0,775 | 0,785 | 0,777 | 0,006807 | 0,875668 | 0,0000463 | 0,766794 |
| B | 0,828 | 0,817 | 0,809 | 0,818 | 0,009539 | 1,166185 | 0,0000910 | 1,359987 |
| C | 0,759 | 0,761 | 0,768 | 0,763 | 0,004726 | 0,619644 | 0,0000223 | 0,383958 |
| D | 0,815 | 0,833 | 0,812 | 0,820 | 0,011358 | 1,3851 | 0,0001290 | 1,918501 |
| E | 0,744 | 0,733 | 0,738 | 0,738 | 0,005508 | 0,745946 | 0,0000303 | 0,556436 |
| F | 0,751 | 0,743 | 0,749 | 0,748 | 0,004163 | 0,556843 | 0,0000173 | 0,310074 |
| G | 0,702 | 0,723 | 0,716 | 0,714 | 0,010693 | 1,498273 | 0,0001143 | 2,244823 |
| H | 0,536 | 0,529 | 0,530 | 0,532 | 0,003786 | 0,712089 | 0,0000143 | 0,50707 |
| I | 0,758 | 0,766 | 0,743 | 0,756 | 0,011676 | 1,54515 | 0,0001363 | 2,38749 |
| J | 0,818 | 0,822 | 0,808 | 0,816 | 0,007211 | 0,883714 | 0,0000520 | 0,78095 |
| K | 0,469 | 0,477 | 0,475 | 0,474 | 0,004163 | 0,878958 | 0,0000173 | 0,772568 |
| L | 0,751 | 0,738 | 0,747 | 0,745 | 0,006658 | 0,893336 | 0,0000443 | 0,798049 |
| M | 0,595 | 0,605 | 0,610 | 0,603 | 0,007638 | 1,265905 | 0,0000583 | 1,602515 |
| N | 0,769 | 0,753 | 0,759 | 0,760 | 0,008083 | 1,063074 | 0,0000653 | 1,130126 |
| O | 0,677 | 0,687 | 0,681 | 0,682 | 0,005033 | 0,73837 | 0,0000253 | 0,54519 |
| Průměr SD² a CV² | | | | | | | 0,0000576 | 1,070969 |
| Odmocnina průměru SD² a CV² | | | | | | | 0,0075895 | 1,0348762 |
| LSC (95 %) = 2,77*odmocnina průměru SD² (g/cm²) a CV² (%) | | | | | | | 0,021 | 2,87 |

Tabulka 2

Jistota, s jakou vypovídá (při znalosti LSC) změna BMD při opakovaném osteodenzitometrickém vyšetření o skutečné změně BMD (podle [49]).

| | LSC (g/cm ²) | | | |
|----------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|
| Změna (g/cm ²) | 0,010 | 0,020 | 0,030 | 0,040 |
| 0,010 | 52 % | 28 % | 19 % | 14 % |
| 0,020 | 84 % | 52 % | 36 % | 28 % |
| 0,030 | 97 % | 71 % | 52 % | 40 % |
| 0,040 | 100 % | 84 % | 65 % | 52 % |

lěčených alendronátem déle než 3 roky, nebyly nikdy publikovány a ve vztahu k snížené remodelaci nebyla ani hodnocena četnost mikrotrhlin (mikropoškození) a její vliv na mechanickou odolnost kostí, tak jak to známe z experimentálních studií [23].

Samotný mechanismus účinků bisfosfonátů, vedoucí ke kumulaci minerálu v kosti je zdůvodněným využitím osteodenzitometrie pro monitorování těchto účinků na kost. Klinické studie přesvědčivě dokumentovaly, že více mineralizovaná hmota obratlů i kortikálních kostí je po 3 letech léčby mechanicky odolnější. Relativní riziko zlomenin obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou pokleslo po 3 letech léčby alendronátem o 48 % [3,6,24–26]. U starších žen (průměrně 71letých, nikoli však u žen mladších), které již proděly osteoporotickou zlomeninu, kleslo riziko fraktury proximálního femoru o 49 %. Informace o vyšším riziku zlomenin obratlů po delší době užívání bisfosfonátů [27] vyžadují ověření.

Protože po 3 letech léčby je stav skeletu pouze stabilizován a absolutní riziko zlomenin je obvykle stále vysoké, je třeba u většiny pacientek uvažovat o **dlohodobém léčení osteoporózy**, často celoživotním. Přestože kvalitních klinických studií sledujících dlouhodobé účinky antiresorpčních léků je zatím málo, lze konstatovat, že při mnohaletém užívání těchto léků závisí riziko zlomenin především na tom, jak se účinkem léků kvalita kosti upravuje k premenopauzálnímu stavu. To se týká nejenom zvýšení obsahu minerálu v kosti (tedy tvrdosti kostní hmoty), ale také zlepšení elasticity kosti. To předpokládá pravidelnou obnovu kostní organické matrix a převažuje novotvorby kosti nad osteoresorpcí. Takovýto anabolický efekt se klinicky využívá při léčbě teriparatidem [28], ale je v mnohem menší míře prokazován i u některých antiresorpčních léků. S jistotou je známo, že po 6 letech léčby postmenopauzální osteoporózy vyššími dávkami estradiolu je kostní remodelace snížena do premenopauzálního rozmezí, ale současně se průkazně zvyšuje množství kostní hmoty, vytvořené v jednom remodelačním cyklu, a zvyšuje se tloušťka kostních trámčů [29]. Protože přibývá normální kostní hmoty, po pěti letech hormonální substituční léčby se prokazatelně (o 34 %) snižuje riziko zlomenin obratlů i proximálního femoru [30]. Anabolický účinek na kost byl prokázán in vitro i pro raloxifen, jehož mechanismus účinku na kost je obdobný jako u estradiolu [31]. V soulase s tím při léčbě raloxifemem s každým rokem pokračující léčby klesá počet žen, které je nutno léčit, aby se předešlo jedné zlomenině obratlů (NNT, number needed to treat). NNT je po třech letech léčby raloxifemem 16, po čtyřech letech 12. Zvětšuje se tedy rozdíl mezi incidencí zlomenin u lěčených žen a u žen, které braly jen placebo [32]. Podrobně o tom pojednávají další články v tomto časopise.

Dlohodobá léčba osteoporózy vyžaduje zájem a spolupráci pacientek a ochotu užívat léky po dobu mnoha let. Předpokládá to:

1. Užití léků, které ani při dlouhodobém užívání nemají závažné nežádoucí účinky.
2. Užití léků, které upravují kvalitu kostní hmoty a při jejichž dlouhodobém užívání klesá riziko zlomenin. V této souvislosti je třeba připomenout, že např. tříletá léčba přípravky fluoru navodila zvýšení kostní hmoty, ale riziko zlomenin se nesnížilo [33]. Informaci o efektu léčby na snížení rizika zlomenin získává lékař z publikovaných klinických studií, kde je primárním kritériem riziko zlomenin, a z metaanalýz.
3. Ke spolupráci žen při dlouhodobé léčbě nepochybně přispívá informace o příznivém účinku léčby na jiné tkáně. Např. při terapii postmenopauzální osteoporózy raloxifemem klesá s dobou léčení i riziko nádorového onemocnění prsu a snižují se i rizika některých dalších zdravotních komplikací vyššího věku [34].
4. Spolupráci žen při dlouhodobé léčbě zlepšuje dostupnost informace o dosažené úpravě stavu skeletu účinkem užívaného léku [35].

V klinických studiích je nejčastěji užívaným druhotným kritériem účinnosti studovaného přípravku změna **denzity kostního mi-**

nerálu (BMD) v bederní páteři, proximálním femoru, případně v distálním předloktí a celotělově. Současně bývá ve studiích hodnocen mechanismus účinků léčby pomocí **biochemických markerů** kostní remodelace v séru nebo v moči.

Pacientku a ani jejího lékaře však příliš nezajímá, že se v klinické studii statisticky významně lišily průměrné hodnoty BMD (nebo biochemického markeru) u skupiny pacientek, které dostávaly placebo od skupiny, léčené vysokou dávkou léčebného přípravku. Klinicky relevantní je pouze informace, jak BMD (nebo marker) vypovídá o stupni odpovědi (snížení rizika zlomeniny) u dané jednotlivé osoby, léčené přípravkem v registrované dávce. Plátce zdravotní péče navíc zajímají náklady spojené s ověřováním účinnosti léčby u jednotlivých pacientek.

Co lze od monitorování léčby očekávat?

Protože HRT, raloxifen a bisfosfonáty statisticky významně snižují riziko zlomenin během prvních 3–4 let léčby (mají tedy ověřený příznivý efekt u většiny nemocných s osteoporózou), byl vyjádřen názor, že není třeba tento efekt monitorovat individuálně [36,37]. Navíc, na rozdíl od klinických studií není výpověď BMD ani biochemických markerů při monitorování účinnosti léčby u jednotlivých pacientek zcela jednoznačná. V mnoha případech jsou během léčby změny těchto ukazatelů malé. Je pak obtížné rozhodnout, zda je zjištěná změna BMD nebo markeru skutečně výrazem účinků léčby a nebo chyby měření. Náklady na monitorování léčbu prodražují.

Nástroje, které dnes máme pro monitorování účinnosti léčby k dispozici, skutečně neumožňují určit stupeň snížení rizika zlomeniny u dané pacientky během roční léčby. Monitorování účinnosti léčení však zcela nepochybně umožňuje identifikaci pacientek, které na terapii osteoporózy neodpovídají způsobem, který lze očekávat na základě známého mechanismu účinku zvoleného léku. V případě antiresorpčního léku je očekávaným efektem terapie snížení kostní remodelace a udržení nebo mírné zvýšení BMD. Počet pacientek, které takto na terapii nereagují, je při některých typech léčby nízký [38], ale někdy jde až o třetinu lěčených žen [39]. A právě tyto ženy mohou významně profitovat z přehodnocení základní diagnózy a případně z úpravy terapie.

Platí to i pro léčbu bisfosfonáty. Ani podávání alendronátu nemá u všech žen stejný efekt na kost. Po roce léčby alendronátem se BMD v kyčli zvýšila o více než 4 % u 22 % žen, u 59 % žen se zvýšila o nejméně 4 %, u 17 % se BMD snížila až o 4 % a u 1 % žen byl úbytek vyšší. Přitom pacientky, jejichž BMD během léčby alendronátem klesá, mají dvojnásobné riziko zlomeniny obratlů v porovnání se ženami, jejichž BMD se zvyšuje [40]. V praxi je proto velmi důležité vědět, zda u dané pacientky BMD neklesá.

BMD jako nástroj monitorování účinků léčby na skelet

Osteodenzitometrické vyšetření skeletu poskytuje informaci o množství kostního minerálu ve vyšetřené úseku kosti (bone mineral content, BMC), o ploše vyšetřené úseku kosti a odvozeně o obsahu minerálu v plošné jednotce kosti (bone mineral density, BMD). Nevypovídá tedy o množství kostní hmoty, ani o množství minerálu v jednotce objemu kosti, ale o množství kostního minerálu v plošné projekci. Protože BMD vysvětluje více než 75 % variability mechanické odolnosti proximálního femoru [41], měření BMD v klinické praxi u jednotlivých pacientek:

1. je základním prostředkem ke zjištění osteoporózy [42–44],
2. pomáhá při rozhodování o léčebných opatřeních, vždy ale jen jako jeden z řady ukazatelů absolutního rizika zlomeniny [45],
3. je zatím nejdostupnějším a nejvíce doporučovaným způsobem monitorování účinnosti léčby na skelet [46,47].

Které denzitometrické metody užít pro monitorování?

Je vhodné užít dvouenergiovou rentgenovou absorpciometrii (DXA), která měří místa s největší odpovědí na léčbu (na změny

klinického stavu) a má nejlepší reprodukovatelnost. V praxi je výhodné používat vždy téhož osteodenzitometru. Přístroj by měl být dlouhodobě dostupný bez podstatnějších změn hardware i software. Především se tak problémům s přepočítáváním dřívějších hodnot BMD.

Která místa skeletu užít pro monitorování?

DXA bederní páteře je preferovaným místem pro monitorování změn BMD u žen po menopauze (dobrá reprodukovatelnost, odpověď na HRT). Protože ve vyšším věku jsou časté degenerativní a hyperstotické změny páteře, je však „zlatým standardem“ celkový proximální femur [48]. Chyba měření celkového proximálního femoru je menší, než chyba měření krčku femoru.

Odpověď na léčbu změnou BMD předloktí a celého těla je menší, než v páteři, nicméně u starých osob je to v praxi často jediné místo, kde lze změny BMD spolehlivě interpretovat. Střed radiu (kortikální kosti) je preferovaným místem pro monitorování hyperparatyreózy. Ostatní místa, jako krček femoru, trochanter, Wardův trojúhelník, boční páteř a celé tělo nemají být pro monitorování účinků léčby u dospělých osob užívána.

Je změna BMD, zjištěná při opakovaném vyšetření pacientky, významná?

Aby bylo možno hodnotit změnu za určitý časový interval jako statisticky významnou, je nutné znát chybu užitého přístroje i chybu operátora. Významnost změny BMD, zjištěná u dané pacientky po zvoleném časovém období závisí na **reprodukovatelnosti měření**, zvoleném intervalu spolehlivosti (zpravidla 95%), na stupni změny BMD a konečně také na počtu měření v daném časovém intervalu [49]. Aby bylo možno hodnotit chybu užitého přístroje a chybu jeho operátora, je nutné vyšetřit 30 pacientů, u každého provést 2 po sobě jdoucí měření v daném místě skeletu. Musí jít o nemocné, kteří jsou pro dané pracoviště typičtí věkem a pokročilostí osteoporózy. Alternativou je vyšetřit 15 pacientů, a vyšetření opakovat třikrát. Po každém měření je třeba pacienta znovu uložit a polohovat. Pro každého měřeného pacienta se vypočte průměrná hodnota BMD, její SD a variační koeficient (CV%). Pro celou měřenou skupinu 15 pacientů se vypočte nejmenší významná změna ($LSC = 2,77 \times \text{chyba měření (pro 95\% hladinu spolehlivosti)}$) (v g/cm²). Vyjadřování v procentech není doporučeno. Příklad výpočtu je uveden v *tabulce 1*. LSC platí pro daný přístroj a daného operátora, ale pokud je osteodenzitometr obsluhován větším počtem operátorů, je výhodné užít LSC, která je průměrem LSC jednotlivých operátorů. LSC pochopitelně platí jen pro tu oblast skeletu, kde byla výše uvedeným způsobem ověřena. Pro každé místo skeletu je tedy LSC stanovena zvlášť. Stanovení reprodukovatelnosti in vivo nemůže být nahrazováno ani údajem o reprodukovatelnosti z jiného pracoviště, údajem poskytnutým výrobcem přístroje, ani údajem, získaným reprodukovatelností měření fantomu. Při interpretaci LSC je třeba zvažovat, že BMD se může měnit oběma směry a proto ženy, kterým během prvního roku léčby poklesla BMD, mohou vykazovat při dalším měření nárůst BMD [50].

Publikované koeficienty variance (CV) pro centrální DXA jsou 0,5–3 %, pro QCT bederní páteře 1–4 %, pro periferní QCT 1–2 %, a pro periferní DXA kolem 1 % [51–54]. DXA bederní páteře má nejlepší přesnost (0,5–1 %) [55]. Neznámá to, že metody s nejmenší chybou přesnosti jsou nezbytně nevhodnější pro monitorování změn BMD při léčbě. Záleží totiž také na stupni změny BMD, a ta je zpravidla v různých úsecích skeletu rozdílná (viz výše). Výhodnost monitorování změn BMD při léčbě opakovaným měřením bederní páteře nezpochybňuje ani možnost kolísání množství tukové a svalové hmoty.

Samozřejmým předpokladem pro hodnocení změny v BMD je zvolení téže oblasti zájmu (ROI) při základním a následném měření. Umístění ROI musí být identické (tytéž obratle), velikost ob-

lasti musí být obdobná ($\pm 1\%$) a při opakovaném vyšetření se v této oblasti nesmí objevit nový artefakt (např. komprese obratle). Poloha pacientky musí být při všech opakovaných vyšetřeních obdobná.

Interpretace výsledků opakovaného měření BMD u dané pacientky musí respektovat klinické aspekty. Pokud během léčby poklesne BMD v daném místě skeletu o méně, než kolik činí LSC, je třeba léčbu považovat za účinnou. U jednotlivé pacientky se dá považovat za neúspěch léčby ve smyslu změny BMD až pokles BMD větší, než činí LSC. Pro posouzení klinické významnosti změny BMD je třeba zvažovat také typ léčby a úsek skeletu, kde se měří BMD. Pro monitorování stavu skeletu se nemá užívat T-skóre, Z-skóre nebo %, ale vždy se má užívat změny BMD (g/cm²). Na otázku, s jakou jistotou vypovídá zjištěná změna BMD o skutečné změně, odpovídá *tabulka 2*.

Kdy opakovat měření BMD?

Interval monitorování je ovlivněn jak hodnotou LSC, tak rozsahem odpovědi BMD na léčbu. U neléčených osob závisí interval monitorování na výchozí hodnotě BMD, věku a aktivitě onemocnění. Protože u jednotlivých osob nelze predikovat rychlost úbytku kostní hmoty, je praktičtější opakovat denzitometrické vyšetření po době, kdy lze v daném místě skeletu předpokládat změnu BMD větší, než je LSC v daném místě skeletu. Jako příklad uveďme, že pokud je typicky chyba měření (%CV) BMD v krčku femoru 1,5 %, pak při 95% hladině spolehlivosti $LSC = 1,5\% \times 2,77 = 4,2\%$. Opakovat měření má v tomto případě smysl až po době, za kterou podle klinických zkušeností ubude přes 4 % BMD v krčku femoru. Bylo doporučeno opakovat měření BMD bederní páteře po 1–2 letech a podobně také měření celkového proximálního femoru. Vzhledem k reprodukovatelnosti ultrazvukového vyšetření a stupni změny ultrazvukových parametrů patní kosti by mělo smysl měření opakovat až po 5 letech [56]. Je třeba zohlednit, že terapie různými léky je spojena s různě velkou změnou BMD.

U nemocných léčených glukokortikoidy je doporučeno opakovat osteodenzitometrické vyšetření po 6 měsících od zahájení léčby. Totéž platí pro dlouhodobě imobilizované pacienty. Naopak pacienty s již dokumentovanou příznivou odpovědí na HRT a bisfosfonáty lze opakovat vyšetřit po 2 letech, pokud se nezměnil klinický stav pacienta.

I malé zvýšení BMD může být spojeno s klinicky významným snížením rizika zlomeniny – další aspekty kvality kostní hmoty

Cílem léčby nemocných s osteoporózou je snížit jejich riziko zlomeniny. BMD páteře se po 3 letech léčby antiresorpčními přípravky průměrně zvyšuje o 6 % (alendronát), případně o 2,5 % (raloxifen), nebo i jen o 1 % (kalcitonin). Během této doby však prokazatelně klesá riziko zlomeniny obratlů o 30–50 % při terapii všemi těmito antiresorpčními léky. Změnami BMD lze vysvětlit jen 4–25 % snížení rizika zlomenin při antiresorpční léčbě [57]. Mechanické vlastnosti kosti totiž závisí nejenom na BMD, ale i na řadě ukazatelů kvality kosti. Léky ovlivňují kvalitu kostní hmoty různým mechanismem a v různém stupni. Řadu z ukazatelů kvality kosti lze objektivně a kvantitativně hodnotit, zatím však zpravidla jen na specializovaných pracovištích. Patří sem měření distribuce a kvality kostního minerálu pomocí mikroradiografie [58] nebo úzkouhlové analýzy rozptylu rtg záření (SAXS) [59], stejně jako hodnocení kvality kolagenu typu I [60,61], mikroarchitektury kosti [62,63], geometrie kosti [64], stupně remodelace kosti [65], a ultrazvukových parametrů trámčité nebo kortikální kosti [66].

Dvou z uvedených ukazatelů kvality kosti lze s výhradami využít pro monitorování léčby. Jsou to **kvantitativní ultrasonometrie kosti** (QUS) a vyšetření biochemických markerů kostní remodelace v krvi nebo v moči. Využití QUS v praxi pro diagnostiku a monitorování léčby zatím brání nejenom skutečnost, že na rychlost

průchodu ultrazvukového signálu kostí (SOS) a zeslabení signálu (BUA) mají v různém stupni vliv různé ukazatele kvality kosti (obsah kostního minerálu, uspořádání kostních trámčů a elasticita kostí [56], ale také horší reprodukovatelnost QUS v porovnání s DXA (CV je typicky 2%), a značná interindividuální variabilita měření QUS. Zatímco výpověď QUS o budoucím riziku zlomenin je dobře dokumentována [56,67], chybějí studie o výpovědi změn QUS během léčby o změně rizika zlomenin.

Biochemické markery kostní remodelace jako nástroj monitorování účinků léčby na skelet

Výhrady uvedené pro QUS do značné míry odpadají při měření biochemických markerů kostní remodelace. Zvýšení biochemických markerů osteoresorpce nad horní mez premenopauzálního rozmezí jejich hodnot je již validovaným kritériem rizika zlomenin [68]. Vysvětlením této výpovědní hodnoty markerů je jednak rychlejší pokles BMD u žen s dlouhodobě zvýšenou osteoresorcí (vyššími hodnotami markerů), jednak zhoršení mikroarchitektury kosti v důsledku perforace kostních trámčů. Markery tedy nejsou náhradou za BMD, ale upřesňují výpověď BMD o riziku zlomenin.

Monitorování léčby pomocí markerů umožňuje identifikaci pacientek, u kterých při léčbě koncentrace markeru osteoresorpce zůstává v rozmezí LSC nebo se zvyšuje (graf 1). Tyto ženy mohou významně profitovat z přehodnocení základní diagnózy a případně z úpravy terapie. Dalším argumentem pro monitorování účinnosti léčby je lepší pravidelnost užívání léku a setrvávání na terapii u pacientek, které znají výsledky měření markeru. Potvrdilo se to např. u žen užívajících risedronát [69].

U žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených raloxifenem již byla potvrzena výpověď biochemických markerů o změně rizika zlomenin. U velké sestavy žen vypovídaly krátkodobé změny koncentrace S-OC o pozdějším snížení rizika zlomenin, zatímco BMD tuto výpovědní hodnotu neměly [70]. U jednotlivé pacientky nelze ani ze změny BMD, ani biochemického markeru predikovat, zda právě tato pacientka bude mezi léčenými ženami tou, která zlomeninu neutrpí.

Je změna markeru, zjištěná při opakovaném vyšetření pacientky, významná?

V mnoha případech jsou změny biochemických markerů během léčby malé, a podobně jako to platí pro BMD, rozdíl mezi dvěma po sobě jdoucími měřeními markeru mohou vyjadřovat nejen skutečnou změnu, ale také chybu jeho měření. Je pak obtížné rozhodnout, zda je zjištěná změna markeru skutečně výrazem účinků léčby a nebo chyby měření. Při posuzování stupně změny markeru je třeba (podobně jako pro BMD) uvažovat nejmenší významnou změnu markeru (LSC). Změna markeru, nutná pro dosažení významnosti při $p < 0,05$ (LSC) je v případě deoxy pyridinolinu, NTX a CTX v moči typicky 26 %, 70 % a 132 %. V případě osteokalcinu, PINP a osteoklastické ACP v séru je to typicky 21 %, 21 % a 17% [71].

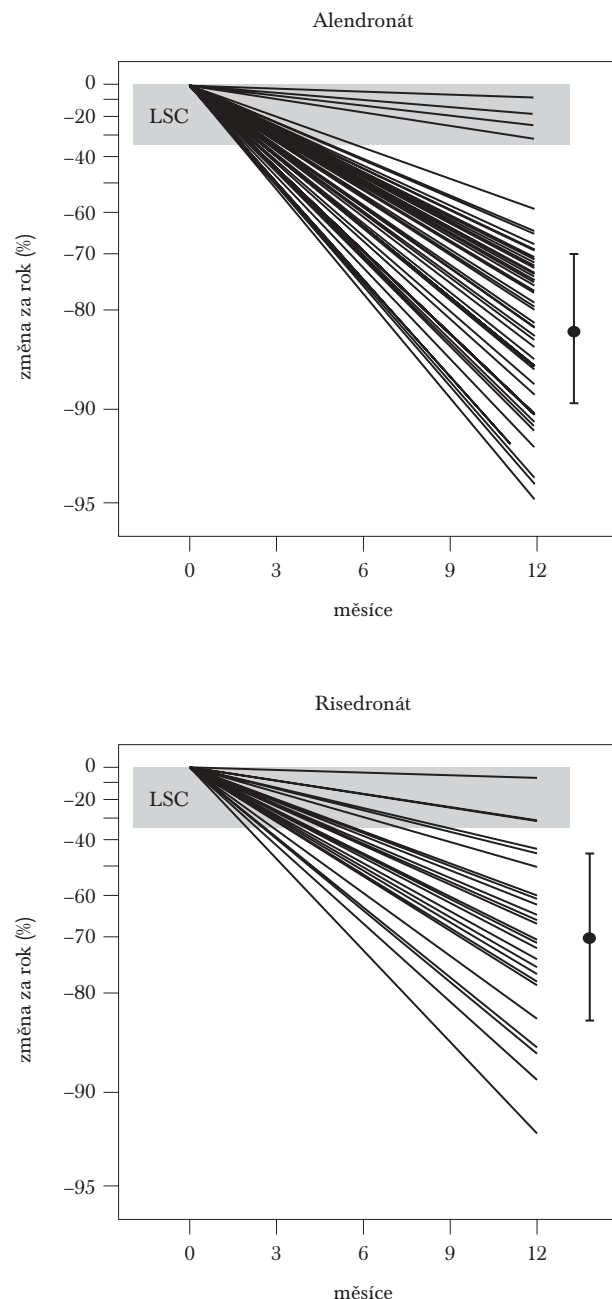
Výpovědní hodnota vyšetření biochemických markerů

Biochemické vyšetření u nemocných s kostním metabolickým onemocněním, tedy i u žen s osteoporózou, je jedním z nezbytných východisek při diferenciální diagnostice a při rozhodování o povaze a aktivitě procesu a o vhodné léčbě. Během několika týdnů po zahájení léčby se hodnoty biochemických markerů snižují a po 3–6 měsících podávání estrogenů nebo raloxifenu dosahují průměru normálního rozmezí, tj. rozmezí hodnot u žen před menopauzou. Při léčbě risedronátem dosahují markery průměrných koncentrací mírně nad dolní hranici normy, při léčbě alendronátem klesají v průměru pod dolní hranici normálního rozmezí. Marker osteoresorpce lze měřit už po 3 až 6 měsících a posuzovat procentuální pokles koncentrace markeru v porovnání s basální hodnotou. Současně lze posoudit, jakých hodnot dosáhla koncentrace marke-

ru vzhledem k normálnímu rozmezí hodnot markeru u žen před menopauzou. Pro některé typy léčby byla již určena nejmenší změna markeru, která je spojena s prokazatelnou změnou BMD po roce léčby. Rozlišovací hodnoty (odpovídající nejmenší významné

Graf 1

Pokles biochemického markeru osteoresorpce (C-terminální telopeptid kolagenu typu I v séru, S-CTX) po roce p.o. léčby alendronátem (10 mg/den) nebo risedronátem (5 mg/den) u žen s postmenopauzální osteoporózou. Svislá úsečka vyjadřuje průměr a rozmezí 1 SD. Šedá zóna vyjadřuje nejmenší významnou změnu markeru (LSC). Významným poklesem S-CTX odpovídalo na léčbu 92 % žen léčených alendronátem a 90 % žen léčených risedronátem. Obdobně významné zvýšení BMD bylo při DXA bederní páteře zjištěno u 56 % žen léčených alendronátem a u 52 % žen léčených risedronátem.



změně) lze určit s předem stanovenou specifitou nebo senzitivitou pro každý marker. O dobré odpovědi na léčbu estrogeny ve smyslu změny BMD vypovídá s 90% senzitivitou pokles U-NTX a U-CTX o 45 %, S-CTX o 35 %, U-DPD, S-OC a S-kostní ALP o 20 %. O dobré odpovědi na léčbu alendronátem vypovídá pokles U-NTX a U-CTX o 65 %, S-CTX o 55 %, U-DPD o 30 % a S-OC a S-kostní ALP o 40 % [72]. Zatím nejsou stanovena podobná kritéria u pacientů léčených raloxifenem ani risedronátem.

Interpretace změn markerů v praxi – kdy vyšetřit kostní markery

Cílem monitorování změn biochemických markerů není hodnocení stupně snížení rizika zlomeniny u dané pacientky během léčby, ale identifikace pacientek, které na léčbu neodpovídají předpokládaným způsobem. Nepřiměřeně malé snížení markeru upozorňuje, že pacientka lék neužívá předepsaným způsobem, že se efekt léku dostatečně neuplatňuje, nebo že původní diagnóza nebyla správná. V praxi však takovéto osamocené nesnížení markeru po několika měsících léčby není dostatečným důvodem k přerušení léčby. Za ekonomičtější proto považujeme měřit v rámci diferenciální diagnostiky marker u všech nemocných před zahájením léčby. Po 1 roce léčby (nebo později) posuzujeme marker jen u těch pacientek, jejichž BMD průkazně klesá. Pokud se marker u těchto žen po roce léčby prokazatelně upravil, považujeme za vhodné ověřit BMD, a pokračovat v léčbě do další kontroly. Pokud je výpověď obou vyšetření souhlasná, tedy pokud se po roce léčby BMD prokazatelně zhoršila a marker zůstává nezměněn, považujeme za vhodné zjistit důvody pro malý efekt léčby, přehodnotit indikaci léku, případně diagnózu.

Výjimkou z uvedených zkušeností je monitorování léčby kalcitoninem. Při této léčbě je totiž snížení markerů kostní remodelace (v průměru o 15–20 %) zhruba o polovinu menší, než je LSC měření markerů [73]. Z mechanismu účinku kalcitoninu však vyplývá, že na ověření účinnosti léku není třeba (na rozdíl od bisfosfonátů nebo raloxifenu) čekat měsíce nebo rok, ale že efekt na kost dané pacientky lze ověřit již za 90 minut po aplikaci léku opakovaným změřením sérové koncentrace markeru osteoresorpce. U kalcitoninu má takové ověřování význam, protože s pokračujícím trváním léčby přibývá nemocných, kteří na léčbu nereagují. Podle našich zkušeností je to po 3 letech až čtvrtina léčených žen [39]. Při jiných typech léčby jsou nereagujících pacientů jen procenta.

Otevřenou otázkou zůstává zavedení biochemických markerů do klinické praxe. Prozatím totiž žádný z výzkumně užívaných markerů není standardizován. Výsledky měření markerů v témže vzorku séra se v různých laboratořích velmi významně liší (až o 700 %) [74]. Pokud klinické pracoviště chce markerů užívat, musí místní laboratoř zvolený marker plně validovat a stanovit vlastní normální hodnoty [72]. Praktické využití markerů je také limitováno cenou vyšetření, která je u nás dvojnásobná proti DXA.

Závěrem lze uvést, že nástroje, které jsou v současné době dostupné pro monitorování léčby (BMD a biochemické markery), umožňují identifikovat ty pacientky, které z nějakého důvodu na léčbu přiměřeně neodpovídají (anebo ji vůbec neužívají). Klinikou výpověď těchto nástrojů je třeba hodnotit se znalostí nepřesností měření daného parametru na daném pracovišti. Změna měřeného parametru musí být větší, než nepřesnost měření (LSC). Během prvního roku účinné léčby lze pomocí DXA bederní páteře zjistit průkazné zvýšení BMD u poloviny pacientek léčených alendronátem nebo risedronátem, ale jen u čtvrtiny pacientek léčených raloxifenem. U zbytku léčených žen se BMD průkazně nemění, případně (jen u malého procenta pacientek) průkazně klesá. Současným hodnocením BMD a markeru osteoresorpce lze účinnost léčby posuzovat objektivněji, než pouze sledováním BMD. Vyšetření biochemických markerů však zatím není v klinické praxi zavedeno, protože není standardizováno a je nákladnější než DXA.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1747–54.
- Marčić M, Adachi JD, Sarkar S, et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002;162:1140–3.
- Polz HA, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999;9:461–8.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000;11:83–91.
- Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517–523.
- Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508–516.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524–528.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529–539.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–551.
- van Beek E, Pieterman E, Cohen L, et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;264:108–11.
- Reszka AA, Halasy Nagy JM, Masarachia PJ, et al. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999;274:34967–73.
- Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, et al. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys* 2000; 373:231–41.
- Benford HL, Frith JC, Auriola S, et al. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999;56: 131–40.
- Colucci S, Minielli V, Zamboni G, et al. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int* 1998;63:230–5.
- Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, et al. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001;28: 465–73.
- Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003;72:145–150.
- Eriksen EF, Melsen F, Sod E, et al. Effect of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31:620–625.
- Currey JD. Changes in the impact energy absorption of bone with age. *J Biomech* 1979;12:459–69.
- Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21:115–37.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000;27:687–94.
- Meunier PJ, Boivin G. Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone* 1997;21:373–7.
- Boivin G, Meunier PJ. Effects of bisphosphonates on matrix mineralization. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002;2:538–543.
- Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001;28:524–31.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996;348(9041):1535–41.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1437–43.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–82.
- Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3109–15.

28. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.
29. Khastgir G, Studd J, Holland N, et al. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:289–95.
30. Writing Group for the Women's Health Initiative I. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
31. Taranta A, Brama M, Teti A, et al. The selective estrogen receptor modulator raloxifene regulates osteoclast and osteoblast activity in vitro. *Bone* 2002;30:368–76.
32. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–17.
33. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOS study. *Osteoporos Int* 1998;8:4–12.
34. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125–34.
35. Silverman SL, Greenwald M, Klein RA, et al. Effect of bone density information on decisions about hormone replacement therapy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997;89:321–5.
36. Blake GM, Fogelman I. The role of bone density measurements in the evaluation of new treatments for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002;8:1885–1905.
37. Compston JE. Do we need to monitor anti-osteoporosis treatment anyway? *Calcif Tissue Int* 2003;72:328.
38. Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. *Fracture Intervention Trial Research Group. JAMA* 2000;283:1318–21.
39. Štěpán JJ, Zikan V. Calcitonin load test to assess the efficacy of salmon calcitonin. *Clin Chim Acta* 2003;v tisku.
40. Hochberg MC, Ross PD, Black D, et al. Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum* 1999;42:1246–54.
41. Courtney AC, Wachtel EF, Myers ER, et al. Effects of loading rate on strength of the proximal femur [published erratum appears in *Calcif Tissue Int* 1994 Nov;55:402]. *Calcif Tissue Int* 1994;55:53–8.
42. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989–95.
43. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27:585–90.
44. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organisation; 1994.
45. Kanis JA. Assessing the risk of vertebral osteoporosis. *Singapore Med J* 2002;43:100–5.
46. Miller PD, Zapalowski C, Kulak CA, et al. Bone densitometry: the best way to detect osteoporosis and to monitor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1867–71.
47. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288:1889–97.
48. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
49. Bonnick SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M, et al. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001;4:105–10.
50. Cummings SR, Parfitt AM. Bone density regression to the mean and the individual patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4001–2.
51. Haddaway MJ, Davie MW, McCall IW. Bone mineral density in healthy normal women and reproducibility of measurements in spine and hip using dual-energy X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1992;65(771):213–7.
52. Sievanen H, Koskue V, Rauhio A, et al. Peripheral quantitative computed tomography in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res* 1998;13:871–82.
53. Heilmann P, Wuster C, Prolingheuer C, et al. Measurement of forearm bone mineral density: comparison of precision of five different instruments. *Calcif Tissue Int* 1998;62:383–7.
54. Michaeli DA, Mirshahi A, Singer J, et al. A new x-ray based osteoporosis screening tool provides accurate and precise assessment of phalanx bone mineral content. *J Clin Densitom* 1999;2:23–30.
55. Sievanen H, Oja P, Vuori I. Precision of dual-energy x-ray absorptiometry in determining bone mineral density and content of various skeletal sites. *J Nucl Med* 1992;33:1137–42.
56. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 1997;12:1280–8.
57. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 1999;282:1344–52.
58. Boivin G, Chavassieux P, Meunier P. Histomorphometry of bone. Effects of different treatments on bone remodeling and mineralization. *Osteologicky Bull* 2002;7:5–9.
59. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29:185–91.
60. Weichetova M, Štěpán JJ, Michalska D, et al. COL1A1 polymorphism contributes to bone mineral density to assess prevalent wrist fractures. *Bone* 2000;26:287–90.
61. Garnero P, Cloos P, Sornay Rendu E, et al. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: The OFELY prospective study. *J Bone Miner Res* 2002;17:826–833.
62. Genant HK, Gordon C, Jiang Y, et al. Advanced imaging of the macrostructure and microstructure of bone. *Horm Res* 2000;54 (Suppl 1):24–30.
63. Majumdar S. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Top Magn Reson Imaging* 2002;13:323–34.
64. Faulkner KG, Cummings SR, Nevitt MC, et al. Hip axis length and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995;10:506–8.
65. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1526–36.
66. van den Bergh JP, van Lenthe GH, Hermus AR, et al. Speed of sound reflects Young's modulus as assessed by microstructural finite element analysis. *Bone* 2000;26:519–24.
67. Njeh CF, Hans D, Li J, et al. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int* 2000;11:1051–62.
68. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 6):55–65.
69. Eastell R, Garnero P, Vrijens B, et al. Influence of patient compliance with risedronate therapy on bone turnover marker and bone mineral density response: The IMPACT Study. *Calcif Tissue Int* 2003;72:408.
70. Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:922–30.
71. Hannon R, Blumsohn A, Naylor K, et al. Response of biochemical markers of bone turnover to hormone replacement therapy: impact of biological variability. *J Bone Miner Res* 1998;13:1124–33.
72. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000;11:612–17.
73. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267–76.
74. Seibel MJ, Lang M, Geilenkeuser WJ. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001;47:1443–50.

Monitorování účinků léčby estrogény a tibolonem

J. VOKROUHLICKÁ

3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Osteocentrum Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

SOUHRN

Vokrouhlická J.: **Monitorování účinků léčby estrogény a tibolonem**

Dlouhodobé užívání hormonální substituční léčby (hormone replacement therapy, HRT) prokazatelně vede ke snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin u postmenopauzálních žen. Léčba HRT upravuje kostní remodelaci do premenopauzálních hodnot a v závislosti na dávce navozuje postupné přibývání kostní hmoty. Za dobrou odpověď na HRT u jednotlivých pacientek lze považovat pokles telopeptidů v moči o více než 45 %, močového deoxyypyridinolinu o více než 20 %, C-telopeptidu v séru o více než 35 %, osteokalcinu a kostní ALP v séru o více než 20 % oproti vstupní hodnotě daného markeru. Tyto změny jsou s 90% senzitivitou spojeny s pozitivním efektem léčby na denzitu kostního minerálu (BMD). Při ověřování účinnosti léčby pomocí denzitometrie se vychází z nejmenší významné změny (least significant change, LSC) daného přístroje a operátora. Pokles BMD o hodnotu vyšší než LSC po roce léčby je důvodem pro posouzení příčin nepřiměřené odpovědi skeletu na léčbu.

Tibolon je jediným představitelem skupiny tzv. STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators), jeho účinek na skelet je estrogenní. Účinek tibolonu na kostní markery a BMD je srovnatelný s estrogény, tibolon však zatím nemá dokumentován účinek na prevenci zlomenin a dosud nebyla stanovena doporučení pro monitorování léčby tímto přípravkem.

Klíčová slova: hormonální substituční léčba – tibolon-monitorování účinků na skelet.

SUMMARY

Vokrouhlická J.: **Monitoring the skeletal effects of estrogens and tibolon**

Long-term use of hormone replacement therapy (HRT) is associated with a significant reduction of vertebral and non-vertebral fracture risk in postmenopausal women. HRT reduces bone turnover into premenopausal range and in a dose-response relationship gradually increases bone mass. For a 90% sensitivity to predict a positive bone mineral density (BMD) response cut-off values of bone markers, expressed as a percentage decrease from baseline, are: -45 % for urinary telopeptides, -35 % for serum CTX, -20 % for urinary deoxyypyridinoline, -20 % for serum osteocalcin or bone ALP. Taking into account the least significant change (LSC) of the DEXA machine and the operator only decrease of BMD larger than LSC after 1 year should lead to an reevaluation of an inadequate response of skeleton to the treatment.

Tibolone is the only representative of a separate class of compounds classified as STEARs (selective tissue estrogenic activity regulators). The action of tibolone on bone is clearly estrogen-like effect. Tibolone and estrogens have comparable effects on bone markers and BMD, however fracture data with tibolone are not yet available and there are currently no recommendations for monitoring the treatment with this compound.

Keywords: hormone replacement therapy – tibolone-monitoring of the skeletal effects.

Osteologický bulletin 2003;8(3):82–85

Adresa: MUDr. Jitka Vokrouhlická, Osteocentrum, 3. interní klinika VFN, U nemocnice 1, 128 00 Praha 2, tel.: 224 962 913, fax: 224 922 370, e-mail: vokrouhlicka@volny.cz

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

Estrogen – deficitní syndrom

Za posledních 100 let se prodloužila střední délka života ženy a s ní i období života s estrogenním deficitem, který představuje významný rizikový faktor pro kvalitu života. Důsledky poklesu cirkulujících estrogenů mohou být velmi rozsáhlé, od akutních vazomotorických projevů po obtíže chronické, mezi něž patří i postupné ubývání kostní hmoty.

Nedostatek estrogenů vede k vystupňování činnosti osteoklastů a tím stimulaci osteoresorpcce, která není kompenzována odpovídajícím zvýšením kostní novotvorby. Zvýšená osteoresorpcce je spojena s mírným zvýšením ionizovaného kalcia v séru a následným snížením sekrece parathormonu, což vede ke zvýšenému renálnímu vylučování vápníku, snížené tvorbě kalcitriolu a tudíž snížené střevní absorpci vápníku.

Asi u třetiny žen lze dostupnými vyšetřovacími metodami zaznamenat v souvislosti s náhlým deficitem estrogenů akcelerovaný úbytek kostní hmoty (vyšší než 3 % za rok), jemuž nelze zabránit podáváním samotného vápníku a vitamínu D [1]. Logickou metodou volby jak v prevenci, tak léčbě postmenopauzální osteoporózy je hormonální substituční léčba (hormone replacement therapy-HRT), a to buď estrogenem samotným u žen po hysterektomii nebo estrogenem v kombinaci s progestinem u žen se zachovanou dělohou.

ESTROGENY

Mechanismus účinku estrogenů na skelet

Estrogeny řadíme do skupiny tzv. antiresorpčních přípravků. Antiresorpční efekt estrogenů je zprostředkovan přes estrogenní receptory na osteoblastech, ve kterých stimuluje tvorbu faktorů, které neutralizují účinek cytokinů na osteoklasty a tím brání jejich aktivitě. Jedním z takových faktorů je osteoprotegerin. Koncentrace osteoprotegerinu je proto mírně vyšší v séru žen léčených estrogény než u žen bez HRT. Estrogeny rovněž potlačení apoptózy osteoblastů a osteocytů umožňují pozitivní vliv mechanické zátěže na skelet.

Estrogeny a kostní hmota

Při léčbě estrogény se nezvyšuje pouze obsah minerálu v kostech, ale jednoznačně přibývá kostní hmota. Bylo to prokázáno histomorfometrickým vyšetřením kostních biopsií, získaných u žen před zahájením HRT a po 6 letech léčby [2]. V této studii vedlo podávání estradiolu ve vyšších dávkách (75 mg estradiolu ve formě implantátu aplikovaného v šestiměsíčních intervalech) nejen ke zvýšení denzity kostního minerálu (bone mineral density, BMD) v bederní páteři a krčku femuru, ale ke statisticky významnému zvýšení objemu a tloušťky kostních trámčů.

Estrogeny a markery kostní remodelace

Nasazení estrogenů vede ke snížení markerů osteoresorpce, které lze prokázat již za 2 týdny po zahájení léčby, k dosažení plateau dochází během 3 až 6 měsíců. K následnému snížení markerů kostní novotvorby (v rámci tzv. coupling fenoménu) dochází pomaleji, s dosažením plateau během 6 až 12 měsíců [3].

Estrogeny upravují kostní remodelaci do rozmezí premenopauzálních hodnot. Při posuzování stupně změny markeru u jednotlivé pacientky je třeba vycházet z dokumentované nejmenší významné změny, která již byla pro estrogeny stanovena. Za dobrou odpověď na léčbu estrogeny lze považovat pokles telopeptidů v moči o více než 45 %, močového deoxypyridinolinu o více než 20 %, C-telopeptidů v séru o více než 35 %, osteokalcinu a kostní ALP v séru o více než 20 % oproti vstupní hodnotě daného markeru. Tyto změny jsou s 90% senzitivitou spojeny s pozitivním efektem léčby na BMD [4].

Estrogeny a denzita kostního minerálu

Léčba estrogeny vede ke zvyšování BMD ve všech měřených místech skeletu, a to jak u žen časně po menopauze, tak u starších žen. Tento efekt je nejvyšší v prvních 2 letech po zahájení léčby, což reflektuje iniciální nerovnováhu mezi potlačenou resorpcí a stále lehce vyšší kostní novotvorbou. Zvýšení BMD je významnější v oblasti páteře, tj. místě skeletu s převahou trámčité, tedy metabolicky aktivnější kosti. Jednou ze studií, potvrzujících tento efekt estrogenů na BMD, je studie PEPI, jejímž cílem bylo porovnat účinky 4 různých režimů HRT na BMD v páteři a proximálním femuru za 3 roky léčby [5]. Zatímco pacientky na placebo vykázaly průměrný úbytek kostní hmoty v bederní páteři 1,8 % a v proximálním femuru 1,7 %, u žen s aktivními terapeutickými režimy průměrné zvýšení na páteři kolísalo od 3,5 do 5 % a zvýšení v proximálním femuru činilo 1,7 %. Významnější změny BMD byly zaznamenány u starších žen, žen s nízkou počáteční BMD a u žen, které dříve neužívaly HRT. Studie PEPI také prokázala, že kombinovaná léčba estrogen-progestinem není lepší než samotný estrogen v udržování nebo zvyšování BMD.

Z metaanalýzy 57 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií vychází statisticky vysoce významný rozdíl ve změně BMD v bederní páteři, krčku femuru a v předloktí u žen na HRT oproti placebo po 2 letech léčby [6]. Do této metaanalýzy byly zahrnuty jak preventivní, tak léčebné studie, používající jak oponované tak neoponované estrogeny v perorální i transdermální aplikační formě. Účinek HRT přitom vykazuje jednoznačnou závislost na dávce, a to ve všech měřených místech skeletu po 2 letech léčby. Nízkou dávkou se rozumí ekvivalent 0,3 mg konjugovaných koňských estrogenů (CEE), vysokou dávkou pak ekvivalent 0,9 mg CEE.

Za nejnižší dávky estrogenů, které potlačují osteoresorpci ve stupni, který postačuje k udržení kostní hmoty, jsou považovány: 0,3 mg CEE, 1 mg mikronizovaného 17 β estradiolu a 25 μ g 17 β estradiolu v transdermálním systému [7,8,9]. Pozitivní účinek estrogenů na skelet je potencován současným podáváním kalcia a vitamínu D [10].

Přerušení léčby estrogeny vede ke zrychlení úbytku kostní hmoty [11] a po dalších pěti letech se účinek předchozí léčby na skelet stírá.

Estrogeny a ultrazvuk

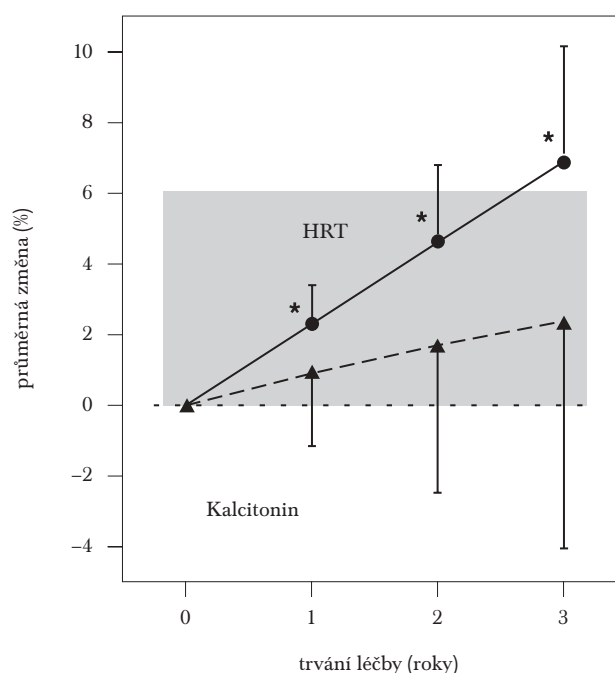
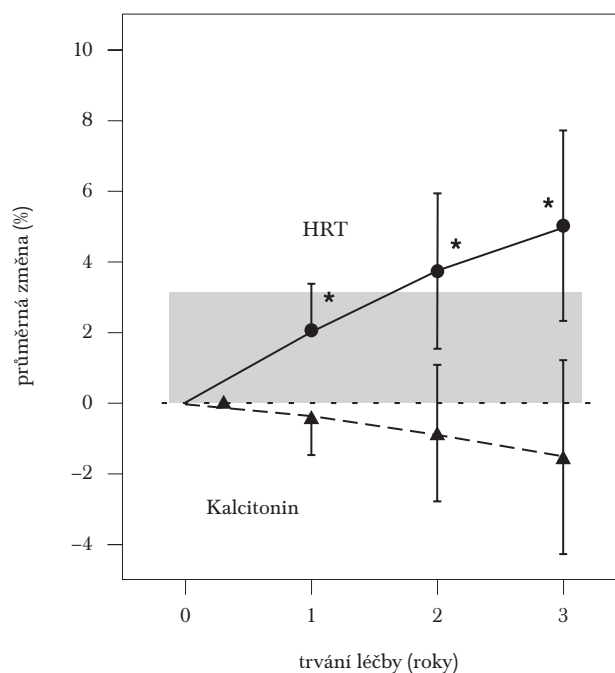
Při podávání estrogenů se zvýšila tuhost (stiffness) patní kosti v prvním roce o 2,3 %, v druhém roce o další 2 % [12]. Při reprodukovatelnosti kolem 4 % je však ultrazvukové vyšetření patní kosti průkazné v průměru až po 4,5 letech léčby. Za přesvědčivé lze však považovat zvýšení tuhosti patní kosti o 5,5 %, což bylo v této studii dosaženo po 2,5 letech užívání HRT. Přitom v bederní páteři byla pozorována změna BMD vyšší než nejmenší významná změna již za 1,5 roku (při reprodukovatelnosti měření bederní páteře celotělovým denzitometrem 1,1 %), (graf 1). Ultrazvuková

denzitometrie patní kosti přístrojem Achilles Plus je tedy pro časné monitorování účinnosti HRT nepoužitelná.

Estrogeny a riziko zlomenin

Dlouhodobé podávání HRT snižuje relativní riziko zlomenin obratlů i nevertebrálních zlomenin. Pokud je podávání HRT zahá-

Graf 1
Změny BMD bederní páteře a tuhosti patní kosti během 2,5letého podávání hormonální substituční léčby (HRT) a kalcitoninu. Změny jsou vyjádřeny v procentech hodnot před zahájením léčby ($x \pm s$). * : $p < 0,05$ v porovnání s hodnotami při léčbě kalcitoninem (t-test) [12]



jeno v prvních letech po menopauze, snižuje na polovinu riziko zlomenin distálního předloktí, které jsou pro tuto věkovou skupinu typické [13]. Díky předčasnému ukončení jedné větve studie WHI existuje jednoznačný důkaz snížení rizika zlomenin při dlouhodobém užívání HRT [14]. Studie WHI je první studií, která splnila kritérium prospektivního sledování náhodně vybraného a dostatečně velkého souboru žen po menopauze, a to ve věku, kdy jsou osteoporotické zlomeniny časté. Toto rameno WHI, do kterého bylo zařazeno 16 608 žen bez anamnézy hysterektomie v průměrném věku 63 let, bylo předčasně zastaveno po 5,2 roku po zhodnocení globálního indexu poukazujícího na převahu rizik nad prospěšností léčby. Ženy užívaly konjugované koňské estrogény v dávce 0,625 mg a medroxyprogesteronacetát v dávce 2,5 mg denně. Pětileté užívání této léčby vedlo k celkovému snížení rizika zlomenin o 24 %, snížení rizika zlomenin obratlů a proximálního femuru o 34 % a snížení rizika dalších osteoporotických zlomenin o 23 %. Tyto výsledky jsou o to cennější, že sledovaná populace žen nebyla vybrána na základě zvýšeného rizika zlomenin.

Vyšetření před nasazením a během podávání HRT

Zahájení HRT je podmíněno informovaným zájmem ženy o dlouhodobou léčbu a vyloučením kontraindikací na základě anamnézy, gynekologického, mamografického a interního vyšetření. Před nasazením HRT je vhodné osteodenzitometrické vyšetření bederní páteře metodou DXA, které jednak včas identifikuje ženy s osteopenií (které z HRT nejvíce profitují) a naopak ženy s nadměrně vysokou BMD, které mají celoživotní riziko osteoporózy nízké, ale mohou mít zvýšené riziko nádorového onemocnění prsu [15]. V rámci vstupního laboratorního vyšetření je postačující stanovit jeden ověřený marker kostní remodelace.

Mezi pravidelné kontroly bezpečnosti léčby patří gynekologické, mamografické a laboratorní vyšetření jedenkrát ročně.

Monitorování účinnosti HRT na skelet

Účinnost léčby je vždy třeba monitorovat v časových intervalech vycházejících z ověřeného údaje o přesnosti měření daným přístrojem.

Přestože HRT po celou dobu užívání účinně chrání skelet před úbytkem kostní hmoty, doporučuje se ověřit účinnost léčby pomocí osteodenzitometrie bederní páteře a proximálního femuru po roce léčby a dále v dvouletých intervalech. Změnu BMD je nutno posuzovat v rámci nejmenší významné změny (least significant change, LSC) daného přístroje a daného operátora. **Za prokázanou účinnost HRT lze považovat uchování nebo zvýšení BMD.**

Ověřený marker kostní remodelace postačuje vyšetřit pokud BMD během podávání HRT průkazně poklesla. **Za prokázanou účinnost HRT lze považovat pokles markeru kostní remodelace do oblasti premenopauzálních hodnot během prvního roku léčby. Nesplnění tohoto kritéria však není důvodem pro vysazení léčby,** protože u jednotlivých pacientů mají biochemické markery kostní remodelace omezenou výpovědní hodnotu.

Podle našich zkušeností teprve pokles BMD o hodnotu vyšší než LSC po roce léčby a současné přetrvávání zvýšených koncentrací kostních markerů je důvodem pro posouzení příčin nepřiměřené odpovědi skeletu na léčbu (popř. pro přehodnocení původní diagnózy nebo změnu léčby).

Ultrazvukovou denzitometrii nelze pro časné monitorování účinnosti léčby používat.

Estrogény a skelet: závěr

Estrogény patří do skupiny antiresorpčních léků s prokazatelně dokumentovanou účinností na snížení rizika vertebrálních i nevertebrálních zlomenin. Podávání estrogenů upravuje kostní remodelaci do průměrných premenopauzálních hodnot, navozuje postupné přibývání kostní hmoty ve všech oblastech skeletu, a to jak u žen v prvních letech po menopauze, tak u starších žen. Užívání

HRT v minulosti neposkytuje žádnou ochranu proti zlomeninám pro období po 80. roce věku.

Jednou z indikací HRT tedy zůstává prevence a léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen s nízkou kostní hmotou, a to po pečlivém zvážení přínosů a rizik této léčby.

Pro všeobecně známá rizika spojená s užíváním klasické HRT polovina žen ukončuje léčbu po 6–12 měsících a zhruba 80 % žen pak s užíváním HRT končí do 3 let. Jedním z nejčastějších důvodů odmítnutí nebo úplného přerušení léčby jsou obavy z nádorového onemocnění prsu. Takto krátkodobá léčba se v prevenci osteoporózy prakticky neuplatňuje.

TIBOLON

Charakteristika tibolonu a mechanismus účinku

Tibolon je mnoho let registrován v České republice k léčbě klimakterických obtíží a k prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen. Tibolon je prvním zástupcem nové skupiny látek s tkáňově selektivním účinkem, tzv. STEARs (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulators, selektivní regulační tkáňové estrogenní aktivity). Znamená to, že estrogeně působí na kostní tkáň, mozek a vaginální sliznici, naproti tomu ve tkáních, ve kterých je estrogenní efekt nežádoucí, jako estrogen nepůsobí (mléčná žláza, endometrium). Za tyto účinky jsou převážně zodpovědné tři hlavní metabolity tibolonu. Tibolon totiž je po perorálním požití velmi rychle konvertován na dva hydroxymetabolity, které se váží na estrogenní receptory a jsou zodpovědné za estrogenní účinky tibolonu, a na delta 4 izomer, který se preferenčně váže na gestagenní a androgenní receptory. Tkáňově specifické účinky pak lze vysvětlit interakcí několika mechanismů, které závisí na cílové tkáni:

- **Aktivace steroidních receptorů** (protektivní účinek tibolonu na kost je dán jeho estrogenním účinkem zprostředkovaným aktivací estrogenního receptoru na osteoblastech).
- **Enzymatická regulace** (v prsu tibolon a jeho metabolity snižují koncentraci biologicky aktivních estrogenních metabolitů převážně cestou inhibice aktivity sulfatasy).
- **Tkáňově specifický metabolismus tibolonu** (v endometriu dochází ke konverzi na delta 4 izomer s gestagenním účinkem).

Tibolon proto účinně léčí klimakterické obtíže [16], pozitivně ovlivňuje náladu a libido [17], vykazuje nízký výskyt napětí v prsech, nezvyšuje mammografickou denzitu [18], nepůsobuje proliferaci endometria [19] a jeho užívání je tedy spojeno s významně nižším výskytem vaginálního krvácení a špinění než konvenční kontinuální HRT, léčí vaginální atrofii [20]. Díky svému profilu je tibolon vhodný pro dlouhodobé užívání jako prevence osteoporózy.

Tibolon a markery kostní remodelace

Tibolon inhibuje kostní resorpci ve stejné míře jako estrogény. Ve dvouleté, randomizované studii, srovnávající účinnost tibolonu v dávce 2,5 mg a 1,25 mg s kombinací estradiolu v dávce 2 mg a norethisteronacetátu v dávce 1 mg byl zaznamenán obdobný pokles markerů osteoresorpce ve všech 3 skupinách, potvrzující estrogenní účinek tibolonu na kost [21]. Gallagher et al. sledoval v dvouleté, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii účinek 4 různých dávek tibolonu (0,3 mg, 0,625 mg, 1,25 mg, 2,5 mg) na prevenci úbytku kostní hmoty u 770 časné postmenopauzálních žen. U všech sledovaných markerů kostní remodelace došlo k dávkově závislému poklesu ve všech skupinách na aktivní léčbě, přičemž rozdíl oproti placebo začal dosahovat statistické významnosti již od dávky 0,625 mg [22]. Stupeň poklesu markerů kostní remodelace, průkazný při monitorování léčby, zatím nebyl stanoven.

Tibolon a denzita kostního minerálu

Tibolon jednoznačně zabraňuje úbytku kostní hmoty u žen v prvních letech po menopauze. V otevřené, nerandomizované, prospektivní studii, srovnávající účinek tibolonu s kontrolní skupinou neléčených žen byl po 10 letech léčby prokázán rozdíl BMD v páteři i proximálním femuru vyšší než 12 % [23]. Tibolon má rovněž pozitivní účinek na BMD i u starších žen, a to již v dávce 1,25 mg. V dvouleté, randomizované, placebem kontrolované studii u žen více než 10 let po menopauze došlo ke srovnatelnému zvýšení BMD v bederní páteři v dávce 1,25 mg i 2,5 mg tibolonu (o 5–6 %) a v distálním předloktí (o 2 %) [24].

Tibolon a skelet: závěr

Tibolon v dávkách 2,5 mg i 1,25 mg prokazatelně zabraňuje úbytku kostní hmoty u žen v časně i pozdní menopauze stejně účinně jako estrogeny. Na rozdíl od estrogenů však léčba tibolone vykazuje podstatně méně nežádoucích účinků. Antiresorpční efekt lze pozorovat již od dávky 0,625 mg. Doporučení pro monitorování léčby tibolone na skelet zatím nebyla publikována. Tibolon není registrován pro léčbu osteoporózy, protože zatím neproběhla žádná klinická studie dokumentující příznivé účinky v prevenci zlomenin u žen s osteoporózou.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Štěpán JJ, Pospíchal J, Presl J, et al. Prospective trial of ossein-hydroxyapatite compound (OHC) in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1989;10:179–85.
- Khastgir G, Studd J, Holland A et al. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study. *JCEM* 2001;86:289–95.
- Štěpán JJ, Pospíchal J, Schreiber V, et al. The application of plasma tartrate resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption to artificial menopause and its treatment with estrogen and norethisterone. *Calcif Tissue Int* 1989;46:273–80.
- Delmas PI, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;(Suppl6):2–17.
- PEPI (Writing Group for Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial). Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions [PEPI] trial. *J Am Med Assoc* 1996;276:1389–96.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002;23:529–39.
- Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Intern Med* 1999;130:897–904.
- Ettinger B, Genant HK, Steiger P, et al. Low-dose micronized 17-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Amer J Obstet Gynecol* 1992;166:479–88.
- Notelovitz M, Johnston M, Smith S, et al. Metabolic and hormonal effects of 25-mg and 50-mg 17 β -estradiol implants in surgically menopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:749–54.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18–24.
- Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001;12:385–90.
- Štěpán J, Formánková J, Mašatová, et al. Porovnání účinnosti léčby 17 β -estradiolem a kalcitoninem u žen s úbytkem kostní hmoty po menopauze. *Čas lék čes* 1997;136:242–8.
- Randell KM, Hokanen RJ, Kroger H, Saarikoski S. Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women? *J Bone Miner Res* 2002;17:528–33.
- WHI (Writing Group for Women's Health Initiative Investigators). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled study. *J Am Med Assoc* 2002;288:321–33.
- Caulley JA, Lucas FL, Kuller LH, et al. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women. *J Am Med Assoc* 1996;276:1404–8.
- Hammam M, Christau S, Nathorst-Böös, et al. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:904–911.
- Palacios S, Menendez C, Jurado R et al. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1996;23:55–62.
- Valdivia I, Ortega D. Mammographic density in postmenopausal women treated with tibolone, estradiol or conventional hormone replacement therapy. *Clin Drug Invest* 2000;20:101–7.
- Völker W, Coelingh Bennink HJT, Helmond FA. Effects of tibolone on the endometrium. *Climacteric* 2001;4:203–8.
- Morris EP, Chong H, Robinson J et al. Effects on the lower genital tract of tibolone use for 8 years in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;35(Suppl 1):50.
- Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, et al. Randomized, double-masked, 2-year comparison of tibolone with 17 β -estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int* 2002;13:241–8.
- Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, et al. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:471.
- Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002;5:309–26.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, et al. Tibolone: Prevention of postmenopausal bone loss in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2419–22.

Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem

D. MICHALSKÁ

Osteocentrum, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

SOUHRN

Michalská D.: **Monitorování kostních změn u žen léčených raloxifenem**

Raloxifen je představitelem II. generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). Snižuje riziko klinické zlomeniny obratle o 68 % už po 1 roce léčby, u pacientek v nejvyšším riziku bylo prokázáno snížení rizika i nonvertebrálních fraktur o 47 % po 36 měsících léčby raloxifenem. **U velké skupiny pacientů** procentuální změna BMD vysvětluje snížení rizika zlomeniny jen ze 4 % a riziko zlomeniny je nižší bez ohledu na procentuální změnu hodnoty BMD. Riziko zlomeniny po 6 měsících léčby je nejnižší ve skupině nemocných s nehlubšími poklesy markeru, po 12 měsících i střední pokles markeru indikuje snížení rizika zlomeniny. **U jednotlivých pacientů** se změna BMD musí posuzovat v rámci LSC (nejmenší významné změny) pro daný přístroj a daného operátora. Vyšetření markerů kostní remodelace potvrzuje, že pacient na danou léčbu reaguje očekávaným stupněm snížení osteoresorpce.

Závěr: Při monitorování léčby raloxifenem u jednotlivého pacienta uchování nebo zvýšení BMD dostatečně vypovídá o účinnosti léčby. Tuto výpověď lze potvrdit průkazem poklesu koncentrace markeru kostní osteoresorpce. Pokles BMD o hodnotu větší než LSC daného přístroje a současně přetrvávání zvýšených koncentrací markeru je důvodem pro posouzení příčin nepřiměřené odpovědi skeletu na léčbu, případně pro přehodnocení původní diagnózy, nebo změnu léčby.

Klíčová slova: raloxifen – riziko zlomenin – monitorování léčby.

SUMMARY

Michalská D.: **Monitoring of bone changes in women treated with raloxifene**

Raloxifene is a representative of II. generation of Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM). Raloxifene reduces the risk of clinical vertebral fractures by 68 % at 1 year and the risk of nonvertebral fractures by 47 % at 36 months in patients with high fracture risk. In a big group of patients the percentage changes in BMD accounted for about 4 % of the total vertebral fracture risk reduction and fracture risk decrease for any percentage changes in BMD. The fracture risk is lowest in the patients with the biggest decrease of bone marker at six months of raloxifene treatment, at twelve months of raloxifene treatment only moderate decrease of bone marker indicated reduction of fracture risk. In individual patient change in BMD has to take in account LSC (least significant change) for the machine and for the operator. Examination of bone markers confirms, that the patient responds to the treatment by expected degree of remodeling suppression.

Conclusion: In individual patient remaining or increasing BMD confirms the efficiency of the treatment by raloxifene. It is possible to confirm this response by decrease of bone resorption marker. Decrease in BMD bigger than LSC of the machine and simultaneous remaining of increasing value of bone marker indicate an inadequate response of skeleton to the treatment and should lead to an reevaluation of the original diagnosis or change of the treatment.

Keywords: raloxifene – fracture risk – monitoring of treatment.

Osteologický bulletin 2003;8(3):86–88

Adresa: MUDr. Dana Michalská, Osteocentrum, III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha, U nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

Raloxifen je představitelem II. generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM). SERM vykazují svůj účinek prostřednictvím vazby na estrogenový receptor, ale na rozdíl od přirozených či syntetických estrogenů (které mají účinek pouze agonistický ve všech tkáních, které exprimují estrogenové receptory) je jejich účinek tkáňově selektivní. Raloxifen působí jako agonista estradiolu v kostech a na koncentrace sérových lipidů, ale jako antagonist estradiolu v prsní žláze a v endometriu. V kostech je působení raloxifenu nejvýraznější v trámčité kosti s aktivní remodelací (inhibice tvorby cytokinů a stimulace tvorby faktorů inhibujících cytokiny v osteoblastech a zpomalení apoptózy osteoblastů a osteocytů, které jsou důležité v přenosu informací o mechanickém zatížení kosti) [1].

Raloxifen a snížení rizika zlomenin

Terapeutická studie osteoporózy, na jejímž základě byl raloxifen registrován pro léčbu osteoporózy, studie MORE, trvala celkem 4 roky a poskytla údaje o snížení rizika zlomenin u žen léčených raloxifenem a v menší míře i data ukazující, zda lze použít tzv. náhradní (surrogate) markery účinnosti léčby (denzitu kostního minerálu a markery kostní remodelace). Recentní práce [2] ukazuje,

že raloxifen u pacientek s osteoporózou po 36 měsících léčby snižuje riziko vzniku i klinicky relativně závažnějších, středních a těžkých zlomenin obratlů, u žen bez předchozí zlomeniny obratle o 61 % a u žen s prevalentní zlomeninou obratle o 37 %. Delmas et al. [3] prokázal, že u pacientek v nejvyšším riziku zlomenin se po 36 měsících léčby raloxifenem snižuje riziko nonvertebrálních fraktur o 47 % (skupina byla definována přítomností těžké zlomeniny obratle na počátku sledování – tj. SQ III-semikvantitativně hodnoceno).

Změna BMD jako nástroj monitorování účinnosti léčby raloxifenem

3letá preventivní studie s časně postmenopauzálními ženami [4] prokázala průměrné zvýšení kostní denzity v bederní páteři a v kyčli o 1 % v porovnání se skupinou pacientek na placebo. Ve studii MORE u pacientek s osteoporózou skeletu byl prokázán nárůst denzity kostního minerálu v bederní páteři průměrně o 2,7 % a v krčku femoru průměrně o 2,2 % za 36 měsíců léčby raloxifenem v porovnání s placebovou skupinou. Vzhledem k tomu, že u žen bez prevalentních zlomenin obratlů bylo po 3leté léčbě raloxifenem prokázáno snížení rizika nové zlomeniny obratle o 55 %,

je zřejmé, že změna BMD v bederní páteři není s to vysvětlit efekt na snížení rizika zlomenin [5]. Sarkar et al. [6] analyzovali vztah mezi změnou vstupní BMD a rizikem nové vertebrální zlomeniny ve studii MORE po 3 letech léčby raloxifenem. Pacientky léčené raloxifenem měly statisticky významně snížené riziko vertebrální zlomeniny oproti pacientkám na placebo bez ohledu na procentuální změnu naměřené hodnoty BMD bederní páteře a BMD krčku femoru. Změna BMD tedy rozhoduje o míře snížení rizika jen z velmi malé části (4 %).

Změna ultrazvukových parametrů patní kosti jako nástroj monitorování účinnosti léčby raloxifenem

Na souboru 100 postmenopauzálních žen s osteoporózou jsme vyšetřili Stiffness patní kosti ultrazvukovým přístrojem Achilles Plus před zahájením léčby raloxifenem a pak za 12 měsíců trvání léčby. Změna UZ Stiffness patní kosti (graf 1) byla u všech pacientek v rámci LSC (tj. nejmenší významné změny). UZ vyšetření patní kosti není tedy vhodné pro monitorování účinnosti léčby raloxifenem.

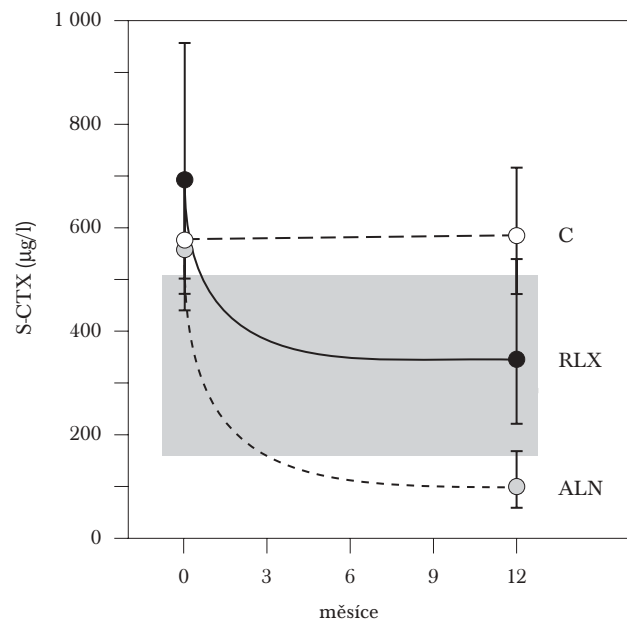
Změna markerů kostní remodelace jako nástroj monitorování účinnosti léčby raloxifenem

Během léčby raloxifenem dochází k poklesu markerů kostní remodelace zhruba o 30 % a to do pásma premenopauzálních hodnot (graf 2). Bjarnason et al. [7] studovali vztah mezi změnou kostní remodelace při užívání raloxifenu a rizikem zlomenin obratlů. Použili data z tříletého sledování v rámci studie MORE, přičemž k výpočtu rizika zlomeniny po 3 letech léčby byly použity markery kostní remodelace před zahájením studie a po 6 a 12 měsících léčby. Analýza incidence nových zlomenin obratlů podle tercilů změn sérového osteokalcinu prokázala, že změna tohoto markeru kostní remodelace je spojena s budoucím rizikem nové zlomeniny obratle. Po 6 měsících ženy s nejhlubším poklesem sérového osteokalcinu měly riziko zlomeniny redukováno na 1/3, zatímco ženy se střední redukcí osteokalcinu, či ty, u nichž nedošlo ke změně, neměly riziko zlomeniny významně odlišné od pacientek na placebo. Po 12 měsících (graf 3), kdy odpověď kostní novotvorby na antiresorpční léčbu byla plně vyjádřena, ženy s nejhlubším poklesem měly setrvale nízké riziko zlomeniny jako po 6 měsících. Ženy se středním poklesem osteokalcinu měly riziko zlomeniny hraničně

významně sníženo a ženy s nejmenším poklesem sérového osteokalcinu neměly riziko zlomeniny významně odlišné od žen na placebo. Obdobný obraz poskytla analýza jiného markeru kostní novotvorby, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy. Klinická zkušenost s markerem degradace kolagenu typu I při monitorování léčby postmenopauzální osteoporózy raloxifenem [8] (graf 4). Z grafu vyplývá, že u 80 % pacientů je pokles markeru větší než LSC. V porovnání s tím, pokud hodnotíme změnu BMD, jen u 26 % pacientů je změna větší než LSC.

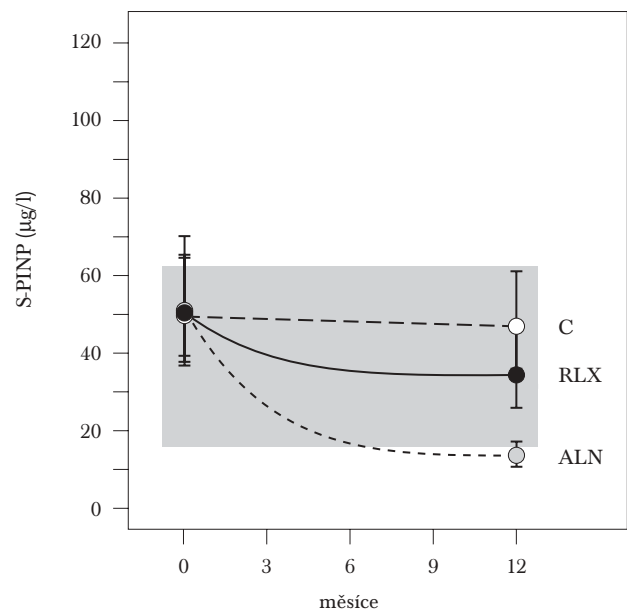
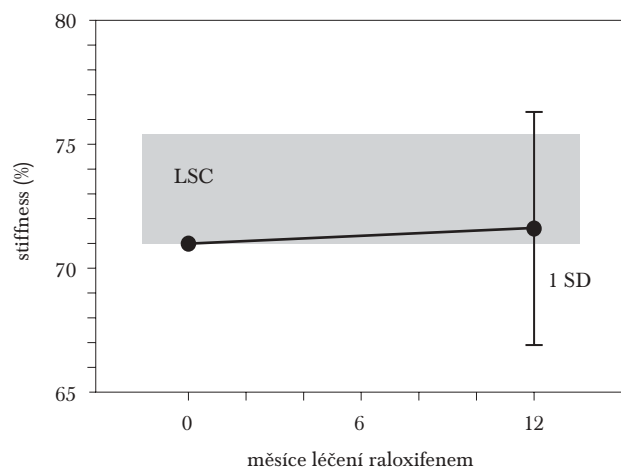
Graf 2

Změna markerů kostní remodelace po roce léčby raloxifenem. Průměrná hodnota S-CT x 345 ± 124 µg/l, průměrná hodnota S-PINP 34 ± 8 µg/l byly v pásmu premenopauzálních hodnot [podle 8]



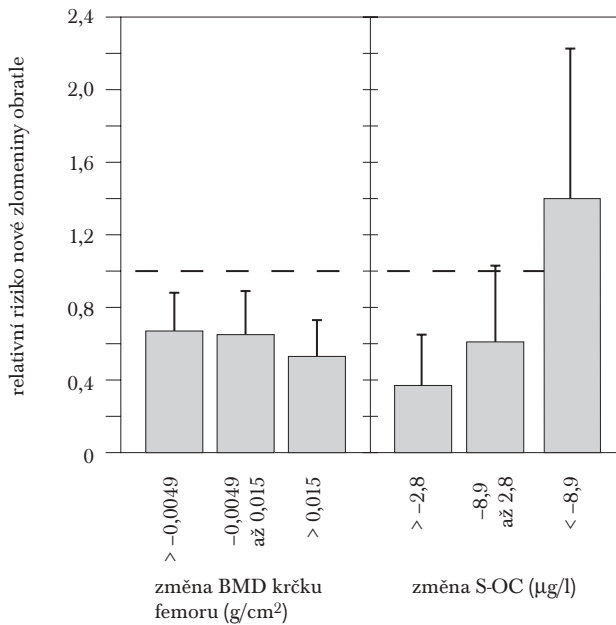
Graf 1

Změna ultrazvukové Stiffness patní kosti (Achilles plus) po roce léčby raloxifenem



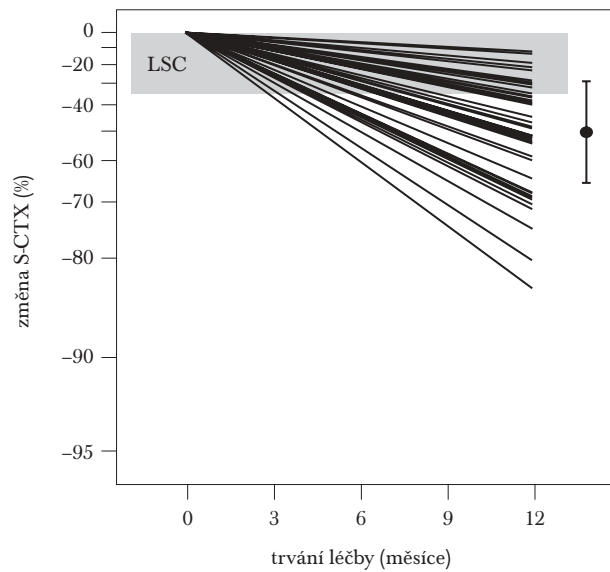
Graf 3

Relativní riziko nové zlomeniny obratle v závislosti na změně hodnoty sérového osteokalcinu a v závislosti na změně hodnoty BMD krčku femoru po 12 měsících léčby raloxifenem u postmenopauzálních žen ve studii MORE [podle 7]



Graf 4

Klinická výpověď markeru degradace kolagenu typu I při monitorování léčby postmenopauzální osteoporózy raloxifenem [podle 8]



Závěr

U velké skupiny pacientů procentuální změna BMD vysvětluje jen 4 % variability snížení rizika zlomeniny. Riziko zlomeniny je nižší bez ohledu na procentuální změnu hodnoty BMD. **U jednotlivých pacientů** se změna BMD musí posuzovat v rámci LSC (nejmenší významné změny) pro daný přístroj a daného operátora a pokud BMD nepoklesne o více než LSC, není důvod léčbu měnit. **U velké skupiny pacientů** je riziko zlomeniny nejnižší ve skupině nemocných s nehlubšími poklesy markeru po 6 měsících léčby, po 12 měsících i střední pokles markeru indikuje snížení rizika zlomeniny. **U jednotlivého pacienta** vyšetření markerů kostní remodelace (větší než LSC) potvrzuje, že pacient na danou léčbu reaguje očekávaným stupněm snížení osteoresorpce.

Sledování účinnosti léčby raloxifenem na skelet na individuální úrovni

Před zahájením léčby je vždy třeba provést vstupní vyšetření BMD a markerů kostní remodelace. Na našem pracovišti provádíme za 12 měsíců od zahájení léčby kontrolní denzitometrii skeletu a pokud se BMD průkazně sníží, kontrolujeme marker kostní resorpce, abychom ověřili výpověď poklesu BMD. Pokud výpověď obou měření (BMD a resorpce) svědčí o nepřiměřeně malé odpovědi skeletu na léčbu, přehodnocujeme základní diagnózu a event. zvažujeme jiná léčebná opatření.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Štěpán J, Broulík P, Vokrouhlická J, Michalská D. Uplatnění raloxifenu v prevenci a léčbě osteoporózy: účinnost a dlouhodobá compliance. JAMA-CS 2000;8: 67–68.
- Siris E, Adachi JD, Lu I, Fuerst T, et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the MORE study. Osteoporosis Int 2002; Abstract Volume 13, Issue 11:907–913.
- Delmas P, Genant H, Crans G, et al. Prevalent vertebral fracture severity predicts subsequent vertebral and nonvertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiples Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) trial. Osteoporosis Int 2002;13(Suppl 1). Program and abstracts of the IOF World Congress on Osteoporosis; May 10–14, 2002; Lisbon, Portugal. Abstract 043.
- Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen F, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women. Three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2000;160:3444–3450.
- Ettinger B, Black D, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999; 282:637–645.
- Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. J Bone Miner Res 2002;17:1–10.
- Bjarnason NH, Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis International 2001; 12:922–930.
- Stepan J, Michalská D, Zikán V, Vokrouhlická J. Biochemical Markers of Type I Collagen Synthesis and Degradation in Monitoring Osteoporosis Treatment with Raloxifene and Alendronate. J Bone Miner Res 2002;17 (Suppl.1):Program and Abstracts of 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, San Antonio, Texas, September 20–24, 2002, Abstract 105.

Monitorování léčby lososím kalcitoninem

V. ZIKÁN

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

SOUHRN

Zikán V.: **Monitorování léčby lososím kalcitoninem**

Léčba lososím kalcitoninem (sCT) snižuje riziko zlomenin obratlů, ale účinnost sCT ve formě nosního spreje je limitována jednak jeho biologickou dostupností, jednak ztrátou odpovědi osteoklastů na sCT (tzv. fenomén úniku) při dlouhodobé léčbě. Opakované měření BMD nebo markerů kostní remodelace u jednotlivého pacienta nevytvrdí průkazně o změnách kostního metabolismu při dlouhodobé léčbě sCT. Význam monitorování BMD spočívá v identifikaci pacientů, u kterých i přes zavedenou terapii průkazně klesá BMD. Kalcitoninový zátěžový test umožňuje hodnotit stupeň odpovědi skeletu daného pacienta na užitou dávku a způsob aplikace sCT a identifikovat pacienty, kteří profitují z dlouhodobého podávání sCT.

Klíčová slova: kalcitonin – kalcitoninový zátěžový test – kostní markery – denzita kostního minerálu – monitorování.

SUMMARY

Zikán V.: **Monitoring of salmon calcitonin treatment**

A treatment with salmon calcitonin (sCT) reduces the risk of vertebral compression fractures. However, the efficacy of nasal sCT as an antiresorptive drug in reducing fracture risk is limited by its bioavailability and by the development of resistance to sCT treatment with continued use (escape phenomenon). When monitoring the individual patients, the changes in BMD or biochemical markers of bone remodeling in response to sCT therapy are only modest and similar in magnitude to the measurement precision error. The main objective of serial BMD measurements is to identify patients with significant loss of BMD despite the treatment. The calcitonin load test (CLT) enables to assess the response of bone to the given dose and the application form of sCT and can be used as a tool to identify patients that will profit from a continued treatment with sCT.

Keywords: calcitonin – calcitonin load test – bone markers – bone mineral density – monitoring.

Osteologický bulletin 2003;8(3):89–91

Adresa: MUDr. Vít Zikán, 3. interní klinika 1. LF UK, U nemocnice 1, 128 00, Praha 2, tel.: 224 962 913, fax: 224 922 370, e-mail: vitzikan@hotmail.com

Došlo do redakce: 24. 7. 2003

Primárním cílem léčby osteoporózy je snížení rizika zlomeniny. Mechanická odolnost kosti závisí na množství a kvalitě kostního minerálu a organické kostní hmoty, na rychlosti úbytku kostní hmoty, na mikroarchitektuře kosti a přítomnosti mikrofraktur a na dalších faktorech [1]. Riziko zlomeniny je dále ovlivněno např. rizikem pádů (kumulativní riziko zlomeniny). Komplexní hodnocení těchto faktorů má význam při rozhodování o způsobu léčby osteoporózy. V současné době diagnostika i monitorování léčby osteoporózy vycházejí z hodnocení denzity kostního minerálu (BMD) dvouenergií rentgenovou absorpciometrií (DXA). K odhadu rizika zlomeniny a monitorování léčby se dále využívají specifické markery kostní remodelace a v hodnocení rizika zlomeniny může mít význam též kvantitativní ultrasonometrie (QUS). Změny BMD nebo kostních markerů při léčbě osteoporózy v klinických studiích vysvětlují snížení rizika zlomeniny jen z velmi malé části [2,3]. Monitorování léčby u jednotlivých pacientů však může být v praxi užitečné k ověření předpokládaného účinku léku na kost a zejména v identifikaci pacientů, kteří i přes zavedenou léčbu prokazatelně ztrácejí kostní hmotu (BMD). Incidence zlomenin proximálního femuru se v České republice za posledních 10 let zdvojnásobila. Náklady na léčbu zlomenin i na medikamentózní léčbu osteoporózy se stále zvyšují [4]. Ověření účinků antiosteoporotických léků na kost během léčby jednotlivých pacientů má proto význam při volbě a vedení účinné terapie osteoporózy.

Mechanismus účinku kalcitoninu na kost

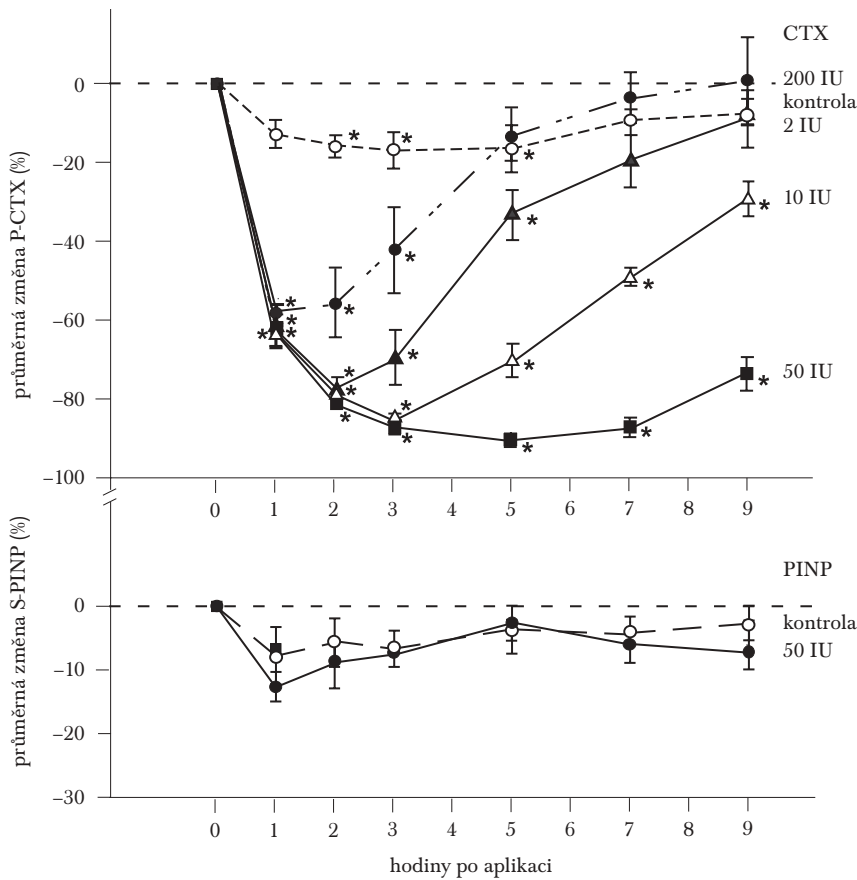
Kalcitonin (CT) je endogenní peptidový hormon, který je již řadu let užíván pro léčbu osteoporózy, Pagetovy kostní choroby a hyperkalcemického syndromu. Terapeuticky nejužívanější je lososí CT, který je přibližně 40–50x účinnější než lidský CT, zejména

pro stabilitu molekuly lososího hormonu v oběhu. Kalcitonin působí přímo na specifické receptory na osteoklastech a již velmi nízké koncentrace peptidu vedou ke změnám v morfologii a aktivitě osteoklastů [5,6]. U lidí lze dokumentovat antiresorpční účinek hormonu již po subkutánním podání 1–2 IU lososího CT (*graf 1*) [7,8]. Stupeň snížení osteoresorpce, indikované změnou koncentrace C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I (βCTX) v séru, krátkodobě dosahuje stupně útlumu osteoresorpce u žen dlouhodobě léčených alendronátem, a to i po aplikaci uvedené nízké dávky hormonu [9]. Podáním vyšší dávky lososího CT se prodlužuje trvání účinku peptidu na kostní resorpci. Po subkutánní aplikaci 50 IU lososího CT bylo možné maximální účinek prokazovat ještě po 9 hodinách (*graf 1*). Tento pokles kostní resorpce není doprovázen potlačením syntézy kolagenu (marker PINP) (*graf 1*). I když sprášení mezi kostní resorpcí a kostní novotvorbou má za následek ustanovení nové rovnováhy kostní remodelace (během 8 týdnů po podávání 100 IU lososího CT nosním sprejem) [10], denní pozitivní bilance může být vysvětlením příznivého účinku lososího CT na kostní hmotu a snížení rizika vertebrálních zlomenin v klinických studiích [11].

Dlouhodobá léčba lososím CT (200 IU/denně ve formě nosního spreje) podle výsledků studie PROOF snižuje riziko nové zlomeniny obratlů u žen s postmenopauzální osteoporózou (RR = 0,67, 95 % CI: 0,47–0,97, P = 0,03) [11]. Při užívání jiné dávky lososího CT (100 a nebo 400 IU, nosní sprej) však nebylo snížení rizika zlomeniny ve srovnání s kontrolní skupinou užívající placebo statisticky průkazné. Proto při hodnocení rizika zlomenin obratlů u všech žen ve studii PROOF byla statistická významnost hraniční (RR = 0,79, 95 % CI: 0,62–1,00, N = 1108, P = 0,05) [12]. Nedávno publikovaná metaanalýza s výhradami potvrdila snížení rizika vertebrální zlomeniny u žen léčených lososím CT (RR = 0,46,

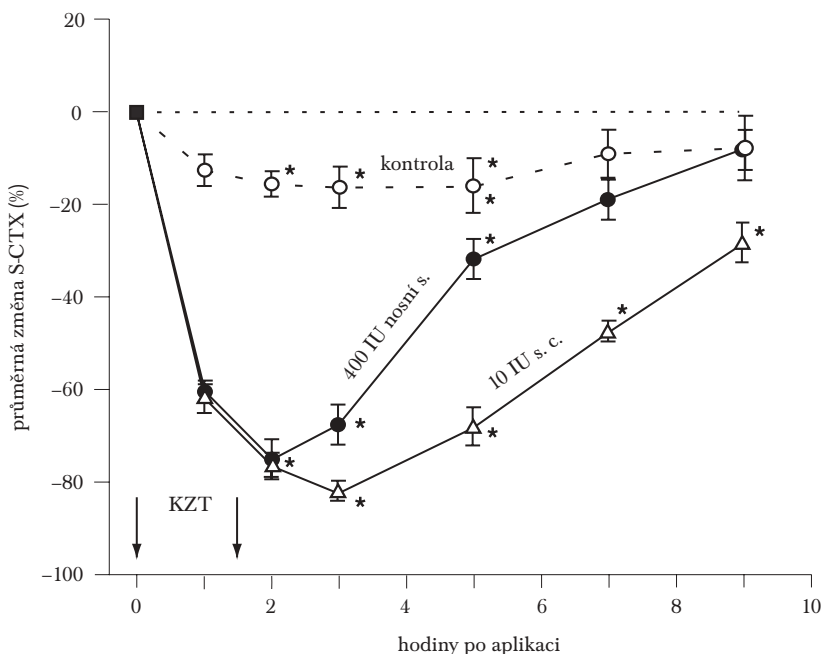
Graf 1

Průměrné změny koncentrací C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v plazmě (P-CTX) u zdravých žen (nalačno) po aplikaci 200 IU lososího CT na nosní sliznici a s. c. aplikaci (2,10 a 50 IU) a průměrné změny N-terminálního propeptidu prokolagenu typu I v séru (S-PINP) po s. c. aplikaci 50 IU lososího CT [7]



Graf 2

Průměrné změny koncentrací C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v séru (S-CTX) u zdravých žen (nalačno) po aplikaci 400 IU lososího CT nosním sprejem a 10 IU lososího CT s. c. během kalcitoninového zátěžového testu [16]



95 %CI: 0,25–0,87, N = 1404, P = 0,02) [12]. Nejednoznačnost výsledků lze částečně vysvětlit individuálně rozdílnou biologickou dostupností lososího CT při aplikaci na nosní sliznici (graf 3). Dále nelze opomenout, že dlouhodobější podávání lososího CT může navodit též ztrátu odpovědi osteoklastů na hormon, tzv. úníkový fenomén [13–15].

Monitorování léčby CT

Cílem monitorování léčby osteoporózy je především identifikovat ty pacienty, kteří neodpovídají na léčbu, případně ověřit, že lék u daného pacienta skutečně působí na kost. V klinické praxi patří mezi dostupné nástroje monitorování účinku antiosteoporotických léků na kost DXA a biochemické markery kostní remodelace. Tyto nástroje, jak vyplývá z následujícího textu, nemají při monitorování léčby kalcitoninem dostatečnou výpovědní hodnotu.

Změny BMD a markerů kostní remodelace při dlouhodobé léčbě lososím CT

Ačkoli i malé změny BMD jsou při léčbě ve velké skupině pacientů v klinických studiích statisticky významné, změny BMD u jednotlivých pacientů nemusí být signifikantní a mohou se pohybovat v rámci chyby měření přístroje. I přes nízký variační koeficient vyšetření DXA v bederní páteři kolem 1–1,5 %, je minimální hodnotitelná změna (nejmenší významná změna, LSC) u jednotlivého pacienta 3–5 %. Během léčby lososím CT se kostní denzita v bederní páteři zvyšuje pouze mírně (ve studii PROOF o 1–1,5 %) [11]. DXA tedy nemůže být užita pro ověření účinků CT kost. Opakované měření BMD však může mít význam v identifikaci pacientů, kteří i přes zavedenou léčbu ztrácejí větší množství BMD. Za významný pokles BMD lze přitom považovat pokles větší než LSC pro dané místo skeletu. Teprve tato změna BMD může být důvodem pro změnu terapie a nebo přehodnocení diagnózy.

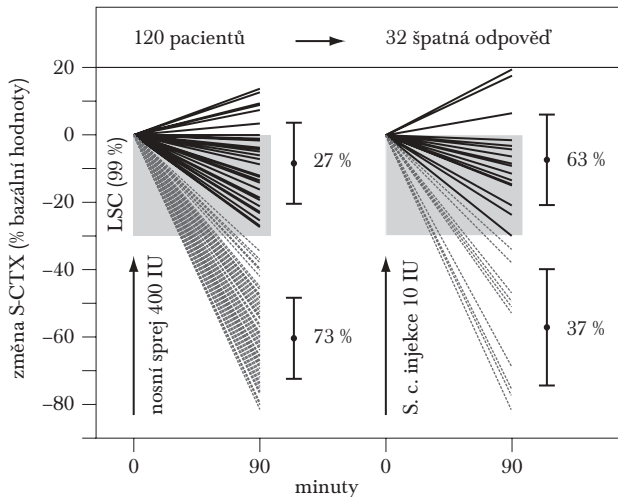
Markery kostní remodelace se při léčbě CT snižují v průměru o 10–20 %. C-terminální telopeptid kolagenu typu I, β CTX v séru (citlivý marker kostní resorpce) se ve studii PROOF snížil o 12–14 % proti placebové skupině [11]. Ačkoli tyto změny jsou signifikantní ve velké skupině pacientů, při posuzování u jednotlivého pacienta jsou tyto změny v pásmu chyby měření metody a nepřesahují LSC. Pro monitorování účinnosti léčby CT na kost proto dlouhodobé změny markerů remodelace nelze použít.

Kalcitoninový zátěžový test

Potřeba citlivého biologického testu, který by identifikoval pacienty, kteří na léčbu špatně odpovídají, je zřejmá zejména u léků, které mají minimální účinek na BMD a dlouhodobě pouze mírně snižují markery

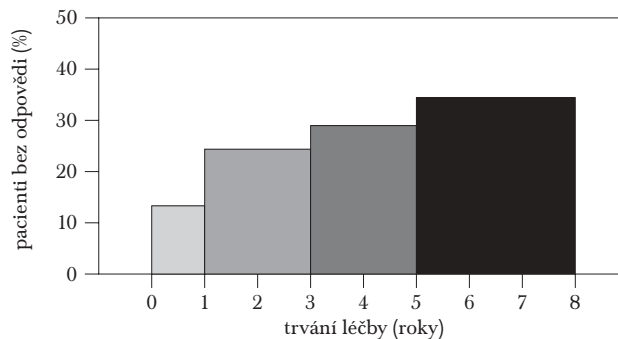
Graf 3

Změny C-terminálního telopeptidu kolagenu typu I v séru (S-CTX) u 120 žen s postmenopauzální osteoporózou po aplikaci 400 IU lososího CT nosním sprejem (vlevo) a u 32 žen (se špatnou odpovědí na nosní aplikaci) po s.c. aplikaci 10 IU lososího CT (vpravo). Šedě vyznačená plocha označuje nejmenší významnou změnu kalcitoninového zátěžového testu [16]



Graf 4

Počet pacientů (v %) se špatnou odpovědí na kalcitoninový zátěžový test během trvání léčby lososím CT ve formě nosního spreje (2/15, 11/45, 8/28, a 11/32 pacientů bylo léčeno 1, 2 a 3, 4 a 5, a více než 5 let) [16]



kostní remodelace. Stupeň změny koncentrace markeru kostní resorpce β CTX v séru po podání lososího CT [7] umožnil navržení klinicky použitelného kalcitoninového zátěžového testu (KZT) [16] (graf 2). Výpovědní hodnota testu byla ověřena vyšetřením 120 žen s postmenopauzální osteoporózou, dlouhodobě léčených lososím CT (200 IU/denně ve formě nosního spreje). V 90 minutě po aplikaci 400 IU lososího CT na nosní sliznici průkazně poklesla koncentrace β CTX v séru u 73 % vyšetřených žen, zatímco u zbývajících 32 žen pokles markeru β CTX nepřesáhl nejmenší významnou změnu testu (LSC) (graf 3). Z pacientek, u kterých byla špatná odpověď po aplikaci lososího CT na nosní sliznici, 63 % neodpovědělo ani na s.c. podání 10 IU lososího CT (graf 3). Rezistence na subkutánní podání lososího CT pozorovaná u pacientů dlouhodobě léčených lososím CT může být způsobena snížením

expresu genu pro kalcitoninový receptor [13–15]. V literatuře jsou dále popsány protilátky proti CT [17, 18], i když jejich význam ve snížení účinnosti CT je nejasný. U žen s dobrou odpovědí na subkutánní KZT je porušena absorpce lososího CT nosní sliznicí. Špatná absorpce CT může být způsobena rinitidou nebo atrofickými změnami nosní sliznice. Počet pacientek, které neodpověděly přiměřeným poklesem β CTX při KZT narůstal s délkou léčby (graf 4). Tato rezistence byla evidentní u 1/3 pacientek, které se léčily lososím CT déle než 4 roky.

Závěr

DXA ani dlouhodobé změny markerů kostní remodelace nevytvářejí o účincích lososího CT na kost na individuální úrovni. Opakované měření BMD však může mít význam v identifikaci pacientů, kteří i přes zavedenou léčbu prokazatelně ztrácejí BMD. Za významný pokles BMD lze přitom považovat pokles větší než LSC pro dané místo skeletu. Teprve tato změna BMD může být důvodem pro změnu terapie a nebo přehodnocení diagnózy. Pro ověření antiresorpčního účinku lososího CT na kost je v praxi vhodný kalcitoninový zátěžový test, který umožňuje identifikovat pacienty, kteří profitují z dlouhodobé léčby lososím CT.

Předneseno na Pracovním dnu SMOS, Praha 15. 5. 2003.

Literatura

- Amann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14 (Suppl. 3):13–18.
- Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, et al. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1–10.
- Cummings SR, Black D, Barrett-Connor E, et al. Alendronate and fracture prevention. *JAMA* 1999;282:324–325.
- Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M, et al. Ekonomické aspekty osteoporózy. *Čas Lék Čes* 1998;137:707–715.
- Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:819–824.
- Yumita S, Nicholson GC, Rowe DJ, et al. Biphasic effect of calcitonin on tartrate-resistant acid phosphatase activity in isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991;6:91–97.
- Zikán V, Štěpán JJ. Plasma type 1 collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316:63–69.
- O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, et al. A comparison of the acute effects of subcutaneous and intranasal calcitonin. *Clin Sci Colch* 1990;78: 215–219.
- Štěpán JJ, Vokrouhlická J. Comparison of biochemical markers of bone remodeling in the assessment of the effects of alendronate on bone in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta* 1999;288:121–135.
- Kraenzlin ME, Seibel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;58:216–220.
- Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267–276.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–551.
- Inoue D, Shih C, Galson DL, et al. Calcitonin-dependent down-regulation of the mouse C1a calcitonin receptor in cells of the osteoclast lineage involves a transcriptional mechanism. *Endocrinology* 1999;140:1060–1068.
- Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG. Escape from inhibition or resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1972;90:752–759.
- Wada S, Martin TJ, Findlay DM. Homologous regulation of the calcitonin receptor in mouse osteoclast-like cells and human breast cancer T47D cells. *Endocrinology* 1995;136:2611–2621.
- Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin loading test to assess the sustained efficacy of salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 2002;13 (Suppl.1):54.
- Grauer A, Reinell HH, Ziegler R, et al. Neutralizing antibodies against calcitonin. *Horm Metab Res* 1993;25:486–488.
- Singer FR, Aldred JP, Neer RM, et al. An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin. *J Clin Invest* 1972;51:2331–2338.

6. Kongres českých a slovenských osteologů České Budějovice, 19.–21. 10. 2003

Redakce Osteologického bulletinu přináší souhrny prací připravených pro 6. Kongres českých a slovenských osteologů, které došly do redakce do 15. 9. 2003. Souhrny jsou řazeny abecedně podle jmen příspěvateľů.

POSTAVENÍ LEPTINU V METABOLIZMU KOSTNÍ TKÁNĚ – CO VLASTNĚ VÍME?

M. Bayer, Š. Kutlėk

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha

Leptin je polypeptid o molekulové hmotnosti 14kDa, secernovaný tukovými buňkami. Jeho tvorba je řízena „ob“ genem. Uplatňuje se v signalizaci pocitu sytosti a negativní zpětnou vazbou tlumí adipogenezu. V poslední době je často diskutována možná role leptinu v metabolismu skeletu. Angiogenním a osteogenním účinkem na prekuzory kostních buněk leptin stimuluje nárůst kostní hmoty ve fetálním období. Ve zralé kostní tkáni snižuje úroveň kostního obratu podporou exprese osteoprotegerinu buňkami stromatu a mononukleáry, u nichž indukuje i tvorbu antagonistů receptoru pro interleukin 1. Periferní aplikace leptinu pokusným zvířatům zvyšuje formaci kortikální kosti. Kromě přímého pozitivního vlivu na proliferaci chondrocytů a osteoblastů v periférii byl též prokázán nepřímý centrální účinek leptinu na receptory v hypothalamu, jejichž aktivace naopak vede k poklesu formace kostní hmoty. Výsledný efekt pak závisí na řadě faktorů, včetně aktuálního stavu hematoencefalické bariéry. Měřené koncentrace leptinu v krvi u lidí se liší podle pohlaví, a to bez ohledu na množství tukové tkáně. Studie s takřka šesti tisíci sledovanými jedinci neprokázala přímý vztah koncentrace leptinu v séru a denzity kostního minerálu, leptinemie spíše koreluje s obsahem kostního minerálu v jednotce objemu kostní hmoty a „body mass“ indexem. Změny koncentrace leptinu mohou přispět k objasnění mechanismu ztráty kostní hmoty u hypothalamické amenorrhoe, například při mentální anorexii, kde k hormonální dysbalanci dochází sekundárně a situace je patofyziologicky odlišná od postmenopauzálního období.

EPIDEMIOLOGICKÝ PŘESKUM RIZIKA ZLOMENINY PRI OSTEOPORÓZE V ZÁVODOCH, V ZDRAVOTNÍCKÝCH ZARIADENIACH A U ŽIEN MESTSKEJ POPULÁCIE

K. Bitter, O. Lukáčová, D. Magula, Š. Petříček, E. Ruttkayová

Osteocentrum, VOÚ TaRCH Nitra – Zobor, NÚRCH Piešťany, SR

Ako prvotné screeningové vyšetrenie pomocou ultrazvukovej osteodenzitometrie v oblasti päty (prístroj HOLOGIC – SAHARA) bola vykonaná v potravinárskom závode, chemickom závode a v zdravotníckych zariadeniach.

V jednom zdravotníckom zariadení bolo vyšetrených 200 zamestnancov, z toho 186 žien, 14 mužov, veková hranica 22–60 rokov. Normálne hodnoty malo 135 vyšetrených, a nižšie hodnoty 65. Z toho vyššie riziko zlomeniny odpovedajúce osteopénii malo 57 (28,5 %) pracovníkov. U 8 vyšetrených (0,4 %) bolo diagnostikované vysoké riziko zlomeniny odpovedajúce osteoporóze a zahájaná liečba.

V druhom zdravotníckom zariadení bolo vyšetrených 331 zamestnaných zdravých žien, vo veku 20–60 rokov. Z toho 74 malo patologické hodnoty a u 59 (17,6 %) bolo diagnostikované vyššie riziko zlomeniny odpovedajúce osteopénii a u 15 (0,45 %) žien bola diagnostikovaná vysoké riziko zlomeniny odpovedajúce osteoporóze. Hore uvedené výsledky svedčia o tom, že výskyt osteopénie a osteoporózy neobchádza ani zdravotníckych pracovníkov

a treba myslieť na ňu aj u „zdravej“ populácie.

V súbore 308 žien vyšetrených v potravinárskom priemysle vo veku 40–60 rokov bol výskyt vysokého rizika zlomeniny 1 %, zvýšeného rizika zlomeniny 44 % a primerané riziko u 55 % žien.

V chemickom priemysle boli vyšetrení pracovníci vo veku 40–60 rokov a celkovo bolo vyšetrených 710 mužov. (Vysoké riziko zlomeniny 2 %, vyššie riziko zlomeniny 35 % a primerané 63 %) a u 459 žien (vysoké riziko zlomeniny 1 %, vyššie riziko zlomeniny 37 %, primerané riziko zlomeniny bolo u 62 %).

V súbore vyšetrených celotelovým osteodenzitometrom Hologic 4500 C 100 žien mestskej populácie (náhodný výber) vo veku 55–65 rokov bola zistená osteoporóza u 43 žien, osteopénia u 35 žien a normálne hodnoty T score nad –1,0 malo iba 22 žien.

TĚLESNÁ HMOTNOST A KOST

J. Blahoš^{1,3}, V. Hainer², M. Kunešová²

¹VLA JEP, Hradec Králové

²Endokrinologický ústav Praha

³ÚVN, U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6-Střešovice

K významným rizikovým faktorům komplikací osteoporotických (OP) zlomenin (fx) patří nízká tělesná hmotnost. Naopak vyšší hmotnost je považována za určitý protektivní faktor pro vznik a vývoj OP a fx. Úbytek hmotnosti je doprovázen zvýšenou osteoresorpcí. Hmotnost ovlivňuje kostní obrat, denzitu a pravděpodobně i mikroarchitekturu kosti. V této souvislosti se studují zejména vliv tělesného tuku, osteotropní hormony (inzulín, amylin, estrogény, leptin) a další vlivy (ghrelin, resistin, IGF1,2, kalcitonin, neuropeptid Y aj.). Tukový polštář působí protektivně i mechanicky (zátěž kosti, ochrana při pádu). Vliv mají nepochybně i genetická predispozice a společný původ osteoblastů a adipocytů z kmenových buněk. Z předběžné studie prezentujeme vlastní výsledky, týkající se vztahu mezi hmotností a kostními parametry, jmenovitě kostní denzitou a markery kostního obratu u oběžných pacientů a některé hormonální ukazatele, které se mohou uplatnit ve vztahu zvýšené tělesné hmotnosti ke kostnímu obratu. Z dosavadních dílčích výsledků vyplývá, že zvýšenou kostní denzitu je možno považovat za jeden z příznaků metabolického syndromu.

ÚČINEK NARIUM ALENDRONÁTU NA KOSTNÍ DENZITU A KOSTNÍ PEVNOST U KRYSÍCH SAMCŮ

P. Broulík, J. Rosenkrancová, P. Růžička, R. Sedláček

III. interní klinika 1. LF UK Praha, Fakulta strojní ČVUT Praha

Patogeneza OP u mužů má mnoho nejasností. Androgény mají významný vliv na kostní metabolismus. Byla potvrzena přítomnost receptorů pro androgény na osteoblastech.

Bisfosfonáty jsou vysoce účinnými antiresorpčními agenty. Osteoporotické změny v kostech jsou charakterizovány jednak změnou denzity a jednak změnou struktury. Mechanické vlastnosti kosti nejsou závislé jen na kostní denzitě, ale také elasticitě a mikroskopické struktuře kosti.

Cílem práce bylo zjištění vlivu natrium alendronátu na kostní denzitu a mechanickou odolnost femuru u kastrovaných a normálních krysích samců.

Dospělí krysy samci kmene Wistar váhy 200 gramů byli užití v experimentu. Kastované krysy a kontrolní krysy byly krmeny natrium alendronatem v dávce 1 mg/kg/den po dobu 6 týdnů a byly srovnávány se skupinou kontrolních a kastovaných krys bez alendronatu. Objem a denzita kostí byly měřeny pomocí Archimédova principu. Morfometrické měření bylo prováděno na rtg snímcích po zvětšení. Druhý femur byl pak podroben testování mechanické odolnosti pomocí tříbodového ohybu přístrojem MINI Bionix.

Kostní denzita $1,383 \pm 0,03$ g/ml, ale i pevnost kosti 192 ± 16 N mm⁻² byla významně snížena u kastovaných krys ve srovnání se skupinou kontrolní ($1,491 \pm 0,03$ g/ml, $208,7 \pm 13$ Nmm⁻²). Poklesu denzity bylo zabráněno podáním natrium alendronatu. ($1,477 \pm 0,03$ g/ml), stejně jako snížení tloušťky kortexu femuru. Podání natrium alendronatu sice zvýšilo pevnost kosti (196 ± 15 mm⁻²), ale zvýšení bylo nižší než zvýšení kostní denzity ($1,477 \pm 0,03$ g/ml). Natrium alendronát podávaný v terapeutické dávce po dobu 6 týdnů zabraňuje úbytku kostní denzity a v menší míře i snížení kostní pevnosti.

PARATYREOIDEKTOMIE U NEMOCNÝCH PO TRANSPLANTACI LEDVINY

P. Bubeníček¹, I. Sotorník¹, M. Adamec², V. Teplán¹, Š. Vítko³, C. Povýšil⁴

¹Klinika nefrologie IKEM, ²Klinika transplantační chirurgie IKEM, ³Transplant centrum IKEM, ⁴Patologicko-anatomický ústav 1. LF UK, Praha

Přetrvávající hyperparatyreóza (HPT) může vyžadovat paratyreoidektomii (PTE) i u některých nemocných po transplantaci ledviny (TxL). V poslední době se zvažovalo možné zhoršení funkce štěpu ledviny po PTE. Cílem této studie bylo zhodnotit naše zkušenosti s PTE u nemocných po TxL zejména z hlediska funkce štěpu ledviny.

Od roku 1982 do konce roku 2002 byla v našem transplantacním centru provedena transplantace ledviny u 2 483 pacientů, 34 z nich podstoupilo PTE pro HPT (13M, 21F, věk $51,6 \pm 10,5$ let). Průměrná doba trvání hemodialyzačního léčení před TxL byla $5,1 \pm 2,4$ let. PTE byla provedena v průměru 26 ± 23 měsíců po TxL. 23,5 % pacientů podstoupilo PTE v prvních 12 měsících po TxL pro hyperkalcémie a 38,2 % pacientů pak více než 2 roky po TxL. U všech pacientů byla provedena parciální PTE, 3 nemocní byli reoperováni pro přetrvávající HPT. Histologicky byla zjištěna v 19 % případech difúzní hyperplázie, ve 46 % nodulární hyperplázie a v 35 % adenom. Podskupina 1 je tvořena 23 nemocnými s velmi dobrou funkcí štěpu v době PTE (clearance kreatininu více než 0,8 ml/s). Ostatních 11 pacientů podstoupilo PTE za různého stupně renální insuficience a 3 z nich byli později dialyzováni pro selhání funkce štěpu.

Výsledky: Hladiny kalcia klesly po PTE z $2,97 \pm 0,31$ mmol/l na $2,50 \pm 0,30$ mmol/l a zůstaly stabilní i 1 rok po PTE ($p < 0,01$). Obdobně se snížily hladiny Ca⁺⁺. Sérové hladiny iPTH byly 667 ± 392 pg/ml (median 611) před PTE a následně se snížily na 225 ± 245 pg/ml (median 124; $p < 0,001$) 5 dní po operaci a zůstaly stabilní 1 rok po PTE (v průměru 181 ± 239 pg/ml; median 104; $p < 0,001$). Sérové hladiny kreatininu (S-Cr) byly 159 ± 92 μmol/l před PTE, 154 ± 99 μmol/l 5 dní po PTE a 137 ± 49 μmol/l 1 rok po PTE; clearance kreatininu byla v průměru $0,86 \pm 0,35$ ml/s před PTE, $0,90 \pm 0,42$ ml/s 5 dní po PTE a $0,96 \pm 0,30$ ml/s 1 rok po PTE. V podskupině 1 byly nálezy obdobné a žádný statisticky významný pokles v renální funkci nebyl nalezen. U 15 pacientů bylo provedeno denzitometrické vyšetření (DEXA) s nálezem T-skóre $-2,48 \pm 1,14$ v oblasti lumbální páteře a $-2,75 \pm 1,07$ v oblasti krčku kyčle, 6 měsíců po PTE došlo u těchto pacientů ke vzestupu T-skóre na $-1,96 \pm 1,39$ (resp. $-2,06 \pm 1,06$) ve výše uvedených lokalizacích ($p < 0,01$).

Závěry: 1) parciální PTE je u nemocných po transplantaci ledviny bezpečnou a efektivní metodou v léčbě hyperparatyreózy, 2) významné zhoršení renálních funkcí nebylo po PTE nalezeno, 3) 6 měsíců po PTE se zvyšuje kostní denzita.

VYŠETŘOVACÍ A LÉČEBNÉ POSTUPY U RENÁLNÍ A POTRANSPLANTAČNÍ OSTEOPATIE

P. Bubeníček¹, I. Sotorník¹, M. Adamec², L. Kazdová³, V. Teplán¹, Š. Vítko⁴, C. Povýšil⁵

¹Klinika nefrologie IKEM, ²Klinika transplantační chirurgie IKEM, ³RIP IKEM, ⁴Transplant centrum IKEM, ⁵Patologicko-anatomický ústav 1. LF UK, Praha

Cíle práce: Cílem naší práce v oblasti renální a potransplantační osteopatie je stanovení standardních postupů v této problematice. K tomuto účelu využíváme naše vlastní zkušenosti, dané např. 245 indikovanými a provedenými paratyreoidektomiemi (PTE) u nemocných se všemi typy hyperparatyreóz (HPT) a soustavnou péčí o nemocné po transplantacích (Tx) orgánů (v letech 1982–2002 celkem 2 483 nemocných po Tx ledviny, z nichž 34 vyžadovalo PTE), našich předchozích publikací stran demineralizace skeletu u nemocných po Tx ledvin, jater a srdce atd. Dalšími podklady jsou literární údaje, zejména americký návrh K/DOQI Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, evropská doporučení (Cannata-Andía J et al: Management of the renal patients: experts' recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy NDT 2000;15:Suppl.5) nebo japonské postupy (Fukagawa et al: Management of patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. NDT 2002;17:1553–1557) apod.

Výsledky: Na základě výše uvedených zdrojů byly vypracovány návrhy standardních postupů. U nemocných s renální osteopatií chceme navrhnout postupy zejména v léčbě hyperfosfatémií, v konzervativní terapii hyperparatyreózy, v indikacích k paratyreoidektomiím u sekundární HPT a v terapii nízkoobratové renální osteopatie. U nemocných po Tx ledviny vycházíme z vyšetření hodnot parathormonu (PTH) před Tx (rozdělení na skupiny s výraznou HPT, s tolerovatelnými hodnotami a se susp. nízkoobratovou renální osteopatií). Další postup v jednotlivých skupinách vychází zejména z hodnot demineralizace skeletu dle provedeného DEXA vyšetření (u nemocných s normálním iPTH) či z hodnot kalcémie, kalcieurie a velikosti přístřitých tělísek u nemocných s HPT. Následují doporučení pro nemocné dlouhodobě po Tx (s glukokortikoidy indukovanou demineralizací skeletu).

OSUD PACIENTOV PO ZLOMENINE PROXIMÁLNEHO KONCA STEHNOVEJ KOSTI

P. Císár, B. Šteňo, R. Jány, Vojtaššák, J.

NSP Ružinov, Bratislava, s. r.

Úvod: V práci autori sledujú prežívania pacientov po operácii pre úraz proximálneho femuru na II. Ortopedickej klinike LF UK v Bratislave v rokoch 1997–2002.

Materiál: V rokoch 1997–2002 bolo na II. Ortopedickej klinike LF UK pre úraz prox. femuru operovaných 879 pacientov. Autori sledovali úmrtnosť počas hospitalizácie a úmrtnosť do jedného roka po operácii. Pacienti boli sledovaní podľa vekových skupín.

Výsledky: Počas hospitalizácie došlo k úmrtiu 5,2 % pacientov, do jedného roka zomrelo 32,3 % pacientov zo všetkých. Priemerný vek zomretých pacientov bol 81,2 roka, približne o 2 roky viac ako je priemerná dĺžka života v SR.

Diskusia: Väčšina pacientov s úrazmi proximálneho femuru je vo vyššej vekovej skupine, s čím je spojená aj polymorbidita pacientov, ktorá by ale nemala byť prekážkou k skorému operačnému výkonu. Operácia výrazne zlepšuje možnosti rehabilitácie, ošetro-

vania a opatrovania, kvalita života je výrazne vyššia ako u neoperovaných pacientov.

Záver: Napriek vysokej úmrtnosti je operácia úrazu prox. femuru stále považovaná za urgentný výkon a jeho odďaľovanie výrazne zhoršuje prognózu pacienta.

ZMĚNY UKAZATELŮ KOSTNÍ REMODALACE PO TRAUMATECH

R. Doleček, J. Tymonová, L. Pleva, A. Pohlídal

FNsP Ostrava-Poruba

Při sledování nemocných po větším popálení a po polytraumatech, s postižením i bez postižení kostí, objevují se patologické hodnoty řady ukazatelů kostní remodelace. Tyto patologické hodnoty mohou přetrvávat i mnoho měsíců. U popálení jsou zřejmě následkem postižení kůže, s následným rozpadem kolagenu. Nicméně závažný stres z popálení a následný povšechný katabolismus mají nepříznivý vliv i na odlehlou kostní tkáň, ve které dochází k významným změnám (poklesu) BMD, zjistitelným **denzitometrickou kontrolou** po uplynutí půl roku, v porovnání s nálezem bezprostředně po traumatu. Velmi citlivým ukazatelem je tu **CTX v séru** (C terminal telopeptidu), který někdy přetrvává i přes rok po závažném termálnímu úrazu na výrazně zvýšených hodnotách (nad 10 nmol/l). Podobně citlivým je i **NTX v moči** (N terminal). **Osteokalcin** po závažném popálení klesá na nízké hodnoty, během uzdravování se zvyšuje na normální až zvýšené hodnoty (např. z 7,5 µg/l postupně na 35,8 za 1/2 roku po popálení). **Deoxyypyridinolin** po popálení i po polytraumatech dosahuje vysokých hodnot. **Kyselé fosfatázy** bývají po popálení i po různých polytraumatech zvýšené až značně vysoké. **ALP** jsou zvýšené až vysoké méně často, častěji při poranění kostí. **Hodnoty TNF α** bývají zvýšené jak u polytraumat, tak i u popálení – je znám jejich účinek při resorpci kostní tkáň. Za podobných situací bývá nápadně zvýšený **IL-2** (měřený jako solubilní receptor IL-2 v séru, tj. sIL-2R). Zvýšený je i **IL-6**, někdy nápadně, jako „motor“ vznikající odezvy akutní fáze. První měření **IL-10** (má inhibiční účinky na některé cytokiny, např. IL-2, IL-6) za výše uvedených situací vykazují také zvýšené hodnoty. Po popálení i po závažných polytraumatech lze zjistit velmi často snížené hodnoty **celkového i ionizovaného kalcia** v séru. Opakovaně byly zjištěny zvýšené až vysoké hladiny **PTH**, nízké **25OH vitamínu D**. Toto vše souvisí s celkovou odezvou organismu po nejrůznějších traumatech včetně popálení, kde převažuje velmi dlouho **celkový katabolismus**. Po popálení se popisuje stav nazvaný **kostní nemoc**. **Zvýšené až vysoké hladiny různých cytokinů** nazývají stav, nazývaný **syndrom nemoci**, který představuje i projev **odezvy akutní fáze**. Sledování uvedených ukazatelů umožňuje lépe pochopit průběh odezvy na stres z popálení, po polytraumatu, pravděpodobně i sledování výsledků léčby podle změn různých ukazatelů.

MIESTO KINEZIOTERAPIE V LIEČBE OSTEOPORÓZY

E. Ďurišová¹, J. Zvarka²

¹Reumatologicko-rehabilitačné centrum, Hlohovec, SR

²Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, SR

Cieľ práce: Možnosť posúdenia efektívnosti pravidelného cvičenia v rámci komplexného prístupu liečby pacientiek s postmenopauzálnou osteoporózou.

Súbor a metódy: Do súboru bolo zaradených 69 postmenopauzálnych žien s prevažne sedavým spôsobom života s denzitometricky verifikovanou osteoporózou podľa kritérií WHO. Žiadna zo sledovaných žien nemala v anamnéze osteoporotickú fraktúru. Boli náhodne rozdelené na dve skupiny (cvičiacu a kontrolnú). Počas 12-mesačného sledovania sa na začiatku a po roku vykonalo denzitometrické vyšetrenie. Ďalej sa sledovali: biochemické parametre (s-Ca, s-P, u-Ca/24 hod., kostné markery), bolesť chrbta, sila

úchopu rúk, svalový test vybraných svalov.

Výsledky: V priebehu sledovania sa zistilo signifikantné zvýšenie kostnej hustoty v oboch skupinách, pri porovnaní oboch skupín boli výsledky signifikantnejšie v cvičiacej skupine. Biochemické markery osteoresorpcie signifikantne poklesli v oboch skupinách, svalová sila u cvičiacich štatisticky významne stúpla a signifikantne sa znížila bolesť chrbta.

Záver: Výsledky preukázali účinnosť pohybovej liečby v sledovanej skupine postmenopauzálnych žien. Pravidelné cvičenie by sa malo stať samozrejmom súčasťou komplexnej liečby osteoporózy.

OBLIČKY A PORUCHY BILANCIE MINERÁLOV

R. Dzúrik, V. Spustová

Ústav Preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, SR

Obličky sa podieľajú na dysbalancii minerálov ako príčina alebo kompenzačný mechanizmus. Všetky renálne poruchy, ktoré vedú k zníženiu funkcie obličiek (chronická renálna insuficiencia v štádiu konzervatívnej liečby aj v chronickom dialyzačnom programe, hereditárne poruchy obličiek, ako napr. renálne tubulárne acidózy, hyperfosfatúrie, izolované alebo kombinované tubulopatie, Fanconiho syndróm, vitamín D rezistencia, Bartterov syndróm a iné) sa podieľajú na dysbalancii minerálov. Z extrarenálnych príčin sa na poruchách podieľa karencia vápnika a vitamínu D, choroby gastrointestinálneho traktu (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, hnačky), imunosupresia, a iné. Pri extrarenálnych príčinách obličkových poruchy obvykle aspoň parciálne kompenzujú.

Zatiaľ čo diagnostika a liečba klasických nefropatií typu glomerulonefritíd je známa, problémom zostávajú tubulopatie, najmä renálne tubulárne acidózy. Dominuje ich hereditárny výskyt a v ostatných rokoch sa podstatne rozšírili poznatky o ich patogenéze, čo viedlo až k zmene ich klasifikácie. Čas týchto ochorení sa zachytí už v detstve, časť sa manifestuje v plnom obraze až v dospelosti. Komplexná diagnostika porúch je jednoduchá, klasifikácia a definícia géovej poruchy vyžaduje účasť genetikov. Kostné zmeny sa u značnej časti pacientov vyvíjajú už v detstve, obvykle s typickými rachitickými prejavmi. Poruchy zraku, sluchu, zuboradia a mentálne poruchy sa často nespájajú s renálnou tubulárnou acidózou. Prispievajú však k diferenciálnej diagnostike.

Porucha bilancie minerálov a vnútorného prostredia si často vyžaduje celoživotnú korekciu, ktorá v prípade nedostatočnosti má polyorgánové a kostné následky.

LONG-TERM EVALUATION OF VERTEBRAL VOLUMETRIC BONE MINERAL DENSITY IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

J. Feber, G. Filler, P. Braillon*, P. Cochat*

Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada

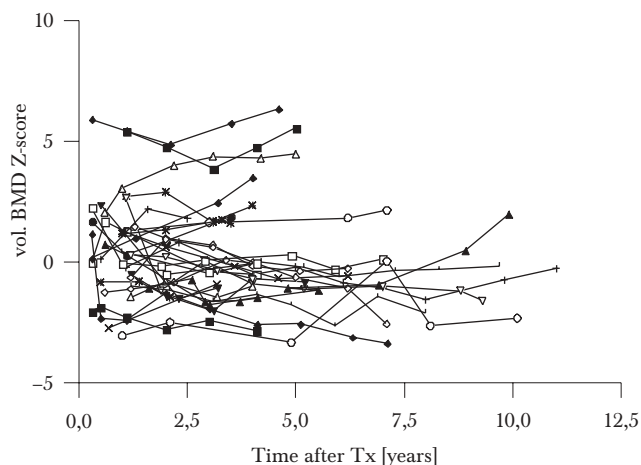
**Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France*

Background: Recent studies raise concerns about loss of bone mineral density (BMD) both in adults and in children after renal transplantation, predominantly on steroids. No pediatric long-term data exist to date.

Methods: 31 stable pediatric renal transplant recipients (mean age 6.1 ± 4.7 years) underwent a total of 165 (median 5, range 2–9 measurements per patient) BMD DEXA assessments using the Hologic 2000. Measurements were performed between 0.3 months and 11 years after transplantation. Volumetric Z-scores were calculated according to Braillon PM, Nucl Med Commun. 1999. We calculated the slope of the regression line for the volumetric Z-scores and time after transplantation on each patient.

Results: Mean Z-score of BMD was 0.578 ± 2.029 at the first measurement, not significantly different from the last measurement of 0.293 ± 2.403 at 5.5 ± 2.5 years post transplantation, p = 0.4137. At that time the average Prednisone dose was

4 mg/m²/day. The average slope was -0.07128 ± 0.4479 SDS/year, not significantly different from zero ($p = 0.3906$, one-sample t-test). Individual data are shown on figure.



Conclusions: We conclude that long-term lumbar bone mineral density when expressed as volumetric z-score is not significantly altered in pediatric renal transplant patients on this immunosuppressive regime. There is no evidence for progressive deterioration of bone mineral density despite ongoing low-dose Prednisone therapy.

HODNOCENÍ KOSTNÍ DENZITY A RIZIKOVÝCH FAKTORŮ OSTEOPORÓZY U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝMI CHOROBAMI POJIVA

P. Horák, M. Žurek, Z. Pospíšil, T. Kraina, H. Dosoudilová, L. Faltýnek

III. interní klinika FN a UP Olomouc

Rizikové faktory osteopenie a osteoporózy u nemocných se systémovými chorobami pojiva (systémový lupus erythematoses, dermatomyositida, sklerodermie, revmatoidní artritida, atd.) nebyly zatím jednoznačně objasněny. Jedním z nejzávažnějších rizikových faktorů je takřka uniformní podávání glukokortikoidů jako léků první volby ke zvládnutí chronického zánětlivého procesu a jeho akutních exacerbací. Dalšími faktory jsou snížená mobilita nemocných, poruchy metabolismu vápníku a vitamínu D, aktivita základní choroby, délka jejího trvání a další.

Cíl práce: Průřezové a retrospektivní zhodnocení incidence osteopenie a osteoporózy u L páteře a krčku femuru (DEXA) ve skupině nemocných s vybranými systémovými chorobami pojiva včetně revmatoidní artritidy (systémový lupus erythematoses 40 nemocných, revmatoidní artritida 20 nemocných, dermatomyositida 10 nemocných, sklerodermie 20 nemocných). Rizikové faktory osteoporózy hodnoceny pomocí dotazníkové metody.

Výsledky: V době odesílání abstrakt dokončován sběr dat a statistické vyhodnocení.

Závěr: Péče o nemocné se systémovými chorobami pojiva by měla zahrnovat zhodnocení kostní denzity a rizikových faktorů demineralizace skeletu, zejména u nemocných dlouhodobě léčených kortikoidy a s aktivní chorobou.

WHI – PODROBNÁ ANALÝZA A VLIV VÝSLEDKŮ NA MÍSTO ESTROGENŮ V DOPORUČENÉM POSTUPU PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII POSTMENOPAÚZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

J. Jeníček^{1,2}

¹Lékařský dům Praha 7, a.s., ²Centrum klimakterické medicíny

²Gynekologicko – porodnická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha 10

Úvod: Již více jak rok se v odborné veřejnosti na celém světě diskutují výsledky studie WHI a důvody ukončení jednoho ramene studie. Doba nekritického přijímání hormonální substituční léčby (HRT) je nenávratně pryč a znovu se dnes zvažují indikace v porovnání s možnými riziky a nežádoucími účinky. Diskuze v odborném tisku potvrdila předchozí stanoviska k rizikům hormonální léčby a ukázala na slabá místa provedené studie a na nemožnost aplikovat automaticky výsledky studie na celou populaci postmenopauzálních žen. HRT je kauzální terapií všech stavů spojených s deficitem estrogenů. Reálný rozvoj použití HRT slibují preparáty s nízkými dávkami hormonů nebo s nově připravenými gestageny a také tibolon.

WHI (Women's Health Initiative): WHI je randomizovaná placebo kontrolovaná, dvojitě slepá studie, která hodnotí efekt kombinované estrogen-gestagenní terapie a estrogenní terapie u postmenopauzálních žen. Po 5,2 letech bylo předčasně ukončeno rameno estrogen-gestagenní terapie pro zvýšení rizika karcinomu prsu, zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění a pro zvýšení rizika tromboembolizmu. WHI ale nebyla prováděna se zdravými postmenopauzálními ženami. 35 % bylo léčeno pro hypertenzi, 35 % mělo nadváhu, 34 % bylo obézních, 4 % byli diabetičky a 12,5 % mělo vyšší hladinu cholesterolu. Asi 25 % žen již před randomizací užívalo v minulosti nebo před randomizací různou dobu HRT (i více jak 10 let). Zvýšené riziko karcinomu prsu bylo zaznamenáno právě u nich. Výsledky nelze podle mého názoru uplatnit na všechny ženy, protože i 79letá žena užívala ve studii stejnou dávku jako žena 50letá! Průměrný věk žen ve studii byl 63 let! Navíc nelze výsledky automaticky uplatňovat i na jiné preparáty (různé gestageny a čistý estrogen) a aplikační formy (transdermální, nasální i perorální). Nelze zveličovat možná rizika HRT na základě studií s populací, se kterou se ve svých ordinacích běžně nesetkáváme.

Závěr: Moderní preparáty prokazatelně poskytují účinnou úlevu od menopauzálních příznaků a jsou dobře tolerovány. Dle mého názoru mají pevné místo v péči o ženy a zabraňují úbytku kostní hmoty. Není na místě přílišné zdůrazňování možných nežádoucích účinků, ale spíše zamýšlení jak estrogeny využít v kombinaci s dalšími prostředky k léčbě osteoporózy ku prospěchu našich pacientek.

CHYBY A OMYLY V RADIOLOGICKÉ DIAGNOSTICE OSTEOPATÍ

J. Jenšovský, J. Šprindrich, J. Blahoš

Osteocentrum ÚVN Praha-Střešovice

V době dominance DXA, jako metody vyšetřování osteologických pacientů, se klasické osteologické diagnostice radiologické věnuje stále méně pozornosti a také odborných lékařů. Tento trend přináší našim pacientům ale i osteologům řadu nečekaných komplikací. Popisujeme dva případy, kdy chybná RTG diagnóza vedla k celé řadě návazných problémů.

V prvním případě se jednalo o pacientku narozenou v roce 1936, u které byla v roce 1998 na základě popisu RTG diagnostikována multifokální Pagetova choroba. Iničiální klinický obraz budil navíc podezření na akromegalii, ale tato nebyla potvrzena. Pac. byla až do příchodu k nám v roce 2002 léčena jako m. Paget. Podrobné vyšetření prokázalo skutečně akromegalii, osteologická diagnóza byla ale zcela jiná a podezření na ni je možné vyslovit již při klinickém vyšetření svlečeného pacienta. Diagnóza je ale skutečně značně raritní a je nutno na ni vždy pomyslet. Chybný popis RTG a nedostatečné klinické vyšetření oddálily efektivní terapii o 4 roky.

V druhém případě se jednalo o zdravotní sestru nar. 1955, u které bylo zjištěno na interní klinice zvýšení celkové alkalické fosfatázy, bylo provedeno ERCP komplikované pankreatitidou a na

RTG a MR popsáno neoplastické postižení několika obratlů. Proto bylo opakovaně provedeno histologické vyšetření, komplikované přístěří. Při tom správná osteologická diagnóza mohla být, jak se ukázalo, stanovena již podle prvních snímků RTG.

RISEDRONÁT V TERAPII POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY

J. Jenšovský

Bisfosfonáty (BF) jsou celosvětově nejrozšířenější skupinou léků v terapii osteoporózy, ale i celé řady dalších onemocnění skeletu. BF se liší jednak z hlediska antiresorpční aktivity, z hlediska rychlosti nástupu antiresorpčního efektu, jeho setrvalosti ale také jak se ukazuje existují podstatné rozdíly z hlediska tzv. „on-and-off“ efektu.

Třetí generace BF má řádově vyšší antiresorpční účinnost proti generaci druhé. Jejím zástupcem v klinické praxi je risedronát sodný (ActonelTM). Tento BF byl studován na téměř 16 000 pacientech ve studiích zahrnujících celou problematiku osteologie – postmenopauzální osteoporózy: efekt na zlomeniny obratlové i zlomeniny krčku femoru, prevence osteoporózy, prevence a léčba glukokortikoidy indukované osteoporózy (GIO), Pagetova kostní choroba i onkologické postižení skeletu. Do studií s risedronátem byly zařazeny osoby ve vysokém riziku zlomenin (např. osoby s více než dvěma vertebálními frakturami), byly do nich zařazeny i osoby současně užívající NSA nebo salicyláty, osoby s floridním onemocněním GIT apod. Actonel v těchto studiích prokázal velmi rychlý nástup klinického efektu – snížení rizika nových vertebálních zlomenin o 69 % již během 6 měsíců od počátku užívání! Po roce činilo toto snížení 61 resp. 65 % podle různých studií. Právě u nejrizikovějších pacientek ale činilo snížení tohoto rizika až 74 %. Po pětileté léčbě bylo snížení rizika vertebální fraktury 59 %. I po sedmi letech užívání bylo potvrzeno, na rozdíl od jiných preparátů, snížení rizika fraktur a to jak v oblasti vertebální tak i nonvertebrální. V další rozsáhlé studii (HIP Study) byly primárním léčebným cílem fraktury krčku femoru. U vysoce rizikových pacientek došlo po třech letech léčby risedronátem ke snížení rizika fraktury krčku femoru o 60 %. Jak bylo již uvedeno, je risedronát schválen v USA i v prevenci postmenopauzální osteoporózy a je užíván i v indikaci prevence a léčby GIO.

Z bezpečnostního hlediska klinického byly provedeny endoskopické komparativní studie risedronátu, které prokázaly, že nevyvolává, na rozdíl od jiných BF, žádnou iritaci jícnovou ani žaludeční a to ani u osob s anamnézou postižením v této oblasti.

Z bezpečnostního hlediska kostní tkáň bylo biopticky prokázáno, že risedronát chrání kostní mikroarchitekturu, nedochází k zvyšování krystalinity nebo změnám kolagenových vazeb. Risedronát má proti starším preparátům i výhodnější profil „on-and-off“ fenoménu.

Bisfosfonáty jsou různé a mohou se lišit v podstatných vlastnostech! Risedronát, pyridinový derivát třetí generace má rychlý terapeutický nástup, který je velmi setrvalý, je účinný ve všech částech skeletu, v různých, často i rizikových klinických situacích. Léčba risedronátem se ukázala být bezpečnou nejen pro pacienty ale i pro kostní tkáň. Dávkování 1 tbl s 35 mg týdně zajišťuje nejen stejný terapeutický efekt ale i vyšší compliance pacientů.

CHAOTIC GROWTH OF THE CONNECTIVE TISSUES

M. Kuklík, I. Mařík

Genetická ambulance, Praha, CZ

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu

We studied a group of patients with hereditary multiple exostoses, which have a loss of heterozygosity for EXT 1. Loss of the normal allele give rise clonal osteochondroma. Long-term follow up of patients is necessary. Growing bony lumps and bumps are in-

dicated to surgical intervention. Histological investigation differentiates grading of malignancy (chondrosarcoma). The markers with tendency to malignancy were examined in a group of our patients, too. Enchondromatosis and other atypical forms (e.g. Maffucci syndrome) we determined as fresh (postzygotic) autosomal dominant mutation (blastopathy) without genetic risk for siblings. Biochemical investigation proved high bone turnover. Both markers of bone resorption (serum acid phosphatase, urine pyridinoline and deoxypyridinoline) and osteosynthesis (calcitonine and bone isoenzyme of alkaline phosphatase) were elevated. Tissue cultures of patients with this diagnosis have been studied, too. We suppose similar cell changes in tissue cultures with abnormal shape and division. It could be a result of defect regulation of cell proliferation due to mutations of oncogenes, antioncogenes and other regulatory genes. Their products were monitored and some were elevated. The expression is variable. Genetic counselling is based on the mode of AD inheritance.

MOŽNOSTI LÉČEBNÉHO POUŽITÍ BISFOSFONÁTŮ V DĚTSKÉM A DOROSTOVÉM VĚKU

Š. Kutlík¹, M. Bayer¹, V. Vyskočil²

¹Klinika dětského a dorostového lékařství I.LF UK, Praha

²Osteocentrum FN a LF UK Plzeň

Bisfosfonáty jsou syntetické analogy pyrofosfátů, které inhibují osteoklastickou resorpci kostní hmoty. Antiresorpční účinek bisfosfonátů je vysvětlován zásahem do cyklu mevalonátu s následnou poruchou prenylace proteinů a apoptózou osteoklastů. Dostupnost bisfosfonátů v organismu po perorálním podání je velmi nízká – ze zažívacího traktu se vstřebává ≤ 1 % podané dávky a toto může být dále sníženo současnou přítomností potravy, nápojů nebo jiných farmak. Bisfosfonáty jsou v dospělém věku používány u postmenopauzální i sekundární osteoporózy, u hyperkalcemických stavů provázejících nádorová onemocnění či immobilizaci, u kostních metastáz nádorových onemocnění, u heterotopických kalcifikací, posttransplantačních stavů a u Pagetovy choroby. I když žádný z dostupných bisfosfonátů není registrován pro léčbu u dětí, bisfosfonáty již byly s úspěchem použity v dětském věku v řadě indikací (osteogenesis imperfecta, idiopatická juvenilní osteoporóza, sekundární osteoporóza, fibrózní dysplázie, hyperkalcémie). Omezení v pediatrii představují zatím nedostatečné zkušenosti s jejich použitím a možný nežádoucí vliv léčby na skelet z hlediska mineralizace kostí a jejich růstu do délky a některé krátkodobé nežádoucí účinky (dyspeptické obtíže při perorální aplikaci, hypokalcémie, hypofosfatémie, febrilie, flebitida při intravenózní aplikaci, alergické kožní reakce, leukopenie, zhoršení funkce ledvin a jater). V současné době existují literární údaje o podávání bisfosfonátů cca 600 dětem. Nejčastěji byl dle literárních údajů u dětských pacientů podáván pamidronát (více než 400 dětem) a alendronát (n = 80), vzácněji etidronát, klodronát, olpadronát, neridronát. Dlouhodobá léčba bisfosfonáty vedla u dětí ke zvýšení pubertálního růstu, zmírnění bolesti, zlepšení hybnosti a poklesu počtu zlomenin. U pacientů s hyperkalcemickými stavy vedlo podání bisfosfonátů k úpravě kalcémie. Bisfosfonáty představují perspektivní skupinu léků. Standardizací jejich léčebného použití v dětském a dorostovém věku se v současné době zabývá pediatrická pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR).

JEDNOFOTONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE V DIAGNOSTICE RENÁLNÍ OSTEOPATIE

M Lukáč, M. Buncová, I. Sotorník, P. Táborský

Dynamická kostní scintigrafie je jednou z metod dlouhodobě používaných k určení rychlosti kostního obratu u renální osteopatie. Autoři referují o výsledcích několikaletého srovnávání klasic-

ké planární vyšetřovací metody a jednofotonové emisní tomografie na souboru 60 pacientů s různými formami postižení skeletu při chronickém selhání ledvin. Podávají přehled metodiky vyšetření a srovnání jeho výsledků s jinými diagnostickými postupy, zejména s laboratorním obrazem renální osteopatie. Práce srovnává význam biochemických metod a scintigrafie pro stanovení rychlosti kostního obratu.

VÝVOJ MEZINÁRODNÍ NOMENKLATURY KONSTITUČNÍCH KOSTNÍCH CHOROB DO ROKU 2001 A APLIKACE V KLINICKÉ PRAXI

I. Mařík, M. Kuklík, A. Maříková

Ambulantní centrum pro vady pohybového aparátu, Praha 3

Mezinárodní nomenklatura (MN) konstitučních kostních chorob byla poprvé vypracována výborem pro nomenklaturu intrinsických chorob kostí Evropské společnosti pro pediatričnou radiologii v Paříži v roce 1969. V roce 1977 byla provedena první revize a roku 1983 druhá revize Mezinárodní nomenklatury. Třetí revize – čtvrtá verze Mezinárodní klasifikace osteochondrodysplazií (MK OCHD) byla provedena Mezinárodní pracovní skupinou pro konstituční onemocnění v roce 1991. Vycházela výlučně z radiodiagnostických hledisek, podle nichž byly sdruženy do „rodin“ kostní dysplazie s morfoloicky podobnými vývojovými odchylkami chondrooseální tkáň. U některých KD byly uvedeny informace o lokalizaci genu na určitém chromozomu, známé genové sekvence, genové mutace a jejich fenotypový projev na úrovni struktury proteinu. Podle čtvrté revize MN z roku 1997 byly rodiny chorob znovu uspořádány na základě recentních etiopatogenetických informací, týkajících se genového anebo proteinového defektu. Kostní dysplazie byly seskupeny do zvláštních rodin podle základního defektu, který vznikl mutacemi ve stejném genu. Ve 3. i 4. revizi MK OCHD Mezinárodní pracovní skupina vynechala klasifikaci dysostóz s vědomím, že je nezbytná reklasifikace. Rychlé pokroky v identifikaci molekulárních změn si vyžádaly v roce 2001 další verzi klasifikace s názvem **Mezinárodní nosologie a klasifikace konstitučních chorob kostí**. Tato poslední klasifikace je také kombinací morfoloického a molekulárního seskupení a předpokládá se, že se budou paralelně rozvíjet dvě vzájemně se ovlivňující klasifikace, a to klinická, zjišťující totožnost akceptované terminologie a další molekulární, která pomůže dalšímu porozumění etiopatogeneze u jednotlivých KD. Hlavní změnou je připojení geneticky podmíněných dysostóz ke KD.

Autoři aplikovali v minulosti na vlastní soubor konstitučních vad 3., 4. a 5. verzi MN OCHD. V práci je prezentován soubor kostních chorob rozdělený s ohledem na současně platnou 6. verzi.

SYSTÉMOVÝ LUPUS ERYTHEMATODES A OSTEOPORÓZA

P. Masaryk, J. Rovenský, A. Letkovská, J. Lukáč

Národní ústav reumatických chorob, Piešťany, SR

SLE je autoimúnne, multiorgánové, estrogénmi mediované ochorenie nejasnej etiológie s variabilnými klinickými a laboratornými prejavmi a s neurčitým priebehom a prognózou.

Zlepšené prežívanie pacientov s SLE v posledných rokoch upriamilo pozornosť aj na súvislosť SLE s vývojom osteoporózy.

Výskyt nízkej kostnej denzity u pacientov s SLE nebol spočiatku jednoznačne popisovaný. Príčinou boli hlavne nízkočetné, nehomogénne súbory a aj neadekvátne technické možnosti a metodologické problémy. Súčasné štúdie väčšinou potvrdzujú generalizovaný pokles BMD, ktorý je evidentný už vo včasných fázach ochorenia. Tento pokles sa zvyšuje s vekom, trvaním choroby a prolongovanou medikáciou. U pacientov s trvaním SLE viac ako 10 rokov možno výskyt osteoporózy odhadovať u 15 % pacientov, výskyt manifestnej osteoporózy okolo 6 %. Napriek dôkazu zníženej kostnej denzity sú údaje o výskyte zlomenín veľmi obmedzené.

V jedinej retrospektívnej štúdií autori zistili až 5-násobne zvýšené riziko zlomeniny u pacientov s SLE oproti bežnej populácii.

V súčasnosti bolo identifikovaných niekoľko rizikových faktorov osteoporózy pri SLE: abnormálny metabolizmus vitamínu D (redukovaná expozícia slnečnému svetlu, porucha syntézy kalcitriolu v obličkách), ovariálna dysfunkcia (amenorea, predčasná menopauza), aktivita ochorenia (a s ňou spojená produkcia zápalových cytokínov a obmedzenie mobility), medikácia (kortikoidy, cytostatiká, antikoagulanciá, antikonvulzíva a pod.)

Boli tiež popísané aj niektoré „**protektívne faktory**“: zvýšená tvorba „estrogénnych“ metabolitov 16-alfa hydroxy estronónu a estriolu, prítomnosť protizápalových cytokínov a zvýšená sekrécia katekolamínov.

Základné zásady prevencie a terapie osteoporózy u SLE sa v zásade nelíšia od iných typov osteoporózy. Zvlášť sa zdôrazňuje podávanie čo najnižšej dávky kortikoidov, suplementácia kalcia a vitamínom D (v prípade renálneho postihnutia prevažne metabolity vitamínu D ako alfacalcidol a kalcitriol), podávanie tiazidov pri hyperkalcémii. V prípade verifikovanej osteoporózy a fraktúr prichádzajú do úvahy bisfosfonáty a kalcitoníny. SERMy zatiaľ neboli v tejto indikácii skúšané. Podávanie estrogénov, či už vo forme kontraceptív, alebo HRT zostáva diskutované. V štádiu experimentu je podávanie PTH, DHEA, rastových faktorov a tamoxifénu.

VÝSLEDKY LÉČBY OSTEOPORÓZY U DĚTSKÝCH ASTMATIKŮ

J. Novák, M. Bayer, V. Palička

Vztah denzity kostních minerálů k astmatu a jeho léčbě je obzvláště v dětském věku dosud málo prozkoumanou otázkou. Sporadické publikace nedávají jasnou odpověď na tento problém, který je však v praxi velmi častý. Některé práce se zásadními metodickými nedostatky a současně negativními výsledky na toto téma působí dojmem bezproblémovosti a odvádějí postoj lékařské veřejnosti od tohoto tématu. Zprůměrované hodnoty studií potom zakrývají důležitou vlastnost lidské kosti – výraznou individuální variabilitu v odezvě na onemocnění nebo léčbu glukokortikoidy.

V naší, již dříve zveřejněné sestavě dětských astmatiků, je nápadně vysoké procento pacientů léčených inhalačními glukokortikoidy s kostní denzitou minerálů v patologických hodnotách. V následujících letech tito pacienti podstoupili běžně doporučenou terapii astmatu i osteoporózy. V léčbě astmatu byl navíc po diagnóze kostní poruchy učiněn pokus převést pacienty na nesteroidní terapii. V případě nezbytnosti terapie inhalačními glukokortikoidy byla pečlivě vytitrována nejnižší účinná dávka těchto léků. Plně využití ostatní antiastmatické a antialergické medikace i doporučených nefarmakologických metod léčby (imunoterapie, eliminace alergenů apod. je zaměřeno i k umožnění dostatečné pohybové aktivity astmatika jako základní součásti léčby kostní poruchy. Dále byl důraz kladen na dostatečnou dodávku kalcia, vitamínu D, racionální výživu i řádnou životosprávu.

Po dvou letech této komplexní léčby bylo dosaženo významného zlepšení kostní denzity u většiny pacientů.

Pro velký počet astmatiků v populaci, jejich zvýšené riziko kostní poruchy a možnost jejího terapeutického ovlivnění je důležité osteoporózu u těchto pacientů vyhledávat.

SOUČASNÝ STAV V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ OSTEOPORÓZY V ČESKÉ REPUBLICE

V. Palička, P. Živný

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové

Prevalence osteoporózy v České republice nebyla až na ojedinělou studii v posledních letech systematicky zkoumána. Je však pravděpodobné, že u žen ve věku nad 50 let je postižena nejméně jedna třetina populace a u žen nad 70 let polovina populace. Úda-

je o frakturách krčku stehenní kosti potvrzují vzestup incidence na více než dvojnásobek za uplynulých 15 let, přičemž v posledních 2–3 letech se zdá, že k dalšímu zvyšování dochází jen velmi mírně a počet se ustaluje na 17–18 000 frakturách/rok. Incidence ostatních fraktur, vzniklých v důsledku osteoporózy není u nás systematicky sledována, a je pro fraktury obratlů nepochybně výrazně vyšší. Optimistické úvahy mohou předpokládat, že omezení nárůstu je důsledkem zlepšení životního stylu a především účinné léčby, která je u nás široce dostupná. Ekonomická náročnost léčby osteoporózy je však mimořádná a její účelná stratifikace je naprosto nezbytná a vyžaduje budování systému péče.

Základem musí být co nejdokonalejší diagnostika, postavená na výběru osob s rizikovými faktory a jejich účelném sledování. Změnou životosprávy a životního stylu je potřeba zabránit vývoji choroby. Dojde-li k jejímu vzniku (rozhodující diagnostickou pomůckou je kostní denzitometrie typu DXA), musí být základem terapie suplementace kalcia a vitamínu D, která v mnoha případech je i léčbou postačující (především u vyšších věkových skupin). Jen v indikovaných případech je nezbytná anti-resorpční léčba s pečlivým výběrem přípravku, založeným na:

- pečlivé diferenciaci diagnostice,
- věku pacienta,
- časové a důvodové vazbě osteoporotických příznaků k menopauze,
- zaměřením terapie na prevenci fraktur podle jejich lokalizace (páteřní obratle, proximální femur),
- přihlédnutí ke kontraindikacím léčby,
- monitorování účinku terapie.

Problematickou otázkou zůstává délka terapie, a to jak z hlediska její bezpečnosti tak i účinnosti.

DOPORUČENÉ POSTUPY V DIAGNOSTICE A LÉČBĚ POSTMENOPAUZÁLNÍ OSTEOPORÓZY – DOPORUČENÝ POSTUP PRO VOLBU LÉKU

V. Palička

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové

Definovaná a správně diagnostikovaná primární postmenopauzální osteoporóza vyžaduje léčbu, sestávající ze tří stupňů. Všechny jsou potřebné a nelze je vynechat:

- a) Obecná terapie a doporučení: zdravý styl života, dostatečná a zdravotnímu stavu přiměřená fyzická aktivita a pohyb, dostatečný příjem vápníku stravou a saturace vitamínem D. Nezbytná je i adekvátní prevence pádů a jejich důsledků se stupňujícím se významem s postupujícím věkem pacientky.
- b) Základní terapie, reprezentovaná především medikamentózní suplementací kalcia a vitamínu D.
- c) Specializovaná terapie anti-resorpčními léky a stimulatory kostní novotvorby. Tato terapie musí být optimalizovaná vzhledem k pacientově věku, zdravotnímu stavu a dalším náležitostem či kontraindikacím jednotlivých terapeutických skupin. V rozhodovacím algoritmu hraje významnou roli přítomnost (a intenzita) menopauzálních příznaků a doba, uplynulá od menopauzy. V těsném peri- a postmenopauzálním období, při dominujících příznacích menopauzy, je lékem volby vhodná hormonální léčba s vědomím jejích indikací a kontraindikací a nezbytnou délkou léčby. Volba anti-resorpčních léků (bisfosfonáty, kalcitonin, SERM) je determinována několika faktory, ze kterých je nutné brát v úvahu především:
 - věk pacientky,
 - přítomnost/nepřítomnost bolestivého syndromu, nereagujícího na zvyklou analgetickou terapii,
 - dobu trvání choroby,
 - dominující lokalizaci postižení kostry a cílovou oblast léčby,
 - kontraindikace (absolutní i relativní).

Tento rozhodovací algoritmus je ve formě doporučení vypracován prozatím pouze pro anti-resorpční léčbu, není definován pro léčbu stimulatory kostní novotvorby a potenciální nové terapeutické přípravy a postupy.

Délka léčby je prozatím neuzavřenou otázkou a úzce souvisí s monitorováním účinnosti terapie.

NOVÉ POZNATKY V PATOFYZIOLOGII OSTEOPORÓZY A JEJÍ DIAGNOSTICE

V. Palička, P. Živný

Osteocentrum Fakultní nemocnice Hradec Králové

Systematický výzkum, vyvolaný vysokou závažností osteoporózy, neustále posouvá hranici poznání jejího podkladu a příčin. V genetice osteoporózy jsou konkrétní poznatky a praktické aplikace bržděny zřejmou polygenní dědičností a novinky jsou soustředěny na dva typy studií: asociální studie s hledáním vazeb mezi jednotlivými geny či jejich clustery a výskytem osteoporózy a/nebo na stále častější popis konkrétních genetických abnormalit u jednotlivých pacientů či rodin. Typické jsou popisy změn v genech typu Osterix, Sklerostin, LRP5 a dalších. Výrazný posun poznatků s praktickým uplatněním lze očekávat s širším průnikem mikročipů do běžných diagnostických postupů a přesunem od genomiky k proteomice. Možnost paralelního vyšetření sady genů a jejich exprese umožní včas poznat jedince s vysokým rizikem a včas je omezit. Druhou významnou oblastí přínosu genetických studií bude sledování rezistence k léčbě, která má obvykle genetický podklad.

Molekulární diagnostika objasňuje regulaci metabolismu osteoklastů a osteoblastů. Systém RANKL-RANK-OPG byl prvním velkým průlomem v poznacích o buněčných a molekulárních regulacích. Posun na regulační úroveň uvnitř buňky přinesl zájem o regulaci aktivity nukleárního faktoru κ B a roli extracelulární kostní matrice v kostní remodelaci. Proteiny extracelulární matrice, které mají jak stimulační, tak represorickou aktivitu, regulují nejen Runx2 (Cbfa1), ale i tyrosin kinázové aktivity a následnou transkripční aktivitu skeletálních genů.

Na meziorganové úrovni se do značné míry objasnila vazba mezi tukovou tkání a kostním metabolismem a regulační rolí hormonu tukové tkáně, leptinu. Jeho sérová hladina pozitivně koreluje s BMD, ale při dané tělesné hmotnosti je u premenopauzálních žen korelace mezi leptinem a BMD inverzního charakteru.

GLUKOKORTIKOIDY INDUKOVANÁ OSTEOPORÓZA U NEMOCNÝCH SE SYSTÉMOVÝM ONEMOCNĚNÍM POJIVA – VLIV VYSOKÝCH DÁVEK KORTIKOIDŮ

K. Pavelka, T. Zítka, R. Svobodová, J. Vencovský

Glukokortikoidy (GK) jsou součástí prakticky všech režimů kombinované imunosupresivní léčby u systémových onemocnění pojiva. Zvláštní význam mají GK v léčbě polymyositidy-dermatomyositidy (PM-DM). Jsou zde lékem volby, protože jsou vysoce účinné a o účinnosti dalších léků (methotrexat, cyklosporin) jsou jen nedostatečná data. GK se u PM-DM navíc používají ve vysokých dávkách (20–80 g prednisonu denně) po relativně dlouhou dobu (> 6 měsíců). Pacienti mají i sníženou funkci při svalové slabosti. Autoři prezentují případ 2 pacientek s PM a smíšeným onemocněním pojiva, které byly premenopauzální a neměly jiné rizikové faktory OP, než jejich základní onemocnění a terapie vysokými dávkami GK. U obou bylo vyšetřeno basální BMD (u jedné zcela normální, u druhé hraničící osteopenie v 1 místě). Podáno kalcium a D vitamin. Obě vyvinuly během 3–4 měsíců mnohočetné vertebální fraktury při prakticky normálním BMD. Autoři dále retrospektivně vyšetřili skupinu 75 PM-DM, u kterých bylo vyhodnoceno BMD, prevalence osteoporotických fraktur a způsob podávané léčby.

Americká kolej revmatológů (ACR) doporučuje u revmatických onemocnění léčených více než 3 měsíce dávkami prednisonu $\geq 7,5$ g prednisonu denně, podávat kromě kalcia a D vitamínu antiresorpční léčbu při BMD nižším než $-1SD$. Je možné, že u nemocných s vysokými dávkami GK (> 20 mg denně) je nutné podávat antiresorpční léčbu ještě dříve (při normálním BMD). Toto však bude nutné ověřit v prospektivních, dvojslepých studiích.

KOSTNÉ ZMENY PRI OCHORENIACH ŠTÍTNEJ ŽĽAZY

J. Payer, Z. Killinger, L. Baqi

I. interná klinika LFUK a FN, Bratislava, SR

Tyreoidálne hormóny majú nezastupiteľnú úlohu vo vývoji kosti počas fetálneho obdobia, v kostnej modelácii v detstve a pri remodelačných cykloch v dospelosti. Sú nevyhnutné pre tvorbu a maturáciu kostných buniek. Ich deficit v intrauterinnom období je spojený s neonatálnou retardáciou a spomalenou kostnou maturáciou. Efekt tyreoidálnych hormónov je realizovaný priamo (napr. prostredníctvom RANKL) i nepriamo (rastový hormón, rastové faktory, pohlavné hormóny, parathormón, vitamín D, atď.)

Hypertyreóza vedie k zvýšeniu kostnej resorpcie, poklesu BMD (preferenčne v oblasti kortikálnej kosti) a riziku vzniku fraktúr. Vyššie riziko vzniku osteoporózy majú aj ženy so subklinickou (endogénne a exogénne suprimovaným TSH) hypertyreózou.

Naopak hypotyreóza a jej následná substitučná liečba nemá u dospelých pacientov negatívny efekt na kostné tkanivo. U pacientov (najmä žien po menopauze) so subklinickou i manifestnou hypertyreózou je potrebné vyšetřovať BMD a aplikovať preventívne a v prípade potreby i terapeutické opatrenia.

ŠTÚDIA IMPACT – COMPLIANCE A ZOTRVANIE V LIEČBE ACTONELOM

J. Payer

I. interná klinika FN Bratislava, SR

Nedostatočné zotrvávanie pacientok v liečbe je hlavným problémom v účinnej liečbe postmenopauzálnej osteoporózy. Predpokladá sa, že skorá pozitívna verbálna informácia od lekára vo forme výsledkov kostných markerov bude viesť k lepšiemu „compliance“ a poklesu počtu prerušení osteoporotickej liečby počas dlhšieho obdobia, a tak aj k zvýšeniu účinnosti liečby.

Štúdia IMPACT (Improving Measurements of Persistence on Actonel Treatment) je najväčšia prospektívna štúdia na testovanie tejto hypotézy, ktorá používa výsledky zmeny kostného markera NTx.

Ciele: štúdia mala vo farmakologickej časti za cieľ sledovať vplyv podávania rizedronátu na marker kostnej resorpcie NTx a kostnú densitu BMD a súčasne ovplyvnenie týchto parametrov priebežným informovaním pacientok. V epidemiologickej časti monitorovať výskyt vybraných rizikových faktorov (RF) vo vzťahu k osteoporotickým zlomeninám (Fx) a zvlášť k tichej osteoporóze. V epidemiologickej časti boli pacientky rozdelené do 3 podskupín (1. predchádzajúca Fx +, RF +/-, 2. pred. Fx -, RF +, 3. pred. Fx -, RF - (tichá osteoporóza). Do štúdie bolo zaradených 7 166 žien vo veku 65–80 r., predtým nediagnostikovaných pre postmenopauzálnu osteoporózu. Pacientky súčasne spĺňali nasledovné kritériá: BMD $\leq -2,5$ (chrbtica alebo totálny femur) alebo BMD $\leq -1,0$ (ak bol výskyt netraumatických fraktúr po 45. roku). Pacientky boli zároveň požiadané, aby vyplnili EVOS dotazník rizikových faktorov a poskytlí vzorku krvi na genotypizáciu.

Tie pacientky, u ktorých sa potvrdila osteoporóza (viac ako 2 000 pacientok), sa liečili 5 mg rizedronátu denne počas 12 mesiacov. Súčasne užívali kalcium 500 mg a vitamín D 400 IU denne. Pacientky boli informované o ich najzávažnejších rizikových faktoroch (nízka telesná hmotnosť, prítomnosť netraumatickej fraktúry po 45 r. a výskyt fraktúry krčka u matky).

V 21 krajinách celého sveta sa aktívne zapojilo 172 centier. Centrá boli 1 : 1 randomizované na informované (pacientky boli vo forme grafu informované lekárom o účinnosti liečby pomocou zmeny NTx po 10 a 22 týždňoch liečby) a na neinformované (informáciu dostali po ukončení liečby). NTx bolo stanovované v centrálnom laboratóriu. Denne sa v zaslepenej forme získavali a zaznamenávali informácie o „compliance“ pacientok a ich zotrvávaní v liečbe pomocou elektronických monitorovacích čipov, ktoré boli vo forme uzáveru rizedronátovej fľaštičky.

U pacientok sa tiež hodnotila zmena BMD po 52 týždňoch a ko-relovala sa so zmenami NTx po 3 a 6 mesiacoch [7,8]. Po 3 mesiacoch bola zmena NTx -35% a po 6 mesiacoch až -39% . Zmena CTx po 3 mesiacoch bola -49% a po 6 mesiacoch -55% . Zmena BMD chrbtice po 1 roku bola $+4\%$ [9]. Takisto sa sledovala závažnosť správneho diagnostikovania zlomeniny stavca, kde falošná negatívita bola v 43% a falošná pozitívita v $9,2\%$ prípadov [10].

V Slovenskej republike sa zapojili do štúdie 2 centrá:

Centrum č. 2101: NÚRCH v Piešťanoch bolo informované centrum (44 skrínovaných/16 liečených pacientok, pomer 1 : 2,75).

Centrum č. 2102: I. interná klinika FN v Bratislave bolo neinformované centrum (45 skrínovaných/15 liečených pacientok, pomer 1 : 3).

Predbežné výsledky v SR potvrdzujú danú hypotézu a naznačujú, aká je dôležitá informovanosť pacientok pre ich ďalšiu úspešnú spoluprácu v liečbe.

Literatúra:

1. Delmas, P. et al. JBMR, 15, 2000.
2. Watts, N.B. et al. 65-ASMACR, 2001.
3. Roux, C. et al. ASBMR, 2001.
4. Delmas, P. et al. Ost.Int., 13, 2002.
5. Delmas, P. et al. ASBMR, 2001.
6. Delmas, P. et al. Ann Rheum Dis., 61, 2002.
7. Eastell, R. et al. Ost. Int., 13, 2002.
8. Garnero, P. et al. Ost.Int., 13, 2002.
9. Eastell, R. et al. ECTS, 2003.
10. Delmas, P. et al. JBMR, 15, 2001.

VPLYV TRANSFER FAKTORU NA BIOCHEMICKÉ UKAZOVATELE KOSTNÉHO OBRATU, BMD A BMC U OVARIKTOMOVANÝCH POTKANÍ

J. Rovenský, K. Švík, M. Stančíková, R. Ištok

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany, SR

Transfer faktor (TF) je dialyzát homogenátu ľudských leukocytov (Immodin®, Sevapharma, a. s., ČR). Používa sa pri rôznych imunodeficientných stavoch najmä na stimuláciu bunkami sprostredkovanej imunity. Z klinických údajov je známe, že priaznivo pôsobí na kostnú tvorbu pri chronických osteomyelitidách a prispieva k obmedzeniu osteolytických metastáz. Cieľom tejto štúdie bolo overiť účinok TF na biochemické ukazovatele kostnej resorpcie a kostnú densitu na modeli postmenopauzálnej osteoporózy u ovariektomovaných potkaníc.

Dospelé samice potkanov kmeňa Sprague Dawley (270 ± 10 g) boli bilaterálne ovariektomované (OVX) a simulovane operované (SHAM). Po operácii sa zvieratá rozdelili do troch skupín: SHAM kontroly, OVX potkanice a zvieratá liečené s 0,25 ml TF na zvieratá subkutánne 3x týždenne, celkom 9 týždňov. Skrmovala sa štandardná krmná zmes vo vypočítaných dávkach podľa dennej potreby zdravých zvierat s dostatočným obsahom vápnika. V štúdiu sa sledovali: pyridinolín (Pyr), deoxypyridinolín (DPyr), kreatinín v moči, NO_2^-/NO_3^- v sére, kostná minerálna densita (BMD) a kostný minerálny obsah (BMC) celého tela a femuru.

Hodnoty Pyr a DPyr v moči boli cca 2krát vyššie u OVX potkaníc ako u SHAM kontrol na 28. deň štúdie. TF signifikantne znížoval hodnoty Pyr aj DPyr v moči ($p < 0,05$). Naopak, dusitaný/dusičnan, ktoré sú v sére u OVX potkaníc preukazne nižšie v porovnaní so SHAM kontrolami, TF signifikantne zvyšuje

($p < 0,001$). BMD celotelová ako aj femuru mali tendenciu sa zvyšovať u zvierat liečených TF. Preukázateľne vyšší u liečených zvierat bol však len BMC celého tela v porovnaní s OVX kontrolami.

Výsledky našej práce ukazujú, že transfer faktor u ovariektomovaných potkaníc pozitívne ovplyvňuje kostný metabolizmus, znižuje markery kostnej resorpcie a naopak zvyšuje koncentráciu NO_2/NO_3 v sére i celotelový kostný minerálny obsah.

THE THERAPEUTIC EFFECTS OF D-HORMONE ANALOGS ON BONE STRENGTH AND PREVENTION OF FALLS AND FRACTURES IN OSTEOPOROTIC PATIENTS

E. Schacht

Metabolic Bone Disease Unit, University Clinic Balgrist, Zurich, Switzerland

Osteoporosis is a multifactorial disease characterized by low bone mineral density (BMD), decreased bone quality, neuromuscular deficiencies and therefore increased risk of falls. In the growing efforts to increase BMD, physicians often ignore the other basic pathological factors, that also cause the development of fractures.

Established osteoporosis in older patients of both sexes is characterized by decoupled bone remodeling induced by sex hormone deficits and by a somatopause (Insulin-like Growth Factor [IGF]-deficit), but also by lack of vitamin D and by reduced synthesis of D-Hormone in kidneys and bone as well as by a lack of receptors and/or receptor affinity for D-Hormone (VDR's) in the target organs. As consequences of these facts there are an endocrine increase of parathormone (PTH) and a paracrine decrease of Transforming Growth Factor [TGF]- β . Parallel to the decreased bone strength there happen a loss of muscle power and performance, an increase of balance disorders and, very important, an increasing risk of „intrinsic“, nonsyncopal, locomotoric falls. There seemed to be a positive correlation between neuromuscular deficiencies and BMD. In principle age-related sarcopenia is besides of reduced physical activity the consequence of a reduction of fast-twitch type II muscle fibers, decreased IGF-1 and increased cytokine levels, e.g. IL-6 and TNF- α . Low D-Hormone- and high PTH-levels play also an important role because proximal muscle weakness is a well-known clinical sign in hyperparathyroidism and disturbances of vitamin D metabolism. A positive correlation was found between muscle strength and D-Hormone serum levels in elderly.

Especially in Alfacalcidol therapy, D-Hormone is safely provided to the body in circumvention of its own regulation, by means of which higher hormone concentrations can be achieved in the target tissues than by administration of plain vitamin D independent of the vitamin D status and the inhibition of vitamin D activation in the kidney or resistance to vitamin D (VDR deficits). There is evidence that D-Hormone Analogs (Alfacalcidol, Calcitriol) normalizes PTH, increases number and activity of osteoblasts, directly inhibits osteoclasts and normalizes the „high bone turnover“ in the elderly osteoporotic patients. The D-Hormone Analogs have in addition effects on skeletal muscle function. D-Hormone receptors have been found in skeletal muscle cells. Treatment induces an increased number of fast-twitch type II muscle fibers, increases IGF-1 serum levels, improves functional abilities, e.g. time taken to dress and walking distance, improves reduced muscle strength (isometric knee extension strength) in elderly and in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Besides of the known effects on vertebral fracture rate there are new clinical data confirming that D-Hormone Analogs are reducing peripheral fractures by reducing falls.

The expanded understanding of the pathogenesis of Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) with its disturbed calcium homeostasis and its impaired bone/muscle metabolism and the pharmacological effects of D-Hormone Analogs, counteracting such iatrogenic bone loss, and possibly muscle deficits, explain the par-

ticularly good clinical efficacy in this most frequent form of secondary osteoporosis.

Due to its immunomodulating properties D-Hormone Analogs are in addition suitable for prevention of bone loss induced by chronic inflammatory diseases or by organ transplantations and for reduction of fractures in these high risk groups. High serum cytokine levels (TNF- α , IL-1, IL-6) increase bone resorption, decrease bone formation and increase muscle weakness. TNF- α inhibits the expression of 1α -Hydroxylase in the kidney and by this way reduce D-Hormone levels. D-Hormone Analogs regulate the cytokine homeostasis (TNF- α ↓; IL-12↓; IL-4↑; TGF- β ↑) and increase the activity of suppressor cells (CD₈ and Th₂). These effects are responsible for the improvement of the disease modifying therapy in chronic inflammatory diseases, the decrease of pain and the reduction of immunosuppressive drugs in organ transplantation.

Summary: D-Hormone Analogs have multifactorial effects in different organs. By regulating bone remodeling, improving bone quality, reducing neuromuscular deficiencies and prevention of falls D-Hormone Analogs reduce vertebral and peripheral fractures in different types of osteoporosis. The mode of action on muscle power is unique and differentiate this form of therapy from all other antiosteoporotic drugs, which all have no influence on falls. The fact that D-Hormone is a body-own immunomodulator explains the advantageous efficacy in GIOP-/Inflammation-induced osteoporosis.

RIZEDRONÁT – NIELEN POKLES BIOCHEMICKÝCH MARKEROV KOSTNÉHO OBRATU ...

J. Schudichová¹, I. Trnovská², J. Hlíbik³, J. Málík³

¹MFN ÚKB Martin, SR, ²NZZ Sučany, SR, ³NZZ Martin, SR

Cieľ práce: upozorniť na skutočnosť, že nielen nález poklesu koncentrácie biochemických kostných markerov, ale taktiež ich elevácia, je výsledkom úspešnej antirezorpcnej liečby rizedronátom.

Metódy: minerálovú bilanciu a metabolický obrat sme hodnotili v súbore 45 postmenopauzálnych žien s osteoporózou, s priemerným vekom 59 rokov, na liečbe rizedronátom. Kontrolnú skupinu tvorilo 20 žien s osteoporózou bez terapie. Sledovali sme štandardné biochemické markery kostného obratu, doplnené o kostný izoenzym ALP, osteocalcín a hydroxyprolín. Pre štatistické spracovanie boli zhodnotené výsledky pred započatím a po deviatich mesiacoch liečby rizedronátom.

Výsledky: zaznamenali sme štatisticky významný vzostup sérových koncentrácií Ca, ion. Ca a vzostup aktivity ALP, ktorý nepresahoval referenčné rozsahy.

Záver: naše výsledky jednoznačne dokazujú, že nielen väčšinou prezentovaný pokles, ale práve elevácia biochemických markerov kostného metabolizmu je výsledkom zlepšenia kvality kostnej hmoty a úspešnosti antirezorpcnej liečby rizedronátom.

DENZITA KOSTNÍHO MINERÁLU A MOČOVÁ EXKRECE N-ACETYL-BETA-D-GLUKOS-AMINIDASY U DĚTSKÝCH PACIENTŮ S IDIOPATICKOU HYPERKALCIURIÍ

S. Skálová¹, V. Palička², Š. Kutílek³

¹Dětská klinika a ²Osteocentrum, Fakultní nemocnice Hradec Králové, ³Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha

Úvod a cíle: Idiopatická hyperkalciurie (IH) je definována jako hyperkalciurie, která přetrvává i po úpravě dietních odchylek, a která nemá jasnou příčinu. Uvažuje se mj. o poruše tubulární reabsorpce vápníku. Časným indikátorem tubulárního postižení je enzym N-acetyl-beta-D-glukosaminidasa (NAG) lokalizovaný v lysozomech proximálního tubulu. V dostupné literatuře existují rozdílné názory, týkající se močové exkrece NAG u pacientů s IH

a vztahu mezi IH a stavem skeletu. Naším cílem bylo vyšetřit NAG a densitu kostního minerálu (BMD) u dětských pacientů s IH.

Pacienti, materiál, metodika: U 18 pacientů s IH (12 chlapců a 6 dívek, průměrný věk $10,3 \pm 5,5$ roku) byly vyšetřeny koncentrace NAG/kreatinin v moči (U-NAG), močová exkrece kalcia v mmol/kg/24 hodin (U-Ca) a u 11 dětí z tohoto souboru byla též vyšetřena BMD metodou DXA. Získané výsledky byly vyjádřeny jako Z-skóre, porovnané s již dříve publikovanými referenčními hodnotami a vzájemně korelovány.

Výsledky: Kalcieurie byla významně zvýšená oproti referenčním hodnotám ($p < 0,0006$), obdobně jako hodnoty U-NAG ($p < 0,006$), zatímco hodnoty BMD byly sniženy ($p < 0,001$). Nebyla zjištěna korelace mezi U-NAG a U-Ca ($r = 0,2$). Byla zjištěna vysoká inverzní a významná korelace mezi BMD a U-Ca ($r = -0,8$, $p < 0,01$), hodnoty U-NAG a BMD nekorelovaly ($r = -0,3$).

Závěr: U pacientů s IH lze předpokládat tubulární postižení, jehož stupeň nejspíše nesouvisí se stupněm hyperkalcie. Pacienti s IH mají sníženou densitu kostního minerálu v závislosti na ztrátách kalcia močí. K detailnějšímu objasnění těchto vztahů jsou nutné další studie.

SEKUNDÁRNÍ HYPERPARATYREÓZA – NADÁLE AKTUÁLNÍ PROBLÉM CHRONICKÝCH NEFROPATÍ

I. Sotorník, P. Bubeníček, L. Karasová, M. Adamec, M. Kouba
IKEM a ÚVN – Střešovice, Praha

Sekundární hyperparatyreóza (2HPT) a aplastická kostní choroba jsou stěžejními typy renální osteopatie, vyvíjející se v průběhu renální insuficience a chronického dialyzačního léčení (CHDL). Předmětem sdělení je první typ kostních komplikací. I když v patogenezi a v možnostech medikamentózního léčení 2HPT se objevují nové poznatky, zůstává potřeba chirurgického zákroku na příštích těliscích (PT) – paratyreoidektomie (PTE) naléhavá.

Metody vyšetřování a výsledky: Byly hodnoceny některé patogenetické faktory 2HPT ve světle našich zkušeností: vývoj hyperfosfatémie v hyperbolické závislosti na poklesu renální funkce, deficit vitamínů D3 v CHDL, úroveň dereminalizace skeletu ve spojitosti s dobou CHDL, současný nárůst četnosti provedených PTE. Byly zmíněny novější diagnostické postupy zaměřené na cytokiny kostní remodelace.

Souhrn: Hyperfosfatémie, jako nejzávažnější elektrolytová porucha 2HPT, je rovněž riziková pro vznik vaskulárních kalcifikací. Korekce deficitu kalcitriolu je zatím nejdostupnějším prostředkem konzervativního léčení 2 HPT limitovaného histomorfologickou strukturou PT. Techniky PTE jako ultimum refugium nebyly dosud překonány. Densitometrie skeletu je prostředkem monitorování klinického stavu nemocných.

ZMĚNY SÚČASNÝCH NÁZOROV NA HODNOTENIE DEFICITU VITAMÍNU D A JEHO SUPLEMENTÁCIU

V. Spustová, K. Štefková, R. Džurík

Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, SR

V súčasnosti je zhoda, že koncentrácia $25(\text{OH})\text{D}_3$ je relevantným indikátorom celkového statusu vitamínu D v organizme, nakoľko predstavuje množstvo vitamínu D syntetizovaného v organizme a prijatého potravou. Diskusia sa vedie o koncentráciách vitamínu D, ktoré charakterizujú hypovitaminózu, resp. jeho deficit a množstve vitamínu D, ktoré je potrebné na korekciu. Podľa súčasného patofyziologického prístupu sa definovala najnižšia hodnota referenčného rozsahu 50 nmol/l (20 ng/ml) optimálna koncentrácia vitamínu D v rozmedzí 100–150 nmol/l (40–60 ng/ml). V mnohých krajinách takúto koncentráciu nedosahuje 50–70 % obyvateľstva. Obzvlášť rizikové sú skupiny starších ľudí, aj keď majú normálnu funkciu obličiek. Pri zníženej funkcii obličiek dostatok $25(\text{OH})\text{D}_3$ má mimoriadny význam, lebo syntéza

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sa stáva substrát dependentnou.

Denné odporúčané dávky vitamínu D (nutričné dávky) 400–800 IU sú dostatočné pre štandardnú populáciu, nevedia však korigovať deficit vitamínu D. Viaceré štúdie poukazujú na efektívnosť a bezpečnosť podávania 2 000–2 500 IU/d. V pilotnej štúdii sme overili dávku 2 100 IU/d u postmenopauzálnych žien s osteoporózou. Koncentrácia $25(\text{OH})\text{D}_3$ sa zvýšila z rozsahu deficitu na dolný rozsah optimálnych koncentrácií vitamínu D, koncentrácia $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sa nemenila. Nezistili sme žiadny prípad hyperkalcémie. Uvedené množstvo vitamínu D je možné podať aj kumulatívne raz do týždňa, t.j. 15 000–20 000 IU.

Záverom: suplementácia stredne vysokými dávkami vitamínu D sa javí bezpečná a efektívna u ľudí s rizikom deficitu vitamínu D (postmenopauzálna ženy so zníženou kostnou densitou, starší ľudia) a je efektívna aj u pacientov s mierne a stredne ťažko zníženou funkciou obličiek v dôsledku veku alebo renálneho ochorenia. Takáto jednoduchá stratégia pomôže znížiť prevalenciu sekundárnej hyperparatyreózy u jedincov bez renálneho ochorenia alebo aj s primárnym renálnym ochorením.

CHRÁNIČE KYČLÍ: CO NOVÉHO

V. Šmajstrla, L. Bortlík, J. Volský

NZZ Bormed

Fraktur kyčelní oblasti epidemicky pribýva a stávajú sa stále väčším zdravotným a ekonomickým problémom rozvinutých zemí. Chrániče kyčlí (hipsavers, hip-protectors) jsou uznávaným a široce používaným prostředkem k prevenci osteoporotických zlomenin kyčelní oblasti u rizikových nemocných. Jde o kalhotky se speciálními vycpávkami (měkkými nebo skořepinovými) v oblasti velkého trochanteru. Kalhoty se podvlékají pod běžné oblečení, optimální je nepřetržité nošení ve dne i v noci. Vyrábějí se v mnoha velikostech a modifikacích v několika zemích. Jejich účinnost byla prokázána v laboratorních testech i v klinických studiích. V laboratorních testech bylo prokázáno snížení energie nárazu na trochanter pod práh fraktury i při energiích nárazu blížících se 10kN. V klinických studiích se pak snížení rizika zlomenin při náhodném pádu pohybuje kolem 50 %. V práci jsou uvedeny novější klinické studie vč. prací týkajících se cenové efektivity.

Chrániče kyčlí jsou tedy vhodným doplňkem ostatních způsobů léčby osteoporózy. Vzhledem k cenové výhodnosti, prokázané účinnosti, snadnosti použití a bezpečnosti by se měly stát nedílnou součástí všech strategií, které si kladou za cíl snížit četnost devastujících zlomenin kyčelní oblasti.

PREVENTÍVNÝ FAKTOR OSTEOPORÓZY – PRÍJEM VÁPNIKA FORMOU MLIIEKA A MLIIEČNYCH VÝROBKOV

K. Šramková

Konzum mlieka a mliečnych výrobkov je významný protektívny faktor osteoporózy. Okolo 50–70 % dennej potreby vápnika je hradených mliekom a mliečnymi výrobkami. Osoba, ktorá pravidelne nekonzumuje mlieko alebo mliečne výrobky, prijíma denne v potrave 400–500 mg vápnika. Asi 500 mg vápnika možno doplniť konzumáciou mliečnych výrobkov.

Monitorovali sme príjem vápnika z konzumácie mlieka a mliečnych výrobkov u náhodne vybraných 94 žien – univerzitných študentiek odboru Vedecká výživa ľudí SPU Nitra s priemerným vekom $21,36 \pm 1,21$ rokov (vo veku 20–25 rokov). Metódou 24-hodinových nutričných protokolov – retrospektívnych stravovacích anamnéz sme sledovali konzumáciu mlieka a mliečnych výrobkov (potravín i mliečnych nápojov) v priemere za jeden deň. 24-hodinové nutričné protokoly vyplňali študentky pri riadenom rozhovore. Na základe množstva skonzumovaných mliečnych potravín a nápojov sme pomocou softwaru Alimenta 3.0, ktorý využíva slovenskú banku dát zloženia potravín (Výskumný ústav potravinár-

sky, Bratislava, 1998) vypočítali príjem vápnika a energie do organizmu touto formou a porovnali s odporúčanými výživovými dávkami (OVD) [Kajaba et al., 1997] u žien s ľahkou prácou vo veku 19–34 rokov.

V skupine žien sme zistili konzum mlieka a mliečnych výrobkov, ktorý dodáva priemerne $456,13 \pm 336,26$ mg vápnika, čím je OVD pre denný príjem 900 mg vápnika pokrytá na $49,59 \pm 37,69$ %. Sledované ženy prijímali z denného konzumu mliečnych potravín i nápojov vápnik v rozsahu 0–1 426,15 mg denne, čím bola OVD pre príjem vápnika krytá na 0–158, 46 %.

Hodnotením krytia dennej energetickej potreby konzumom mlieka a mliečnych výrobkov, sme zistili priemerný energetický príjem $1\,229,92 \pm 905,64$ kJ ($290,75 \pm 218,34$ kcal), čím je odporúčaný príjem energie na deň (9 500 kJ, resp. 2 270 kcal pre sledovanú skupinu žien) splnený na $12,95 \pm 9,53$ %. Príjem energie bol v rozsahu 0–4 245 kJ, resp. 0–1 015 kcal, čo predstavuje pokrytie OVD pre príjem energie u jednotlivých sledovaných probandov v rozsahu 0–44,68 %.

V štúdiu sme zistili, že konzum mlieka a mliečnych výrobkov kryje v sledovanej skupine populácie žien priemerne.

NUTRIČNÉ FAKTORY OSTEOPORÓZY

K. Šramková, K. Bitter

WHO zaradila osteoporózu do skupiny hromadných chorôb neinfekčného pôvodu (civilizačných chorôb). Ide o epidemiologicky závažné choroby, poruchy zdravia, oslabenia zdravia a zníženie zdatnosti v dôsledku civilizácie. Sú výsledkom epidémie neinfekčných chorôb (chorôb západnej kultúry) v dôsledku „westernizácie“ – akceptácie tzv. západného štýlu života.

Za stav zdravia zodpovedá z podielu štyridsiatich až päťdesiatich percent faktor životného štýlu vrátane nutričných faktorov. Na vznik a vývoj osteoporózy vplyvajú mnohé ovplyvniteľné i neovplyvniteľné rizikové faktory.

V súbore 107 náhodne vybraných žien vo veku 20–62 rokov (s priemerným vekom 43,9 rokov) sme merali kostnú densitu osteodenzitometrom Sahara Hologic v oblasti calcaneus nedominantnej dolnej končatiny a sledovali sme výskyt osteopénie a osteoporózy. Skúmali sme aj antropometrické parametre žien.

Nutričnou anamnézou sme sledovali stravovacie zvyklosti žien a vyhodnotili sme u nich konzumáciu mlieka a mliečnych výrobkov. Hodnotili sme protektívne a rizikové nutričné faktory osteoporózy a výsledky sme vyhodnotili chí-kvadrát testom.

Na základe osteodenzitometrie sme sledované ženy rozdelili do dvoch skupín – skupina A žien s normálnym nálezom kostnej denzity a skupina B s osteopéniou. Osteoporózu sme nediagnostikovali ani u jednej ženy.

Priemerná telesná hmotnosť bola v A skupine žien 67,4 kg a v B skupine 67,3 kg. Priemerná telesná výška žien bola 164,1 cm (A skupina) a 166,0 cm (B skupina).

V A skupine žien sme zistili priemernú hodnotu T-skóre $-0,01$ (minimum $-0,9$, maximum 2,8) a Z-skóre 0,9 (min. $-0,4$, max. 2,3); v B skupine T-skóre $-1,6$ (min. $-2,3$, max. -1) a Z-skóre (min. $-2,5$, max. 0,1).

Sledovaním nutričného faktora – konzumácie mlieka nutričnou anamnézou sme zistili, že v A skupine konzumuje mlieko 81,8 % žien a v B skupine 85,3 % žien (nesignifikantný rozdiel, $\chi^2 = 0,227$).

V konzumácii mliečnych výrobkov sme potvrdili signifikantný rozdiel – mliečne výrobky konzumuje 96,9 % žien z A skupiny a len 79 % žien z B skupiny ($P < 0,1$, $\chi^2 = 3,474$).

V štúdiu sme potvrdili protektívny nutričný faktor osteoporózy – konzumáciu mliečnych výrobkov.

ÚČASŤ OBLIČIEK A VEKU NA DYSBALANCIU MINERÁLOV U POSTMENOPAUZÁLNYCH ŽIEN

Štefíková K, Spustová V, Dzúrik R

Ústav preventívnej a klinickej medicíny, Bratislava, SR

Negatívna bilancia minerálov u postmenopauzálnych žien predstavuje kľúčový faktor rizika osteoporózy. Zatiaľ čo procesy príjmu a absorpcie minerálov sa študovali detailne, poznatky o renálnej účasti sú málo prehľadné.

Do sledovania sme zaradili 36 postmenopauzálnych žien s osteopéniou a osteoporózou vo veku 46–75 rokov, ktoré užívali 500 mg vápnika/d bez suplementácie vitamínu D. Koncentrácia vápnika (Ca) v plazme bola nízka, vekom sa nemenila; exkrécia Ca do moču vekom klesala ($r = -0,425$; $p < 0,01$) bez zmien frakčnej exkrécie Ca. Podobne vekom klesala aj exkrécia fosforu ($r = -0,335$; $p < 0,03$) a horčíka ($r = -0,355$; $p < 0,03$) do moču. Klírens kreatinínu sa vekom mierne, štatisticky nevýznamne znižoval. Koncentrácia 25(OH) cholecalciferolu v plazme bola v rozsahu stredného až ťažkého deficitu vitamínu D. Inverzne korelovala s vekom ($r = -0,357$; $p < 0,03$) a voľne korelovala s calciúriou ($r = 0,343$; $p < 0,04$). Koncentrácia 1,25(OH)₂ cholecalciferolu bola tiež nízka, vekom sa nemenila a korelovala s exkréciou Ca ($r = 0,458$; $p < 0,005$). Koncentrácia intaktného parathormónu bola v referenčnom rozsahu, vekom sa nemenila.

Záver: Dysbalancia minerálov, predovšetkým vápnika, sa u postmenopauzálnych žien vekom prehľbuje. Popri nedostatočnom príjme, resp. suplementácii vápnika sa za najvýznamnejšiu príčinu považuje nedostatok vitamínu D a klesajúca funkcia obličiek.

JE SIGNIFIKANTNÝ ROZDIEL V BMI U POSTMENOPAUZÁLNYCH PACIENTOK S FRAKTÚROU PROXIMÁLNEHO FEMURU OPROTI POPULÁCII BEZ ZLOMENINY?

B. Šteňo, J. Vojtášák, P. Císar, P. Hruzíková, E. Šteňová

II. Ortopedická klinika LF UK a NsP Ružinov, Bratislava, SR

Ciele práce: Cieľom práce je posúdiť všeobecne akceptovaný fakt o nižšom BMI u pacientok, ktoré utrpia fraktúru proximálneho femuru ako komplikáciu osteoporózy, oproti kontrolnej skupine pacientok bez fraktúry.

Metódy: Autori zaradili do štúdie pacientky hospitalizované v roku 2002 pre zlomeninu proximálneho femuru, vo veku nad 70 rokov, na II. Ortopedickej klinike v Bratislave. Kontrolnú skupinu tvorili pacientky, vo veku nad 70 rokov, denzitometricky vyšetrené na I. Internej klinike v Bratislave, bez anamnézy fraktúry stavca či proximálneho femuru. V každej skupine bolo zaradených 85 pacientok.

Výsledky: Priemerný vek v skupine pacientok so zlomeninou bol 78, 215 roka. Priemerné BMI v tejto skupine bolo 24,45. Priemerný vek v kontrolnej skupine pacientok bez zlomeniny bol 76,46 roka a priemerné BMI 25,29.

Záver/súhrn: Vyhodnotením oboch súborov sa autorom nepodarilo potvrdiť v sledovanej populácii signifikantný rozdiel medzi sledovanou skupinou pacientok s fraktúrou proximálneho femuru a bez osteoporotickej zlomeniny.

DEFICIENCIA VITAMINU D A HORMONÁLNY STAV OVLIVŇUJÚ ÚČINNOSŤ LÉČBY AMINOBISFOSFONÁTEM U MUŽŮ S KLINEFELTEROVÝM SYNDROMEM

J. Štěpán¹, P. Burckhardt², V. Hána¹

¹ interní klinika 1. LF UK, Praha, ²Département de médecine interne, University, Lausanne, Switzerland

Cieľom studie bylo posoudit účinnost dvouletého podávání ibandronátu (2 mg i.v. každé 3 měsíce) na densitu kostního minerálu (BMD) a biochemické markery kostní remodelace (m.j. C-terminální telopeptid kolagenu typu I, CTX, a N-terminální propeptid

kolagenu typu I, PINP) u 14 pacientů s Klinefelterovým syndromem. Před touto léčbou ztráceli pacienti ročně 1,3 % BMD v bederní páteři, 0,9 % BMD v krčku femoru, a 0,6 % BMD celotělově. Rychlost snižování BMD závisela významně negativně na koncentraci estradiolu v séru. V době zahájení léčby byl průměrný věk pacientů 55,2 r. (48–64 r.), a T-skóre (průměr ± SD) v bederní páteři bylo $-2,6 \pm 1,0$. Po 6 měsících léčby poklesla sérová koncentrace CTX o 39 %, a PINP o 55 % (obojí $p < 0,05$). Po 12 a 24 měsících léčby se BMD bederní páteře zvýšila (průměr ± SD) o $7,8 \pm 2,3$ % a $10,1 \pm 4,3$ %; v krčku femoru o $3,8 \pm 4,0$ % a $6,7 \pm 5,5$ %, a celotělově o $4,7 \pm 2,2$ % a $5,5 \pm 2,5$ %. Rychlost nárůstu BMD v krčku femoru statisticky významně korelovala se sérovou koncentrací testosteronu a negativně se sérovou koncentrací 25 hydroxyvitaminu D ($p < 0,005$). Po ukončení léčby se sérové koncentrace CTX a PINP zvýšily k hodnotám před léčbou a BMD v bederní páteři a v krčku femoru významně klesala. Ibandronát tedy účinně zvyšoval BMD ve všech měřených místech skeletu, ale jeho efekt byl ovlivněn deficiencí vitamínu D a upravil se po suplementaci vitamínem D. Změny biochemických markerů kostní remodelace byly v soulase s antiresorpčním mechanismem účinků inbandronátu.

MONITOROVÁNÍ LÉČBY OSTEOPORÓZY ANTIRESORPČNÍMI PŘÍPRAVKY

J. Štěpán

3. interní klinika 1. LF UK, Praha

Ve velkých klinických studiích léčby postmenopauzální osteoporózy kalcitoninem, raloxifenem, risedronátem i alendronátem bylo prokázáno po 3 letech užívání léků statisticky významné snížení rizika zlomenin obratlů. U žen starších 70 let, s pokročilým snížením denzity kostního minerálu (BMD) a s vysokým rizikem zlomenin, bylo prokázáno významné snížení rizika zlomenin proximálního femoru po 3 letech léčby risedronátem, případně alendronátem. U naprosté většiny pacientek tedy léčba měla očekávaný efekt. U naprosté většiny pacientek se při léčbě udržela a nebo lehce zvýšila BMD v páteři, případně v proximálním femoru, a snížily se koncentrace biochemických ukazatelů kostní remodelace. To jsou dva objektivní ukazatele, které lze v praxi užít i pro monitorování léčby. V klinických studiích u velkých skupin sledovaných osob byl zjištěn vztah mezi zvýšením BMD, resp. snížením biochemického markeru, a snížením rizika zlomenin. Klinicky relevantní je však pouze informace, jak BMD (marker) vypovídá o stupni odpovědi u jednotlivých osob, léčených přípravkem v registrované dávce. Vzhledem k nepřesnosti měření těchto ukazatelů lze ze změny BMD nebo markeru během léčby usuzovat, zda trend změny u dané pacientky odpovídá informaci z příslušné klinické studie léku. Potřebnou informaci lze získat vyšetřením BMD zpravidla po roce léčby všemi výše zmíněnými přípravky, vyšetřením biochemického markeru po 6 nebo 12 měsících léčby (v případě kalcitoninu, použitím dynamického testu, během 90 minut). Pokud je výpověď měření BMD a markeru souhlasně příznivá, ověřujeme jen BMD v doporučených intervalech a vyšetření markeru opakujeme jen v indikovaných situacích. Pokud BMD prokazatelně klesá a hodnoty markeru se průkazně nesnižují, považujeme za vhodné ověřit compliance a event. přehodnotit základní diagnózu či upravit léčbu. Pokud je informace BMD a markeru odlišná, je nutné údaje ověřit.

Závěr: V klinické praxi u naprosté většiny nemocných postačuje ověřit, zda se objektivní ukazatele stavu skeletu mění obdobným směrem, jako v příslušné klinické studii léku, která prokázala efekt léčby na riziko zlomenin.

OSTEOPORÓZA JE CHRONICKÝM ONEMOCNĚNÍM – DŮSLEDKY PRO LÉČBU

J. Štěpán

3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Určení prognózy a vhodných léčebných opatření u nemocných osteoporózou závisejí nejenom na podrobném zvážení příčin, průběhu, aktivity a rozsahu kostního onemocnění, ale také celkového zdravotního stavu nemocných. Vedoucím motivem pro vyšetření a léčbu je přítomnost rizika zlomenin, protože zlomeniny zhoršují kvalitu života, vedou k předčasnému úmrtí, a významně zvyšují náklady na zdravotní péči. Riziko zlomenin je mj. ovlivněno množstvím a kvalitou kostního minerálu, kvalitou organické kostní hmoty, stavem kostní remodelace (resorpce a novotvorby), mikroarchitekturou kosti, stupněm akumulace mikropoškození kosti, geometrií kostí a prodělanými zlomeninami. Neméně významnými jsou věk nemocných, neuromuskulární funkce a rizika pádů podmíněná zdravotním stavem a prostředím. Protože osteoporóza je chronickým onemocněním a nelze ji během několika let vyléčit žádným dostupným lékem, musejí být preventivní a léčebná opatření ke snížení rizika zlomenin zajišťována dlouhodobě (někdy i celoživotně). Vhodným medikamentosním opatřením je prevence a léčba postmenopauzální osteoporózy raloxifenem (Evista), který prokazatelně, dlouhodobě a setrvale příznivě upravuje stav skeletu, tedy množství a kvalitu kostní hmoty. Výhodné je zahajovat léčbu ještě dříve, než dojde k první zlomenině, protože po 3 letech užívání snižuje riziko první zlomeniny obratlů o 55 % a riziko mnohočetných zlomenin o 93 %. Raloxifen mimoto účinně (po 5 letech o 83 %) snižuje riziko i samotného vzniku osteoporózy u žen s vyšším rizikem osteoporózy. Léčba však významně snižuje riziko nové zlomeniny také u žen, které už zlomeninu prodělaly (po 4 letech o 38 %). Pokud ženy prodělaly mnohočetné nebo těžké zlomeniny obratlů, léčba významně snižuje riziko nové zlomeniny obratlů i zlomenin jiných kostí. Užívání léku je snadné a neomezuje pacientky. Důležitou motivací pro pravidelné užívání léku a setrvávání pacientek na léčbě je příznivý účinek raloxifenu také na jiné tkáně než kost (endometrium, kardiovaskulární systém), a zejména významné snížení rizika nádorového onemocnění prsní žlázy u žen s osteoporózou.

AKÝ JE OSUD PACIENTA PO ZLOMENINĚ BEDROVÉHO KLÍBU

S. Tomková, M. Šašala

VŠZ Nemocnica, a. s., Košice-Šaca, SR

Zaistenie dobrej kvality života ľuďom, ktorí sa dožívajú vyššieho veku, patrí medzi závažné úlohy súčasného zdravotníctva. Zlomenina bedrového kĺbu je jedným z faktorov, ktorý môže kvalitu života dramaticky zhoršiť.

Celoživotné riziko zlomeniny proximálneho femuru je 15–20 % u žien a 5 % u mužov. Počet fraktúr krčka femuru narástol v EÚ počas 4 rokov o 25 % (1996–2000). Nárast výdavkov na hospitalizačnú starostlivosť bol v EÚ počas troch rokov o 33 % (1997–2000). V celosvetovom meradle v priebehu 25 rokov hrozí zdvojnásobenie fraktúr femuru.

V práci podávame údaje o výskyte zlomenín proximálneho femuru pacientov našej nemocnice, ktorá má spád asi 100 000 obyvateľov. V priebehu 8 rokov (1995–2002) bolo hospitalizovaných 240 pacientov so zlomeninou bedrového kĺbu, ktorú sme mohli hodnotiť ako zlomeninu pri osteoporóze. Jednu tretinu tvorili muži, dve tretiny ženy, priemerný vek mužov bol nižší – 69 rokov, u žien 76 rokov. Výskyt zlomenín v našom regióne vykazuje nárast, od r. 1995 sa počet pacientov oproti r. 2002 takmer strojnásobil. Z toho fraktúry krčka tvorili 44 %, zlomeniny pertrochanterické 45 % a najmenej časté sú, ako je udávané aj v literatúre, tak aj u nás, subtrochanterické zlomeniny: 11 %. Úmrtnosť po zlomeni-

nách proximálního femuru sa udáva v jednotlivých krajinách od 20–30 %, v našom súbore bola úmrtnosť do roka 29 % u mužov, pričom do 14 dní to bolo 6 % pacientov. U žien bola úmrtnosť o niečo nižšia – 24 %.

Napriek stúpajúcemu počtu pacientov so zlomeninou bedrového kĺbu v epidemiologických údajoch sa udáva, že úmrtnosť po zlomenine postupne klesá, čo určite súvisí s úrovňou poskytovania zdravotníckych služieb. V našom súbore poklesla takmer sedemnásobne.

Zlomenina bedrového kĺbu je stále vážna akútna situácia, spojená s bolesťou, takmer vždy si vyžaduje operačné riešenie. Operácia znamená imobilizáciu. Až polovica pacientov, ktorí prežijú má sťaženú pohyblivosť, sú odkázaní často na trvalú pomoc inej osoby. U väčšiny pacientov nasleduje dlhodobá rehabilitácia, je nutné opatrovanie, či dlhodobá ústavná starostlivosť. Pacient po zlomenine je v každom prípade obmedzený v bežných denných činnostiach a celková kvalita života po zlomenine je neporovnateľne horšia ako pred ňou.

LOKÁLNA OBSERVANČNÁ ŠTÚDIA S PREPARÁTOM RALOXIFÉN (EVISTA®) – ZÁKLADNÁ CHARAKTERISTIKA SÚBORU

P. Vaňuga¹, J. Rosa², M. Noskovič², A. Ritomský³

¹Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Lubochňa, ²Eli Lilly SR, ³Fakulta sociálnych a ekonomických vied Univerzity Komenského, Bratislava, SR

Pozitívne výsledky randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) sú nevyhnutným predpokladom k registrácii príslušného lieku v danej terapeutickú indikácii. Tento typ štúdií je však zviazaný s radom vstupných a vylučujúcich kritérií. Interpretácia dát, získaných pomocou RCT a ich aplikácia na klinickú prax však môže reálne využitie príslušného lieku zkrasovať.

Observačná štúdia (OS) predstavuje epidemiologické sledovanie pacientov v neselektovanej populácii, nezahŕňa terapeutickú intervenciu a rešpektuje štandardný priebeh starostlivosti o pacientky. Pomocou týchto štúdií je možné rozpoznať dosiaľ nepoznané, vzácne a dlhodobo nežiaduce účinky, či naopak prospešnosť lieku. Pomocou OS je tiež možné sledovať i spôsob užívania preparátu či ekonomické implikácie.

Prezentované údaje obsahujú základné informácie o súbore pacientok, zaradených do osemnásťmesačnej prospektívnej observačnej štúdie s hydrochloridom raloxifénu (preparát EVISTA®), ktorá v súčasnej dobe prebieha v Slovenskej republike. Primárnym cieľom štúdie je stanovenie spolupráce (compliance) pacientok, pričom medzi sekundárne ciele sa zaraďuje spokojnosť pacientok s liečbou, vplyv na kvalitu života, bezpečnosť a sledovanie ďalších informácií významných z hľadiska zdravotného stavu postmenopauzálnych žien s osteoporózou.

Autori sa domnievajú, že ako prezentované základné charakteristiky, tak predovšetkým finálne výsledky sledovania napomôžu pochopiť skutočnú úlohu skúmaného preparátu v liečbe postmenopauzálny osteoporózy na Slovensku.

ALENDRONÁT V LÉČBE DĚTSKÝCH PACIENTŮ S OSTEOGENESIS IMPERFECTA – 3LETÉ ZKUŠENOSTI

V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Osteogenesis imperfecta je relativně vzácné onemocnění, vedoucí k frakturám a deformitám dlouhých kostí. Dosavadní léčba kalcitoninem, kalcie a vitamínem D měla pouze minimální vliv na kostní densitu a nesplnila očekávání z hlediska redukce zlomenin. Nárůst kostní denzity po této trojkombinaci dosahoval pouze 4,6 % za rok. První uspokojivé výsledky byly dosaženy až pamid-

ronátem, proto jsme po souhlasu rodičů zahájili léčbu dalším vyšším typem bisfosfonátu alendronátem. Sledovali jsme 30 dětí s OI (prům. věk 13,7 roku). V průběhu jednoróční terapie jsme u dětí starších 10 let podávali 10 mg alendronátu denně a u dětí 4–10 let užívali dávku 5 mg. Z-skóre bylo na počátku terapie u všech pacientů pod –2,5 při nasazení kalcitoninu, v době nasazení alendronátu –2,1 a měli více než 2 fraktury za rok. Po jednoróční léčbě alendronátem jsme zaznamenali signifikantní zvýšení kostní denzity v bederní páteři 14,5 %, při další kontrole po 3 letech 6,3 %. V ostatních lokalizacích kyčle a předloktí jsme sice kostní densitu měřili, ale vzhledem k deformitám nešlo o srovnatelná data. Vyšší nárůst jsme pozorovali u mobilních pacientů, nárůst kostní denzity u částečně imobilních pacientů (2 pacienti z našeho souboru) byl výrazně nižší. V průběhu prvního roku terapie jsme zaznamenali u našeho souboru pouze jednu zlomeninu při adekvátním traumatu a to zlomeninu bérce při lyžování u chlapce s osteogenesis I. typu dle Sillence. Nepozorovali jsme žádné vedlejší účinky jak v laboratorních hodnotách našich pacientů ani nežádoucí gastrointestinální účinky. Hladiny osteokalcinu, prokolagenu III, N-telopeptidu a crosslinks poklesly signifikantně v prvním roce, další pokles osteokalcinu z 82,9 na 76,5 ng/ml, PIIINP z 11,6 na 9,69 µg/l, telopeptidu 8,6 na 8,07 ng/ml nebyly signifikantní. Signifikantní byl pouze pokles crosslinks z 25,7 na 13,9 nM/mMkrea. Při léčbě alendronátem nedošlo k poklesu PICO, nesignifikantně se zvýšil z 153,8 na 163,9 µg/l. Když jsme měřili metakarpofalangeální index, měli jej všichni pacienti v průměru vyšší a to vlevo 8,57 a vpravo 8,58. Pacienti s osteogenesis imperfekta měli signifikantně větší obvod hlavy. Radiologické kontroly našich pacientů prováděné většinou po drobných traumatech, které nebyly doprovázeny zlomeninou neprokázaly negativní efekt na kost či růstovou ploténku.

DENZITOMETRIE – NEJČASTĚJŠÍ CHYBY A ARTEFAKTY

V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Autor ve své práci shrnuje nejčastěji zaznamenávané chyby při polohování pacienta či při centraci skenu provádějícím operátorem.

Řadí sem jednak malý výřez tzv., oblast zájmu ROI musí u páteře zachycovat obě lopaty kosti kyčelní a obratel Th 12. Podobně oblast kyčle musí zachycovat oblast acetabula, celou hlavici, malý trochanter by měl být identifikovatelný, nikoliv však výrazně přesahovat mediální kortikalis, protože v tomto případě by to znamenalo výraznou zevní rotaci končetiny, která může výrazně zkreslit výsledné BMD. Změny způsobené rotací mohou být větší než změny dosažitelné antiresorpčními preparáty za jeden rok. Pokud jsou dobře stanovené ROI, pak lze identifikovat event. další chyby, např. posun skenu o jedno obratlové tělo, který rovněž vzhledem k nestejně ploše obratlových těl změní výsledek měření. Vždy je třeba vyloučit degenerativní a artrotické změny, které výrazně zvýší výsledné BMD. Stejně tak interní a externí artefakty. Mezi interní počítáme sklerotický plát v aortě, cholelithiázu a urolithiázu a rovněž i spolknutou kalciovou tabletu. Mezi externí řadíme zipy, knoflíky a jiné rtg kontrastní části oděvu, které jsou přítomné v měřených oblastech. Zcela jinou kapitolou jsou anatomické změny jak v oblasti páteře – sakralizace L5 a lumbalizace S1, stavy po neurochirurgických operacích a rovněž dysplastické změny po vrozeném vykloubení kyčelního kloubu či aseptické nekróze hlavice či skluzu při coxa vara adolescentia. V posledních letech se můžeme u pacientek setkat i se svorkami po cholecystectomii, implantáty při cévním bypassech či jinými artefakty po korekčních operacích.

Zvláště výrazné zkreslení může nastat, je-li denzitometrie provedená v krátkém časovém úseku po rtg kontrastním vyšetření střev a určité zkreslení přináší i předchozí scintigrafie skeletu. Dal-

ším faktorem je i osobní chyba operátora. Vzhledem k tomu, že výše uvedené změny, jak už bylo výše konstatováno, mohou mnohonásobně převyšovat změny, které můžeme dosáhnout i za 2 roky léčby i těmi antiresorpčními preparáty, které mají výrazné změny BMD, mohou tyto chyby u některých pacientů, buď zcela zdiskreditovat či naopak nadhodnotit nefektivní léčbu. Při hodnocení je třeba vzít tyto skutečnosti v úvahu, neboť mají vliv na ekonomiku ale i efektivitu použité léčby. Navíc cílem léčby již dávno není zvýšit kostní denzitu, ale zabránit zlomeninám a zlepšit kvalitu života pacientů a tyto priority je třeba si uvědomit i při diagnostice.

RIZIKO ZLOMENINY PO PŘEDCHOZÍ FRAKTUŘE

V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Ve Velké Británii se každoročně vyskytuje více než 180 000 osteoporotických fraktur: 70 000 fraktur kyčle, 25 000 symptomatických vetebrálních fraktur a 41 000 fraktur zápěstí. V západním světě stoupá výskyt fraktur kyčle u mužů a žen nad 75 let exponenciálně s věkem. 1 rok po proděláné fraktuře kyčle: 40 % pacientů není schopno samostatně chodit, 60 % je omezeno v alespoň jedné z činností běžného života, 80 % je omezeno v náročnějších činnostech. V prvním roce po úraze potřebuje 27 % pacientů domácí ošetrovatelskou službu, po 1. roce toto číslo klesá na 14 %, avšak 30 % stále vyžaduje pomoc v domácnosti. Z pacientů, kteří před úrazem byli úplně samostatní, se jich 18 % stane závislými na pomoci a 8 % jich vyžaduje domácí ošetrovatelskou službu. Celoživotní riziko zlomeniny dolního konce radia a ulny je u žen 16 %, což je podobné jako u zlomenin kyčle. Během posledních 50 let narůstá počet zlomenin předloktí u dětí.

Starší lidé mají tendenci lázat si konce dlouhých kostí, častěji na proximálním konci. Mezi lety 1950/54 až 1983 se prevalence vetebrálních fraktur na normálních laterálních hrudních rentgenových snímcích zvýšila pětkrát. Podobně se zvýšila incidence „fragilních fraktur“ distálního radia, proximálního humeru, kotníku, kondyly tibie a pately mezi 50. a 80. lety. Po prodělané zlomenině BMD pokračuje v poklesu zhruba 4–5 % za rok na neporaněném kyčli v prvním roce po zlomenině a zvyšuje tak riziko následné zlomeniny. Ztráta BMD u pacienta po zlomenině může být až 5x vyšší než u populace bez zlomeniny. U pacientů se zlomeninou v oblasti kyčle je o 2,4 % vyšší ztráta v oblasti páteře, tyto nálezy korelují s hladinami 1,25 dihydroxyvitaminu D. Procentuální ztráta byla největší u pacientů s nejvyšším výchozím BMD a dosahovala 5 % ročně u pacientů, jejichž BMD je větší než 1 g/cm². V souboru 1 288 mužů a žen s frakturou distálního předloktí bylo riziko vetebrální fraktury u žen 5x vyšší a u mužů 10x vyšší!!!

Závěry: Nízká BMD může být pokládána za rizikový faktor pro následnou zlomeninu.

U starších žen anamnéza jakékoliv zlomeniny je spojena s rizikem následné zlomeniny. Jako rizikový faktor pro zlomeninu kyčle má zlomenina zápěstí větší význam u mužů než u žen.

Délka krčku femuru je samostatný rizikový faktor a důležitější než BMD. V závěru práce autor rozebírá rozdíly v rizikových faktorech mezi ženami a muži a jejich prevencí.

KOSTNÍ STRUKTURA, JEJÍ INTEGRITA A REAKCE NA STRES A VZNIK PATOLOGICKÝCH STAVŮ

V. Vyskočil^{1,2}

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň

Ve své přednášce se autor zabývá nejprve anatomickým rozdělením kostí na epi, meta a diafýzu a rozdíly v jejím růstu a změnami v cévním zásobení a způsobem, jakým tyto anatomické dispoziční ovlivňují apozici, resorpci a látkovou výměnu kosti. Kost

sestává z kalcium karbonátu a fosfátu, které tvoří 60–70 % hmotnosti kosti a ovlivňují její tuhost (stiffness) a jsou hlavní determinantou odolnosti kosti vůči kompresi. Kolagen naproti tomu, zvyšuje flexibilitu a odolnost v tenzi, zatímco obsah vody, který tvoří 25–30 % hmotnosti zabezpečuje především výživu a transport látek nezbytných pro základní funkce kosti. Kortikální kost má obsah minerálu 70–95 % ve srovnání s trabekulární kostí, která obsahuje jen 10–70 %. Tento základní rozdíl v obsahu minerálu spolu s rozdílným zastoupením kortikální a trabekulární kosti determinuje rozdílné fyzikální vlastnosti kosti v různých oblastech skeletu a jejich rozdílnou reakci na zátěž, ale i léčbu. Zdravá a osteoporotická kost se liší nejen obsahem minerálu a kolagenu, ale i poměrem kalcium fosfátu a kalcium karbonátu. Kortikální kost má nízkou porozitu a rozdílný obsah nemineralizované tkáně a vysokou odolnost vůči stresu, menší vůči ohybu. U trabekulární kosti jsou poměry opačné. Longitudinální růst kosti končí obvykle v 18 letech, výjimečně trvá do 25 let, naproti tomu růst po obvodu kosti zajišťovaný periostem přetrvává po celý život, ale největší je v dospívání. Další vývoj kosti je pak otázkou balance mezi osteoblasty a osteoklasty a kromě minerálu klesá i obsah, resp. počet kolagenových vláken a zvyšuje se lomivost kosti zvláště u žen. Maximální peak bone mass u žen je v období 25–28 let a do menopauzy ztrácí žena přibližně 0,5–1 % kostní hmoty. V období prvních 5–8 let menopauzy se zvyšuje na 6,5 % ročně. V další fázi přednášky se autor zabývá působením komprese, tenze, střihu a torse na kost. Rozebírá akutní a cyklickou zátěž a efekt makro i mikrotraumatu na kost. Zabývá se vznikem patologických stavů jako je hypertrofie, atrofie kostí a osteoporóza v souvislosti se změnou fyzikálních vlastností kosti a změnou odpovědi na zátěž. Cílem přednášky je představit kost jako živý dynamický orgán zajišťující řadu funkcí, reagující na vnější vlivy, zátěž i tah svalových úponů a nikoliv jen jako bezvarou masu, jejíž vlastnosti nelze ovlivnit pouze jednostranným farmakologickým zásahem do procesu mineralizace.

ZMĚNY KOSTNÍ DENZITY A VYBRANÝCH ANTROPOMETRICKÝCH PARAMETRŮ U DĚTÍ LÉČENÝCH INHALAČNÍMI KORTIKOIDY

V. Vyskočil^{1,2}, J. Varvařovská³

¹Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí, ²Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ³Dětská klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Sledováno celkem 24 astmatiků z toho 10 děvčat a 14 chlapců průměrného věku 12,7 roku, průměrný věk děvčat byl 12,2 roku, průměrný věk chlapců 12,4 roku. Skupina byla sledována od roku 1996 v průměru 7 let, během následujících 2 let se tato skupina rozšířila na 50 dětí, nejkratší doba sledování byla 5 let. Pacienti užívali Beclomethason – BDP Budesonid – BUDE, Flucatison – FP, ve formě: Becodisk, Pulmicort a Seretide vše 2x denně. Od počátku byli pacienti rozděleni podle dávky kortikoidů větší než 0,35 mg Hydrocortisonu na kg váhy a den, což bylo 46 % souboru a menší, což bylo 54 %. Tito pacienti byli na počátku průměrného věku 12,1 roku a doba podávání na počátku sledování byla 35 měsíců a BMD páteře 89 % normy vyjádřeno v procentech Z skóre, BMD předloktí 85 % normy a rozdíl mezi BMD UD a 1/3 69,8 %. U skupiny, kde dávka kortikoidů byla nižší než 0,35 mg Hydrocortisonu na kg váhy a den a průměrný věk pacientů byl 14,3 roku a doba podávání 42 měsíců a BMD páteře byla 94 % podle Z skóre a BMD předloktí 91 % normy. Rozdíl mezi BMD UD a 1/3 pouze 38 %. Po 5–7letém sledování došlo u skupiny s dávkou větší než 0,35 mg Hydrocortisonu na kg váhy a den při suplementaci Ca a vitamin D k minimálnímu nárůstu z 0,607 na 0,627 ve srovnání se skupinou, kde byla dávka menší než 0,35 mg, kde došlo k nárůstu z 0,757 na 0,875 g/cm². Pokud jsme sledovali zápornou odchylku výšky od normy, pak u skupiny přepočtené na Hydrocortison byla u nižší dávky hodnota –4,5 cm a –6 cm u vyšší dávky,

kdežto u dávky pod 3 mg prednisonu –4cm u dávky nad 3 mg –6 cm.

Snížení výšky jsme u všech skupin verifikovali ještě poměrem délky paží ke skutečné výšce. U vyšších dávek kortikoidů byl tento poměr výrazně nižší (0,99 versus 0,96). Nejistili jsme korelaci mezi kumulativní a hodnotou BMD. Na druhé straně BMD DXA je signifikantně nižší oproti referenčním hodnotám $p < 0,0003$. Mezi nejdůležitější zásady patří provedení densitometrie před nasazením kortikoidů, včetně zjištění příjmu vápníku a zaznamenání tělesné výšky. Po nasazení inhalačních kortikoidů volit přiměřenou tělesnou aktivitu, optimalizovat příjem vápníku a vitamínu D a zopakovat markery za 3–6 měsíců, densitometrii pak do 12 měsíců. Nutná je pravidelná kontrola výšky dle referenčních tabulek, protože růstová retardace není závislá na dávce.

MORFOMETRICKÉ ASPEKTY LÉČBY OSTEOPORÓZY ANTIRESORPTIVY A OHLEDEM NA MIKROARHITEKTONIKU A VERIFIKACE EFEKTU LÉČBY BIOPSIEMI

V. Vyskočil^{1,2}

¹Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ²Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Antiresorpční léky užívané při léčbě osteoporózy na základě studií odpovídajících evidence based medicine redukuje riziko zlomenin. Přitom není žádný důkaz, že by zvýšení BMD vedlo k restituci ztrát kosti způsobených stárnutím organismu. Antiresorpční léky dosahují nárůstu BMD a redukce počtu zlomenin. Prvním efektem je vyrovnání deficitu na tzv. místech remodelace, přičemž je třeba si uvědomit, že jsou 2 druhy deficitu kostní hmoty: první, který je ireversibilní a vyplývá z negativní balance, resp. nerovnováhy mezi množstvím odstraňované a novotvořené kosti v jednotlivých remodelačních jednotkách BMU. Druhý, který je reversibilní a je způsoben zpožděním mezi odstraněním staré kosti a mezi formací kostní matrix včetně její primární a sekundární mineralizace. Velikost této druhé imbalance je determinována množstvím remodelačních jednotek na jednotku plochy kosti vznikající v určitém časovém intervalu. Antiresorptiva dokáží zaplnit tato remodelační místa a vedou tak zpočátku k rychlému nárůstu BMD. Druhý způsob je zvětšení skutečné minerální denzity kostní matrix. Zpomalení remodelace umožní dokončení sekundární mineralizace nově formované kosti. Pokud by tomu tak nebylo, byla by stará kost nahrazována novou kostí v různých stadiích sekundární mineralizace. Tato sekundární mineralizace hraje roli především v prvních 12–18 měsících antiresorpční léčby. Otázka účinnosti efektu při dlouhodobé léčbě je zatím nejasná a bude se lišit u jednotlivých antiresorptiv. Třetím efektem je redukce nepoměru objemu odstraněné a nahrazované kosti. Risedronát zlepšuje BMU bilanci a estrogeny a etidronát redukuje nepoměr v BMU. Posledním způsobem je časná redukce počtu zlomenin. Čím je způsoben přesně tento efekt, není dosud jasné, jaký je procentuální podíl snížení počtu remodelačních míst, zvětšení skutečné BMD, ochrana architektiky vlivem změny přežívání osteoklastů. Risedronát, který má protektivní efekt na mikroarchitekturu kosti má bioptická data po jednom, třech i 5ti letech léčby. Dalším lékem, který má pozitivní vliv na mikroarchitekturu kosti je parathormon, který však patří mezi léky stimulující kostní formaci. U ostatních léků na bioptická a histomorfometrická data stále čekáme.

DIAGNOSTICKÉ ALGORITMY U OSTEOPORÓZY

V. Vyskočil^{1,2}

¹Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ²Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Osteoporóza je generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované zhoršenou mechanickou odolností kostí. Zhoršená mechanická odolnost kosti je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty, a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin.

V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let, tedy více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu života a zkracují délku života.

Rozhodnutí o vyšetření na osteoporózu vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby, a z výsledků klinického vyšetření. Klinické rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření, cílená na ověření osteoporózy. Osteodenzitometrie má opodstatnění jen u osob, které mají zájem o případně potřebná preventivní nebo léčebná opatření. Osteodenzitometrické vyšetření identifikuje osoby s nízkou kostní hmotou. U osob bez prodělané zlomeniny je denzita kostního minerálu (BMD) nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny. Výsledky osteodenzitometrického vyšetření se vyjadřují jako T-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD u mladých zdravých osob téhož pohlaví) nebo jako Z-skóre (počet směrodatných odchylek od průměru BMD u stejně starých osob téhož pohlaví). Pokud je Z-skóre nižší než –2, je vždy třeba vyloučit sekundární osteoporózu. Každé snížení BMD o 1 směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T-skóre nad –1 se považují za zcela normální a není třeba dalších opatření. Při osteopenii (T skóre mezi –1 a –2,5) závisí rozhodnutí o vhodnosti diferenciální diagnostiky snížené BMD na zvážení klinického stavu a dalších rizikových faktorů zlomenin. Osteodenzitometrický nález osteoporózy (T-skóre nižší než –2,5, podle doporučení IOF v celkovém prox. femoru, zpravidla také v bederní páteři, krčku femoru a v distálním předloktí) vyžaduje diferenciální diagnostiku a vyšetření a posouzení dalších rizikových faktorů zlomenin. Kritérium T-skóre při hodnocení stupně úbytku kostní hmoty lze uplatňovat výhradně u osob vyšetřených pomocí dvouenergiev rentgenové absorpciometrie (DXA) v uvedených místech skeletu.

BMD vypovídá o riziku zlomeniny v měřeném úseku skeletu lépe, než o riziku zlomeniny v jiném místě. Měření BMD pomocí DXA je po korekci na věk neúčinnějším vyjádřením rizika zlomeniny u žen po menopauze.

ALENDRONÁT – 10 LET ZKUŠENOSTÍ V KLINICKÉ PRAXI A NOVÉ VÝSLEDKY A SROVNÁNÍ KLINICKÝCH STUDIÍ

V. Vyskočil^{1,2}

¹Osteocentrum II. interní klinika FN Plzeň, ²Traumacentrum Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí FN Plzeň

Alendronát patří mezi bisfosfonáty 2. generace, které byly poprvé zařazeny do studií v Libermanově studii, pak FIT I v roce 1992–3, později to byly studie FIT II, FOSIT a další.

Velké randomizované kontrolované studie jasně prokázaly kladný efekt orálního alendronátu na kostní minerální denzity a výskyt fraktur mezi ženami s postmenopauzální vertebrální osteoporózou. Nemocní vykázali progresivní vzestup kostní minerální denzity v axiálním a periferním skeletu během 3leté periody, ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou kalcielem, která měla kostní ztrátu. Sřední odchylky v kostní minerální denzitě mezi léčenou a kontrolní skupinou po 3 letech byly 8,8 % na páteři, 5,9 % na kyčli a 2,5 % na celém těle. V této studii bylo léčení spojeno s 48% redukcí v zastoupení žen s novými vertebrálními frakturami, sníženou progresí vertebrálních deformit a signifikantní redukcí ztráty výšky. V další studii 2 000 žen s vertebrálními deformitami bylo náhodně vybráno k terapii s alendronátem/vápníkem nebo vápníkem samotným. U žen léčených alendronátem byla vykazována 57% redukce bolestivých páteřních fraktur, 44% redukce fraktur záps-

tí a 50% redukce fraktur kyčle. Všechny tyto difference byly statisticky signifikantní. V souvislosti s délkou jejich používání se rozproudila i diskuze ohledně optimální délky podávání. Chavassieux a Menieur již v roce 1997 publikovali histomorfometrická data na nichž prokazují snížení mineralizovaných povrchů na 92 % a snížení aktivačních frekvencí na 87 %, tato čísla se od sebe nelišila po 24 a 36 měsících léčby. Tato histomorfometrická práce prokázala signifikantní zvětšení „wall thickness“ a snížení erozních povrchů. Tato pozorování potvrzují, že mineralizace normální a přestavba kostních trámčů je signifikantně snižena. Tato pozorování zároveň potvrzují, že za zvýšení BMD při léčbě alendronátem jsou zodpovědné právě redukce počtu remodelačních míst a snížení aktivační frekvence. Protože mineralizace je normální i u dávky 40 mg používané u Pagetovy choroby, ukazuje to na vysoký bezpečnostní profil ve srovnání s etidronátem, kde i nejnižší antiresorptivní dávky byly spojeny s poruchou mineralizace. V současné době jsou k dispozici 7 a 10letá data, která prokazují další nárůst BMD, ale nelze z nich interpretovat změny v riziku zlomenin po dlouhodobém podávání. Vzhledem k přetrvávajícímu efektu po vysazení a vzhledem k EBM datům na redukci zlomenin v oblasti páteře, kyčle a předloktí se přednáška zabývá i farmakoekonomickým srovnáním a a věkovou stratifikací. V závěru pak hodnotí studie provedené na redukci zlomenin při léčbě postmenopauzální osteoporózy.

PODÁVÁNÍ KALCITRIOLU PO DOBU DVOU LET ZVÝŠÍ DENZITU BEDERNÍ PÁTEŘE I PROXIMÁLNÍHO FEMORU U OSTEOPENICKÝCH ŽEN – PILOTNÍ FARMAKOGENETICKÁ STUDIE

K. Zajíčková, I. Žofková, M. Hill

Endokrinologický ústav, Praha

Cílem prospektivní studie je ověření léčebného efektu 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ (kalcitriol) u osteopenických žen a jeho vztahu k TaqI polymorfizmu ve VDR genu. Soubor tvořilo 35 normálních žen, z nichž 27 bylo postmenopauzálních. Kostní minerální denzita (BMD) byla měřena pomocí DXA (g/cm²), a to před nasazením a v průběhu podávání kalcitriolu (+ 500 mg iontů kalcia). Rychlost nárůstu BMD byla vyjádřena v procentech výchozí hodnoty

(ΔBMD %). TaqI polymorfismus byl stanoven restriční analýzou PCR produktu.

Předběžné výsledky získané v prvních dvou letech léčby ukazují, že kalcitriol signifikantně zvýšil BMD v bederní páteři (p < 0,001) i v oblasti proximálního femoru (p < 0,01). Změna BMD v bederní páteři byla vázána na přítomnost alel *t* a *T* v TaqI polymorfním lokusu ve VDR genu. Ženy obdařené alespoň jednou alelou *t* (*tt* a *Tt* genotypy) dosáhly menšího nárůstu BMD než ženy s genotypem *TT* (p < 0,028, ANCOVA).

Předkládaná studie potvrdila pozitivní vliv kalcitriolu na kostní masu u osteopenických žen, jenž by se mohl vázat k polymorfizmu TaqI. Tuto otázku zodpoví konečná analýza po třetím podávání léku.

SEXUÁLNÍ STEROIDY A KOST

I. Žofková

Endokrinologický ústav, Praha

Sexuální steroidy svým významem pro kost převyšují klasické kalciotropní systémy (PTH – 1,25(OH)₂ vitamín D a somatotropin – IGF-I systém). Estrogen působí na několika úrovních kostní remodelace a je stejně významným prediktorem kostní hmoty u mužů jako u žen, u nichž je naopak vývoj i úbytek kostní hmoty modulován hladinami androgenů. Prvořadý význam estrogenu pro integritu kostí u obou pohlaví pravděpodobně souvisí s časným vývojem specifických jaderných receptorů během evoluce, a to dávno před vznikem receptorů pro androgeny. Hypotézu o geneticky kódovaném vztahu sexuálních steroidů ke kosti podporuje průkaz asociace jejich sérových hladin s kandidátními geny pro kostní hmotu (1–4). Tyto závislosti by mohly vysvětlit vzájemné funkční propojení dvou pro život nezbytných systémů – reprodukčního systému a kostí. V přehledu je věnována pozornost mechanismům účinku sexuálních steroidů v procesu maturace a stárnutí kosti.

Odkazy:

1. Zajíčková, Žofková, Hill, et al: J Endocrinol. Invest 2003;26:312–15.
2. Žofková, Hill, Zajíčková: Horm Metab Res 2002;34:127–31.
3. Žofková, Zajíčková, Hill: Steroids 2002;67:815–19.
4. Žofková, Zajíčková, Hill, Hořínek: Eur J Endocrinol 2002;148:503–506.

1st Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and the Japanese Society for Bone and Mineral Research, 3.–7. června 2003, Osaka, Japonsko

Ve dnech 3. až 7. června 2003 proběhl v Osace mezinárodní osteologický kongres, organizovaný společně Mezinárodní a Japonskou společností pro metabolická onemocnění skeletu (IBMS-JSBMR). V osackém „International Convention Center“ zaznělo celkem 19 přehledných přednášek, 90 krátkých sdělení a bylo vystaveno 571 posterů.

Ještě před oficiálním zahájením kongresu, pod záštitou profesora Y. Seina, proběhlo satelitní sympozium věnované problematice kostních chorob u dětí. Osteogenesis imperfecta (OI) představuje metabolické onemocnění skeletu se zvýšenou kostní fragilitou a značně variabilními klinickými projevy v závislosti na typu mutace v genech pro alfa 1 a alfa 2 řetězec kolagenu typu I (chromozomální lokusy 17q a 7q). Vedle klasické klinické klasifikace (typ I-IV) byly představeny další tři typy onemocnění – OI V-VII. Poslední zmíněný typ napodobuje klinicky a histologicky typ I, nicméně vazebná analýza v rodokmenu ukázala vztah k lokusu 3p22-24.1, kterým není kódován žádný známý kostní protein. Možným kandidátem v tomto chromozomálním lokusu by mohl být gen pro receptor PTH (PTH R-2) (Glorieux FH, Kanada).

Objevení signální dráhy RANKL/OPG/RANK/NF- κ B znamenalo zásadní posun v pochopení osteoklastogeneze. Mutace genů kódujících proteiny této signální dráhy hrají roli v patogenezi některých vzácných metabolických osteopatií, otázkou je i jejich role v patogenezi komplexních chorob jako je osteoporóza. Funkční mutace genu pro RANK způsobuje vzácnou autozomálně dominantně dědičnou chorobu – familiární expanzivní osteolýzu (FEO), spojenou s časnou hluchotou. Juvenilní forma Pagetovy choroby je klinickým korelátem inaktivní mutace genu pro OPG (Whyte MP, USA).

V oblasti jihovýchodní Asie a rovníkové Afriky jsou kojené děti, i přes dostatek UV záření, ohroženy nutriční rachitidou. Důvodem je velmi nízký příjem vápníku a vitamínu D (Pettifor J, Jihoafrická Republika). V řadě vyspělých zemí díky fortifikaci mléka nutriční rachitida prakticky neexistuje. Nicméně určité riziko u výhradně kojených dětí existuje i tam, zejména u matek vegetariánek. Také vzrůstající strach z rakoviny kůže výrazně omezuje expozici UV záření. Pettifor současně kritizoval z hlediska možné toxicity nefyziologické bolusové podávání vitamínu D (300 000 j 1 x za měsíc), které je běžné v některých zemích východní Evropy jako tzv. stoserapie.

Klein se ve svém příspěvku věnoval problematice úbytku kostní hmoty u kriticky popálených dětí (více než 40 % těles. povrchu). Na úbytku kostní hmoty a sníženém metabolickém obrátu se podílí zejména vysoké hladiny glukokortikoidů vedoucí k omezenému vzrávání a urychlené apoptóze osteoblastů, což potvrzují snížené hladiny osteoformačních markerů – BMP2, cfba1, ALP). Původní předpoklad, že delší imobilizace a zvýšené hladiny zánětlivých cytokinů povedou k vystupňovanému kostnímu obrátu se tak neprokázal (Klein GL, USA). Klinické pozorování Kleina bylo na molekulární úrovni potvrzeno dalším příspěvkem, který ukázal, že kortikoidy suprimují expresi genu pro OPG. V menší míře stimuluje expresi genu pro RANKL (Kondo T, Japonsko).

Rada příspěvků byla věnována vitamínu D – jeho vztahu ke kostní denzitě, k výskytu osteoporotických zlomenin, k riziku pádů, svalové výkonnosti až k analýze účinků vitamínu D na molekulární úrovni v in vivo a in vitro experimentech. Gallagher ukázal, že i samotná suplementace vitamínem D dokáže v populaci

seniorů významně snížit počet pádů, a následně i frekvenci osteoporotických zlomenin. Léčba kalcitriolem vedla k významné redukci pádů a zlomenin i v populaci žen bez známek deficitu vitamínu D. Zda kalcitriol zlepšuje svalovou sílu up-regulací VDR receptorů ve svalech nebo ovlivňuje rovnováhu a pohybovou koordinaci na úrovni centrální nervové soustavy není zcela objasněno (Gallagher, USA).

Na druhé straně několik studií na experimentálních zvířatech a buněčných kulturách jednoznačně pozitivní efekt vitamínu D zpochybnilo. Knock-out VD receptoru vede u myši k vyšší kostní denzitě, zejména v oblasti kortikální kosti, v důsledku vyšší exprese proteinu cfba1 než v intaktním souboru (Inoue A, Japonsko). Supresí dalších genů – runx2 a OPG – může vitamin D bránit excesivní periostální apozici (Tanaka H, Japonsko).

Intermitentní podávání PTH v léčbě osteoporózy se pomalu stává skutečností. RhPTH (1–34) zvyšuje kostní hmotu v oblasti trabekulární i kortikální kosti, upravuje kostní mikroarchitektoniku a kostní sílu, a tak svým anabolickým efektem významně přispívá ke snížení rizika osteoporotických zlomenin. (Neer RM, USA). Samotné měření BMD může uvedené pozitivní účinky PTH na kost podhodnocovat (Sato M, USA). Možnou perspektivou nízkodávkovaného PTH bude i léčba zlomenin. Dvoutýdenní léčba PTH zlepšuje tvorbu kalusu s větší mechanickou odolností. Současně se zvyšuje i kostní novotvorba a remodelace, o které svědčí zvýšené zastoupení OB a OC v histologických vzorcích, zvýšená exprese IGF-1, kolagenu I, ALP, osteonektinu a osteokalcinu (Nakajima A, Japan).

Setrvale zvýšená hladina PTH negativně koreluje s počtem pádů a procentem přežití u starší populace. Signifikantní korelace mezi PTH a zvýšenou mortalitou zůstává i po korekci na věk a pohlaví (Sambrook PN, Austrálie).

Vedle regulace tělesné hmotnosti (anorexigenní efekt) ovlivňuje leptin pravděpodobně také kostní metabolismus. Ob/ob myš, leptin deficitní, dosahuje vyšších hodnot BMD než kontrola. Podávání leptinu koriguje zvýšenou BMD (Takeda S, USA). Zda se na antiosteogenním efektu uplatňuje leptin přímo, expresí v OB (Satomura K, Japonsko), nebo prostřednictvím sympatoadrenergního systému, zbývá prokázat. Spoluúčast periferního sympatoadrenergního systému na kostní remodelaci podporuje přítomnost α - a β -receptorů na OB i OC (Togari A, Japonsko).

V rámci nových strategií antiresorpční léčby Zaidi ukázal na přímý vztah mezi TSH a osteoklastogenezí. Myš s knock-outovaným TSH receptorem vykazovala známky zrychleného kostního obrátu a nižší BMD i přes substituci tyroidálními hormony. Receptory pro TSH jsou na OC a jejich prekurzorech. Podávání TSH tlumí RANKL indukovanou diferenciaci a proliferaci OC. Výsledky experimentů na myši a buněčných kulturách ukazují, že TSH tlumí kostní remodelaci a jeho deficit vede k vystupňované osteoresorpci (Zaidi M, USA).

Mutace genu pro LRP5 (LDL receptor-related protein) vede k syndromu OPPG – osteoporosis-pseudoglioma, který se vyznačuje sníženou kostní masou, kostní fragilitou a slepotou od dětství. Na druhé straně vazebné analýzy v rodinách s vysokou kostní denzitou ukázaly vztah LRP5 genu k syndromu vysoké kostní hmoty (high bone mass syndrom). LRP5 ovlivňuje růst a diferenciaci OB (Warman M, USA). Je pravděpodobné, že běžně se vyskytující alelické varianty genu pro LRP5 mohou ovlivňovat vývoj kostní hmo-

ty v dětství a adolescenci, a tak se LRP5 gen řadí do početné rodiny kostních kandidátních genů (Ferrari S, Švýcarsko).

Nejzávažnějším důsledkem osteoporózy jsou osteoporotické zlomeniny. Vedle přímých zdravotních důsledků jsou nezanedbatelným faktorem i vysoké ekonomické náklady. Ročně se na léčbu zlomenin krčku kosti stehenní vynakládá přes 10 miliard USD (Black DM, USA). Se vzrůstající životní úrovní, prodlužující se střední délkou života a pokračující urbanizací vzrůstá počet osteoporotických zlomenin zejména v Asijské populaci (Lau E, Čína). Současná data naznačují, že v roce 2050 bude 50 % všech zlomenin proximálního femuru právě v této populaci. Z epidemiologických údajů vyplývá, že se na rozdíl od zlomenin proximálního femuru výskyt kompresivních zlomenin obratlů geograficky významně neliší. Na druhé straně až 2/3 vertebrálních zlomenin uniká diagnostice (Delmas P, Francie).

Řada dalších sdělení byla věnována diagnostice a léčbě osteoporózy. Stále ještě platí, že základem léčby vysokoobratové osteoporózy je antiresorpční léčba. Příslibem do brzké budoucnosti jsou přípravky stimulující kostní formaci.

Z celkového pohledu je třeba poznamenat, že mimořádně rych-

lý rozvoj molekulární osteologie je velmi pomalu sledován nabídkou nových léků proti osteoporóze.

Použité zkratky:

OI – osteogenesis imperfecta, PTH – parathormon, RANK – receptor aktivátor nukleárního faktoru κ B, OPG – osteoprotegerin, RANKL – RANK ligand, NF κ B – nukleární faktor κ B, BMP 2 – kostní morfogenetický faktor, cfba 1 – core binding factor a1, ALP – alkalická fosfatáza, OB – osteoblast, OC – osteoklast, VD – vitamin D, VDR – receptor vitamínu D, LRP 5 – LDL (low density lipoprotein) receptor-related peptid.

Reference:

Bone supplement, 32(5), 2003 – abstrakta kongresu k nahlédnutí u autorek.

Kateřina Zajíčková, Ivana Žofková
Endokrinologický ústav Praha
Národní 8
116 94 Praha 1

KALENDÁŘ KONGRESŮ

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

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 Liège, 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

Second Asian Regional IOF Conference on Osteoporosis

16.–18. ledna 2004, Hong-Kong, Čína
Kontakt: fax: 852 2866 7530
E-mail: cos@fmshk.com.hk

Osteologie – Kongress 2004

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

Tenth National Osteoporosis Society Conference on Osteoporosis

29. listopadu–2. prosince 2004, Bath
(Harrogate Int. centre),
Velká Británie
Kontakt: Jackie Brown, Nos, Camerton, Bath BA2 0PJ
Fax: +44 0 1761 471 104
E-mail: j.brown@nos.org.uk

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 rozbořem 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 vyzooměn 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 vyzooměn autorův souhlas). Nevyžádané rukopisy a přílohy se nevracejí.

Zpracování rukopisu

Rukopis zaslejte 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 zachované stručnosti co nejvýstižnější. Články k uveřejnění v angličtině zaslejte 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 popisky a legendy píšou na samostatný list. Obrazová dokumentace musí být přiložena v dokonalém provedení (vhodném pro tisk) – tj. originály a nikoli xerokopie pérovek nebo polotónových předloh, fotografie buď v diapositivu, nebo na papíře. Všechny přílohy je třeba na zadní straně opatřit jménem prvního autora, zkratkou 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 zaslejte na adresu redakce:

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