

# OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

## REDAKČNÍ RADA

### Séfredaktor:

Prof. MUDr. Stanislav Havelka, CSc., Praha

### Užší rada:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha  
 Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Praha  
 MUDr. Václav Vyskočil, PhD., 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 Džurík, 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  
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

### VYDAVATEL:



### Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.  
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov  
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563  
 e-mail: redakce@trios.cz  
 Redakce: Marie Janovicová, PhDr. Jiří Lukas  
 Inzerce: Marie Janovicová  
**Sazba:** SILVA, s. r. o.  
 Pod Děkanou 82, Praha 4  
 e-mail: pfck@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 článků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivovány v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obrazovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou honorovány.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez předchozího písemného souhlasu vlastníka autorských práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způsobem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních databází).



## OBSAH

### ČLÁNKY

- |   |           |
|---|-----------|
| <b>Systémový lupus erythematosus a riziko osteoporózy</b>                     | <b>39</b> |
| <i>P. Masaryk, A. Letkovská, J. Rovenský, J. Lukáč</i>                        |           |
| <b>Denzitometrie: nejčastější chyby a artefakty</b>                           | <b>44</b> |
| <i>V. Vyskočil</i>  |           |
| <b>Význam subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy</b>                   | <b>54</b> |
| <i>L. Šenolt, K. Pavelka</i>  |           |
| <b>Nové materiály vhodné pro implantáty – biologická reakce na implantáty</b> | <b>59</b> |
| <i>M. Adam, M. Petrtýl, K. Balík, V. Pešáková, H. Hulejová, Z. Klézl</i>      |           |

### INFORMACE

- |  |           |
|--|-----------|
| <b>Zpráva o 6. konferenci Sekundární osteoporóza</b>                                 | <b>67</b> |
| <i>Š. Kutílek</i>  |           |
| <b>IOF World Congress on Osteoporosis, Rio de Janeiro, Brazílie, 14.–18. 5. 2004</b> | <b>68</b> |
| <i>Š. Kutílek, M. Bayer</i>  |           |
| <b>Liga proti osteoporóze</b>  | <b>69</b> |
| <i>V. Hrušková</i>   |           |
| <b>Oprava</b>  | <b>69</b> |
| <b>Ze světové literatury</b>   | <b>70</b> |
| <b>Kalendář akcí</b>   | <b>72</b> |

**Obrázek na titulní straně:** Vyšetření kyčelního kloubu metodou DXA je zlatým standardem pro diagnostiku osteoporózy (z archivu MUDr. V. Vyskočila, PhD.)



# 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, PhD., 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  
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Jan Stěpán, DrSc., Praha  
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha

### PUBLISHER:



### Editorial office:

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

- |   |           |
|---|-----------|
| <b>Systemic lupus erythematosus and risk of osteoporosis</b>                      | <b>39</b> |
| <i>P. Masaryk, A. Letkovská, J. Rovenský, J. Lukáč</i>                            |           |
| <b>Densitometry: most common errors and artefacts</b>                             | <b>44</b> |
| <i>V. Vyskočil</i>  |           |
| <b>The significance of subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis</b> | <b>54</b> |
| <i>L. Šenolt, K. Pavelka</i>  |           |
| <b>New materials for implants – biological reaction to implants</b>               | <b>59</b> |
| <i>M. Adam, M. Petrtyl, K. Balík, V. Pešáková, H. Hulejová, Z. Klézl</i>          |           |

### INFORMATIONS

- |  |           |
|--|-----------|
| <b>6<sup>th</sup> Conference on Secondary Osteoporosis</b>   | <b>67</b> |
| <i>Š. Kutílek</i>  |           |
| <b>IOF World Congress on Osteoporosis, Rio de Janeiro, Brasil, May 14<sup>th</sup>–18<sup>th</sup>, 2004</b> | <b>68</b> |
| <i>Š. Kutílek, M. Bayer</i>  |           |
| <b>League against Osteoporosis</b>   | <b>69</b> |
| <i>V. Hrušková</i>   |           |
| <b>Correction</b>  | <b>69</b> |
| <b>Abstracts from abroad</b>   | <b>70</b> |
| <b>Congress announcements</b>  | <b>72</b> |

**Cover page:** DXA measurement at the hip is the gold-standard for diagnosing osteoporosis (photo MUDr. V. Vyskočil, PhD.)

# Systémový lupus erythematosus a riziko osteoporózy

P. MASARYK, A. LETKOVSKÁ, J. ROVENSKÝ, J. LUKÁČ

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

## SÚHRN

Masaryk P., Letkovská A., Rovenský J., Lukáč J.: **Systémový lupus erythematosus a riziko osteoporózy**

Autori podávajú prehľad vzťahu systémového lupus erythematosus (SLE) a osteoporózy, ktorý je v poslednej dobe predmetom intenzívneho štúdia. Pôvodne sa predpokladal zápalový charakter osteoporózy, podobne ako pri reumatoidnej artritíde. Početné štúdie kostnej denzity a markerov kostného metabolizmu priniesli dosť protichodné výsledky a neumožňujú jednoznačné závery o charaktere osteoporózy pri SLE. Napriek tomu doteraz jediná štúdia potvrdila, že pacienti s SLE majú asi 5-násobne zvýšené riziko zlomeniny. Doteraz neboli potvrdené ani žiadne nové rizikové faktory špecifické len pre SLE. Vysoká prevalencia zlomenín u SLE súvisí zrejme zo zmenami hormonálneho statusu, so závažnosťou ochorenia, jeho orgánovými komplikáciami (hlavne obličkovými) a liečbou (hlavne kortikoidmi).

**Kľúčová slova:** lupus erythematosus – osteoporóza.

## SUMMARY

Masaryk P., Letkovská A., Rovenský J., Lukáč J.: **Systemic lupus erythematosus and risk of osteoporosis**

Autors review relationship between systemic lupus erythematosus (SLE) and osteoporosis which has been studied very intensively in last years. Initially, an inflammatory nature of osteoporosis was expected, similar to the rheumatoid arthritis. Many studies of bone density and bone metabolism have yielded controversial results and do not enable conclusion about nature of osteoporosis in SLE. Despite it only one study to this date confirms that patients with SLE have 5-times higher risk of fracture. No new risk factors specific for SLE have been found. High prevalence of fracture in SLE could be due to changes in hormonal status, seriousness of illness, organ complications (mainly renal) and with therapy (mainly corticoids).

**Keywords:** lupus erythematosus – osteoporosis.

*Osteologický bulletin 2004;9(2):39–43*

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

Došlo do redakcie: 8. 3. 2004

## Úvod

Systémový lupus erythematosus (SLE) je autoimunitné ochorenie postihujúce takmer všetky dôležité orgány tela, zvlášť však kožu, klby, srdcovo-cievny systém, obličky, CNS a pľuca. Je charakterizované hyperaktivitou B-lymfocytov, čo vedie k tvorbe autoprotilátok proti intracelulárnym antigénom [1].

SLE má ešte stále povest fatálneho nevyliciteľného ochorenia, hoci hlavným cieľom liečby je dosiahnuť remisiu. S príchodom obdobia kortikoidov došlo k dramatickému zlepšeniu prežívania pacientov s SLE. Prežívanie pacientov s SLE porovnával Mills: v roku 1984 zaznamenal po 4 rokoch 50% prežívanie, v r. 1994 po 10 rokoch až 80% prežívanie [2]. Mikulecký a Rovenský sledovali prežívanie súboru 388 pacientov s SLE v rokoch 1946–1992. Priemerné prežívanie pacientov s prítomnou glomerulonefritídou bolo 299 mesiacov, zatiaľ čo u pacientov bez glomerulonefritídy to bolo 405 mesiacov [3]. Cervera a kol. v multicentrickej štúdií v rokoch 1990–2000 v súbore 1 000 pacientov našli až 92% prežívanie po 10 rokoch [49].

Zlepšené prežívanie pacientov s SLE upriamilo pozornosť aj na súvislosť SLE s vývojom osteoporózy. O výskyte osteoporózy pri SLE sa dlho pochybovalo a ani súčasné názory nie sú jednotné. U pacientov s trvaním SLE viac ako 10 rokov možno výskyt osteoporózy odhadovať u 15 % pacientov [4]. Manifestácia osteoporózy vedie k zhoršenej kvalite života u týchto prežívajúcich pacientov. Hlavnou otázkou však zostáva, či osteoporóza u týchto pacientov je dôsledkom stúpajúceho veku, sprievodnej liečby a iných orgánových komplikácií, alebo je základnou komplikáciou choroby.

## Patogenéza osteoporózy u SLE

Vysoká prevalencia SLE u žien síce ešte nebola spoľahlivo vy-

svetlená, vedie však k prevládajúcej hypotéze o významnom vplyve pohlavných hormónov v patogenéze SLE. O SLE sa hovorí ako o estrogén-dependentnom ochorení. Početné štúdie dokázali pestrú paletu vplyvov estrogénov aj gestagénov na imunitný systém. Estrogénové receptory sa totiž nachádzajú na T-lymfocytoch. Estrogény pôsobia na aktivitu lymfocytov v nižších koncentráciách stimulačne, vo vyšších koncentráciách inhibične. To môže byť podstatou pohlavného dimorfizmu imunitného systému. V súvislosti s SLE sa zistilo, že ženy aj muži s SLE majú zmenený estrónový metabolizmus smerom k feminizujúcejším 16-hydroxylovaným metabolitom. Muži s SLE majú vysoké hladiny FSH a LH, ako aj nízku koncentráciu testosterónu. SLE sa diagnostikoval u mužov s hypogonadizmom, alebo mužov pohlavne zostarnutých. Rýchla oxidácia testosterónu u žien s SLE môže byť zodpovedná na nízke plazmatické koncentrácie androgénov [5–9]. Ďalším dôležitým faktorom patogenézy SLE je tvorba prozápalových a protizápalových cytokínov, ktoré však tiež zasahujú aj do kostného metabolizmu [8]. Zmenené hladiny pohlavných hormónov a imunitné deje by sa teda mali nejakým spôsobom prejaviť aj na vývoji osteoporózy. V prípade SLE by sa mohlo hovoriť o zápalom indukovanvej osteoporóze.

Učebnicovým príkladom a prototypom takejto zápalom indukovanvej generalizovanej osteoporózy je iné autoimunitné ochorenie – reumatoidná artritída (RA). Klinické a rtg známky RA a SLE sú však do istej miery odlišné. Artritída pri RA sa vyznačuje napr. juxtaartikulárnou osteoporózou a eróziami kostných štruktúr, ktoré však pri SLE vidíme len veľmi zriedkavo. Lahita to vysvetľuje rozdielnym hormonálnym a imunologickým statusom oboch ochorení: pri RA prevládajú nižšie hladiny estrogénov a zvýšená tvorba prozápalových cytokínov, pri SLE zase naopak – vyššie hladiny estrogénov a zvýšená tvorba protizápalových cytokínov IL-4 a IL-10 [10–12].

Vyriešit otázku, či osteoporóza je základnou komplikáciou SLE je veľkým metodologickým problémom pre veľkú pestrosť prejavov a dôsledkov SLE. Vplyv fyziologickej menopauzy núti študovať tento problém buď na populácii premenopauzálnych žien alebo mužov, či detí. Keďže pre tieto populácie nie sú definované WHO kritériá osteoporózy, percentuálny výskyt osteoporózy má podstat-

ne menšiu výpovednú hodnotu ako porovnanie hodnôt denzity kostného minerálu (BMD) oproti kontrolným skupinám. Tu však môže dochádzať k skresleniu výsledkov pre selekčný bias. Dôležitým kritériom potom zostáva už len dynamika zmien počas dlhodobejšieho sledovania, alebo priamo výskyt osteoporotických zlomenín v populácii pacientov s SLE.

Tabuľka 1  
Prehľad štúdií vzťahu SLE a BMD I

Autor	N	Pohlavie	OP (%)	chrbtica	predlaktie	femur	MC	Efekt GK
Maldykova, 1988 <sup>1</sup>	155	149 Ž, 6 M	6,4	–	–	–	–	Ano
Dykman, 1985 <sup>2</sup>	53	Ž	35,8	–	↓	–	–	Ano
Kalla, 1992 <sup>2</sup>	63	Žpr	–	–	–	–	↓	Nie
Dhillon, 1990	22	Žpr	4,5	n.s.	–	–	–	Nie
Kalla, 1993	46	Žpr	25	↓	–	↓	–	Nie
Araujo, 1994	40	Žpr	–	↓	–	n.s.	–	Nie
Pons, 1995	43	Žpr	18 (kort)	n.s.	–	n.s.	–	Ano
Formiga, 1995	74	Žpr	12,1	↓	–	↓	–	Nie
Sels, 1996	22	Ž	–	↓	↓	↓	–	Nie
Houssiau, 1996	47	Žpr	–	↓	–	↓	–	Ano
Formiga, 1996	20	M	0	n.s.	–	n.s.	–	Nie
Kipen, 1997	97	Ž	13,4	↓	–	↓	–	Ano

Legenda: OP (%) – výskyt osteoporózy v %, MC – oblasť metakarpu,  
1 – rtg transparentia, 2 – radiogrammetria,  
Ž – ženy, Žpr – ženy premenopauzálné, M – muži,  
↓ – znížená BMD, n.s. – nesignifikantná zmena, – meranie nerobené.

Tabuľka 2  
Prehľad štúdií vzťahu SLE a BMD II

Autor	N	Pohlavie	OP (%)	chrbtica	predlaktie	femur	MC	Efekt GK
Hansen, 1998	36	31 Ž, 5 M	–	n.s.	n.s.	↓	↓	Nie
Trapani, 1998	20, JSLE	18 Ž, 2 M	–	↓	–	–	–	Ano
Li, 1998	52	Žpr	4	↓	–	↓	–	Nie
Teichmann, 1998	55	Ž	–	↓	–	↓	–	Nie
Sinigaglia, 1999	84	Žpr	22,6	↓	–	↓	–	Ano
Kipen, 1999	32	Žpr	–	n.s.	–	n.s.	–	Ano
Gilboe, 2000	75	Ž 66, 9 M	9	↓	–	↓	–	Ano
Jardinet, 2000	35	Žpr	–	↓	–	↓	–	Ano
Redlich, 2000	30	Žpr	23	↓	–	↓	–	Nie
Lakshmina, 2001	92	Ž	19,1	↓	–	↓	–	Ano
Becker, 2001	64	52 Ž, 12 M	11,1	↓	–	↓	–	Nie
Bhattoa, 2001	23	M	17,4	n.s.	n.s.	n.s.	–	Nie
Rosa, 2001	61	Žpr 52, 9 M	–	↓	–	↓	–	Ano
Bhattoa, 2002	79	Žpr 49	23,7	↓	–	↓	–	Ano
Coimbra, 2003	60	Žpr	20	↓	–	↓	–	Ano
Uaratanaw, 2003	118	Žpr	1,4	↓	–	↓	–	Ano

Legenda: MC – oblasť metakarpu,  
Ž – ženy, Žpr – ženy premenopauzálné, M – muži,  
↓ – znížená BMD, n.s. – nesignifikantná zmena, – meranie nerobené.

### Rizikové faktory osteoporózy u SLE

V súčasnosti bolo identifikovaných niekoľko rizikových faktorov osteoporózy pri SLE. Mnoho z nich sú všeobecnými rizikovými faktormi osteoporózy vôbec, niektoré z nich sú špecifické pre SLE. K všeobecným faktorom patrí hlavne vek a ženské pohlavie. Pri SLE sa k nim pridáva abnormálny metabolizmus vitamínu D (znížená expozícia slnečnému svetlu, porucha syntézy kalcitriolu v obličkách pri lupusovej nefritíde), ovariálna dysfunkcia (amenorea, predčasná menopauza – najčastejšie vplyv masívnej liečby kortikoidmi, ale aj v dôsledku hyperprolaktinémie), aktivita samotného ochorenia (a s ňou spojená produkcia zápalových cytokínov a obmedzenie mobility), medikácia (kortikoidy, cytostatiká, antikoagulantia, antikonvulzíva a pod.).

### Protektívne faktory osteoporózy u SLE

Boli tiež popísané aj niektoré „protektívne faktory“: zvýšená tvorba „estrogénnych“ metabolitov 16-alfa – hydroxy – estrónu a estriolu, prítomnosť protizápalových cytokínov a zvýšená sekrecia katekalcinu [10–13].

### SLE a kostná denzita

Výskyt nízkej kostnej denzity u pacientov s SLE nebol spočiatku jednoznačne popisovaný. Príčinou boli hlavne nízkopočetné, 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, hlavne kortikoidmi.

Prehľad doterajších publikovaných štúdií je na *tabuľke 1* [16–47].

Prvá historická štúdia Maldykovej zaznamenala vysoké podzrenie na osteoporózu u 6,4 % pacientov. Bola však založená len na subjektívnom posudzovaní kostnej rrtg transparentie. Objektívnejšiu metódu radiogrammetrie pomocou SXA (porovnanie diafyzálnej DM a metafyzálnej hmoty MM a ich pomer) použil Dykman, ktorý našiel zvýšený pomer DM : MM u takmer 36 % [16].

Moderné merania kostnej denzity sa zamerali hlavne na chrbticu a proximálny femur, kde autori dospeli k rôznym výsledkom, čo do frekvencie osteoporózy (definovanej podľa WHO), ale aj čo do porovnania s kontrolnou skupinou zdravých osôb. Len dve štúdie merali aj predlaktie, tiež s rozdielnymi výsledkami [24,30]. Použitie kvantitatívnej ultrasonometrie QUS pri SLE nebolo zatiaľ publikované.

Veľká väčšina štúdií sa zamerala na sledovanie kostnej denzity u premenopauzálnych žien, aby sa eliminoval vplyv menopauzy na kostnú denzitu. Len dve štúdie boli venované štúdiu kostnej denzity u mužov s SLE [25,43]. Ani jedna z nich však nedokázala zníženie oproti kontrolnej skupine. Treba však poukázať na nízky počet pacientov (20, resp. 23) v týchto štúdiách. Jediná štúdia sa venovala štúdiu BMD u juvenilného SLE, kde bolo popísané zníženie BMD v oblasti chrbtice [31]. Výrazne nižší výskyt osteoporózy u SLE u ázijskej rasy oproti kaukazskej popísali štúdie z Hongkongu a Thajska [32,47]. To však nepotvrdila štúdia z Indie [39].

Dynamika zmien BMD u premenopauzálnych žien s SLE sledovala tiež len dve štúdie [35,37]. V prvej sa počas troch rokov sledovania BMD chrbtice a femuru nemenila. Podávanie kortikoidov v dennej dávke nad 7,5 mg viedlo k významnému poklesu len v oblasti chrbtice [35]. Druhá štúdia zaznamenala počas 21 mesiacov pokles – 1,22 %/rok len na chrbtice, nie v oblasti femuru. Pacientky s kortikoidmi nad 7,5 mg dennej dávky vykazovali pokles až –2,12 %/rok [37]. Išlo však o ženy s priemerným vekom 35, resp. 30 rokov, kedy sa prirodzene očakáva pokles 1 % za 10 rokov a teda sledovaný interval 2–3 rokov je krátky na zachytenie významnej zmeny. Obe štúdie teda demonštrovali len vplyv kortikoidov, nie samotného SLE.

Unikátnou je štúdia autorov Kipen a kol., ktorí študovali denzi-

tomrickou metódou zloženie tela (obsah tuku a obsah netukových zložiek) u pacientov s SLE [28]. Množstvo netukových zložiek bolo významným prediktorom kostnej denzity, ale aj závažnosti SLE a expozície kortikoidov.

Niektorí autori hodnotili vzťah SLE a kostnej denzity na základe komplexných indexov aktivity (napr. SLAM – Systemic Lupus Activity Measure, SLEDAI – SLE Disease Activity Index), alebo závažnosti funkčného postihnutia (MHAQ- Modified Health Assessment Questionnaire, SF-36), či orgánového postihnutia

Tabuľka 3  
Standardized morbidity rate (SMR) u pacientov s SLE  
[podľa štúdie Ramsey-Goldmanovej, 14]

Vek	SMR
< 18	2,4 (0,3–8,7)
18–24	12,1 (6,4–20,7)
25–44	3,2 (2,2–4,4)
45–64	7,6 (5,1–10,7)
65–69	2,9 (0,4–10,5)
70 +	4,9 (0,6–17,7)
<b>Spolu</b>	<b>4,7 (3,8–5,8)</b>

Tabuľka 4  
Biochemické štúdie pri SLE

Dhillon, 1990	v norme: HP aj Ca/kr.
Pons, 1995	v norme: ALP
Formiga, 1996	v norme: Ca, P, ALP, PRL, TS
Formiga, 1997	korelácia DHEAS a BMD
Kipen, 1998	pokles: Pyr aj Dpyr
Hansen, 1998	pokles: ICTP v norme: OC, PICP, Pyr, Dpyr
Teichmann, 1999	pokles: OC, Pyr a VitD, v norme: PTH, CT
Kipen, 1999	v norme: Pyr, Dpyr
Redlich, 2000	pokles: Ca, P, OC, TS, v norme vitD, bALP, PTH, PICP, Dpyr, ICTP,
Korcowska, 2001	vzostup: CTx a Ca/kr, v norme OC, bALP, PICP, Pyr,
Becker, 2001	žiadna korelácia BMD s OC a Pyr,
Becker, 2001	pokles 25-OH D (u 25/57, korelácia s C3)
Bhattoa, 2001	pokles: vit D, TS, DHEA, v norme bALP, CTx, OC, PTH,
Rosa, 2001	korelácia BMD s bALP a 1,25 OH D, ostatné bez korelácie,
Coimbra, 2003	bez korelácie E2 a BMD

Legenda: HP – hydroxyprolin, TS – testosteron, ICTP – karboxyterminálny telopeptid kolagénu I. typu, CT – kalcitonin, OC – osteokalcin, Ctx – C-terminálny telopeptid, bALP – kostný izoenzym alkalické fosfatázy, PICP – karboxyterminálny propeptid kolagénu I. typu, DHEA – dehydroepiandrosteron.

(SLICC – Systemic Lupus International Collaborative Clinics, SLE Damage Index) [27,30,32,34–37,39,41,45]. Jednoznačný efekt SLEDAI sa dokázal len v štúdií Lakshminarayana a SLICC v štúdií Beckera [39,41].

Vplyv kortikoidov u pacientov s SLE na kostnú densitu študovali takmer všetky uvádzané štúdie s rozdielnym výsledkom. Príčinou týchto rozdielov je opäť rozdielny design štúdií, zloženie študovanej populácie, týkajúce sa rozdielneho veku, závažnosti a trvania SLE, podávanej dávky a expozície kortikoidov.

Vplyv ďalších liekov na kostnú densitu u SLE bol študovaný len sporadicky. Pozoruhodná je štúdia Lakshminarayana a kol, ktorí dokázali protektívny efekt podávania hydroxychlorochínu (HCHQ) na kostnú densitu, čo vysvetľujú vplyvom HCHQ na cytokínovú aktivitu [39]. Na druhej strane podávanie cholekalciferolu experimentálnym zvieratám indukovalo vývoj lupusovej nefritídy [48].

### SLE a zlomeniny

Napriek dôkazu zníženej kostnej denzity sú údaje o výskyte zlomenín veľmi obmedzené. V jedinej retrospektívnej štúdií autori zistili až 5-násobne zvýšené riziko zlomeniny (vyjadrené vo forme standardizovanej morbidity rate – SMR) u pacientov s SLE oproti bežnej populácii [15]. Išlo o veľkú štúdiu 702 pacientok s SLE a 89 100 kontrol zo štúdie NHIS. Ako rizikové faktory zlomeniny sa ukázali nasledovné: vyšší vek začiatku SLE, menopauza. Dlhšie užívanie kortikoidov a neužívanie kontraceptív! Pozoruhodné bolo vysoké SMR 12,1 v skupine 18–24 ročných (tabuľka 3). Kriticky treba však uviesť, že šlo o dotazníkovú metódu, ktorou sa zachytili len manifestné zlomeniny a nediferencovali sa osteoporotické zlomeniny.

### SLE a markery kostného metabolizmu

Hodnoty fosfokalciového metabolizmu bývajú u nekomplikovaného SLE v norme [18]. U pacientov liečených vyššími dávkami kortikoidov a pri renálnom postihnutí sa dajú očakávať určité posuny. Znížený kalcidiol (25-OH D) aj calcitriol (1,25-OH) našiel Teichman [33]. Becker našiel u 32/57 znížené hodnoty 25-OH D (9 mali závažnú depléciu 25-OH D), 1,25-OH D, parathormon (PTH), osteokalcín (OC) a crosslinks však boli v norme. Pokles 25-OH D pritom koreloval so závažnosťou SLE [42].

V jednej štúdií bol len zvýšený FSH, hodnoty estradiolu, progesteronu a LH boli nezmenené [38].

Pozitívnu koreláciu BMD a dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEAS) popísal Formiga [26]. Hodnoty E2 nekorelovali s BMD [46].

Niektorí autori nezistili zmeny hladín sérového a slinového testosteronu u premenopauzálnych žien s SLE [21], iní našli hodnoty zvýšené [38], či znížené [12]. Signifikantný pokles slinového testosteronu našiel Navarro len u žien liečených kortikoidmi [5]. Rozdielne hladiny androgénov u žien s aktívnym a neaktívnym SLE našli Jungers a kol. [6].

Hodnoty zložiek komplementu C3, C4, CH50 a anti-DNA neboli ovplyvnené liečbou kortikoidov a nekorelovali s BMD [20].

V jednej štúdií u mužov s SLE sa nenašli žiadne zmeny v Ca, P, ALP ani hladinách prolaktínu, sérového a slinového testosterónu [25]. Iný autor našiel vysoké percento hypovitaminózy D (62,5 %), zníženého testosteronu (62,5 %) a u všetkých mužov aj znížené hodnoty DHEAS, pritom kostný izoenzym (bALP), osteokalcín, C-terminálny telopeptid (CTx) v sére boli v norme [43].

Veľmi rozdielne výsledky prinášajú štúdie hladín kostných markerov. Ten istý autor našiel v jednej štúdií zvýšené hodnoty močového pomeru pyridinolin/kreatinín (U-Pyr/Cr) aj deoxyypyridinolin/kreatinín (U-Dpyr/Cr) aj ich koreláciu s BMD, aby to v nasledujúcej štúdií poprel [28,29].

Naopak, jedine sérový karboxyterminálny telopeptid kolagénu I. typu (ICTP) a nie osteokalcín, ALP, či karboxyterminálny propeptid kolagénu I. typu (PICP) bol zvýšený u pacientov s SLE

[30]. Iná štúdia zase potvrdila znížený osteokalcín a zvýšené crosslinks u SLE [33] a ďalšie len osteokalcín a nie PICP, či Dpyr/Dr [38]. Len zvýšený Ctx našla Korczowska [40].

Prehľad biochemických štúdií podáva tabuľka 4.

### Záver

Výsledky doterajších štúdií merania kostnej denzity a analýzy kostných markerov neumožňujú jednoznačný záver o charaktere osteoporózy pri SLE. Doteraz neboli potvrdené žiadne nové rizikové faktory špecifické len pre SLE. Vysoká prevalencia zlomenín u SLE súvisí zrejme zo zmenami hormonálneho statusu, so závažnosťou ochorenia, jeho orgánovými komplikáciami (hlavne obličkovými) a liečbou (hlavne kortikoidmi).

### Literatúra

- Dostál C. Systémový lupus erythematosus. In: Rovenský J, Pavelka K, (eds). Klinická reumatológia. Martin, Osveta, 2000:275–305.
- Mills JA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 1994;330:1871–1879.
- Mikulecký M, Rovenský J, Žitňan D, et al. Prežívanie pacientov so systémovým lupus erythematosus, nepublikované dáta.
- Swaak AJG, van den Brink HG, Smeenk RIT, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. Rheumatology 1999;38:953–958.
- Navarro MA, Vidaller A, Ortolá JB, et al. Salivary testosterone levels in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1992;35:557–559.
- Jungers P, Nahoul K, Pelissier C, et al. Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25:454–457.
- Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2000;9:252–257.
- Wilder RL, Elenkov ITJ. Hormonal regulation of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-12 and interleukin-10 production by activated macrophages. A disease-modifying mechanism in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus? Ann N Y Acad Sci 1999;876:14–31
- Lahita RG. Pohlavné hormóny a ochorenia pohybového aparátu. In: Rovenský J. a kol: Reumatológia v teórii a praxi IV, Martin, Osveta, 1996:144–150.
- Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 1999;11:352–356.
- Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alteration of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1979;22:1195–1198.
- Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1987;30:241–248.
- Navarro MA, Formiga F, Blanco A, et al. PDN-21 in premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. J Rheumatol 1995;22:2238–2240.
- Ramsey-Goldman R, Dunn J, Huang CF, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1999;42:882–890.
- Ramsey-Goldman R, Manzi S. Association of osteoporosis and cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2001;44:2338–2341.
- Dykman TR, Gluck OS, Murphy WA, et al. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1985;28:361–368.
- Kalla AA, Meyers OL, Parkyn ND, Kotze TJ. Osteoporosis screening-radiography revisited. Brit J Rheumatol 1989;28:511–517.
- Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x ray absorptiometry. Ann Rheum Dis 1990;49:624–626.
- Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, Bewerunge L. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1993;36:1726–1734.
- Pons F, Peris P, Gaunabens N, et al. The effect of systemic lupus erythematosus and long-term steroid therapy on bone mass in pre-menopausal women. Brit J Rheumatol 1995;34:742–746.
- Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1995;54:274–276.
- Sels F, Dequeker J, Westhovens R, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Rheumatology in Europe 1995;24:353.
- Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, et al. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. Brit J Rheumatol 1996;35:244–247.
- Sels F, Dequeker J, Verwilghen J, Mbuyi-Muamba JM. SLE and osteoporosis: dependence and/or independence on glucocorticoids. Lupus 1996;5:89–92.
- Formiga F, Nolla JM, Mitjavila F, et al. Bone mineral density and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. Lupus 1996;5:623–626.
- Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. The association of dehydroepiandrosteron sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1997;15:387–392.

27. Kipen Y, Buchbinder R, Forber A, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and role of steroids. *J Rheumatol* 1997;24:1922–1929.
28. Kipen Y, Strauss B, Morand E. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Brit J Rheumatol* 1998;37:514–519.
29. Kipen Y, Will R, Strauss B, Morand E. Urinary excretion of the pyridinium cross-links of collagen in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1998;17:271–276.
30. Hansen M, Halberg P, Kollerup G, et al. Bone metabolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1998;27:197–206.
31. Trapani S, Civinini R, Ermini M, et al. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998;18:45–49.
32. Li EK, Tam LS, Young RP, et al. Loss of bone mineral density in Chinese premenopausal women with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Brit J Rheumatol* 1998;37:405–410.
33. Teichmann J, Lange U, Stracke H, et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 1999;18:137–140.
34. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: A cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999;26:1280–1284.
35. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, et al. Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:310–317.
36. Gilboe I-M, Kvien TK, Haugeberg G, Husby G. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: comparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000;59:110–115.
37. Jardinet D, Lefebvre C, Depresseux G, et al. Longitudinal analysis of bone mineral density in pre-menopausal female systemic lupus erythematosus patients: deleterious role of glucocorticoid therapy at the lumbar spine. *Rheumatology* 2000;39:389–392.
38. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:308–310.
39. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N. Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:102–108.
40. Korczowska I, Lacki JK, Leszczynski P, et al. Bone tissue metabolism in systemic lupus erythematosus patients treated with glucocorticosteroids. *Pol Arch Med Wewn* 2001;106:901–907.
41. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, Sneider M. Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus: impact of disease duration and organ damage. *Lupus* 2001;10:809–814.
42. Becker A, Fischer R, Sneider M. Bone density and 25-OH vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 2001;60:352–358.
43. Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2001;21:97–102.
44. Rosa J, Tesař V, Dostál C, et al. Systémový lupus erythematosus jako rizikový faktor osteoporózy. *Čes Revmatol* 2001;9:59–68.
45. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2002;21:135–141.
46. Coimbra IB, Lavras C, Costallat LT. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus and its relation to age at disease onset, plasmatic estradiol and immunosuppressive therapy. *Joint Bone Spine* 2003;70:40–45.
47. Uaratanawong S, Deessomchoke U, Lertmahart S, Uaratanawong S. Bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30:2365–2368.
48. Vaisberg MW, Kaneno R, Franco MF, Mendes NF. Influence of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZBxW) mice. *J Clin Lab Anal* 2000;14:91–96.
49. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:299–308.

inzerát Biomin

# Denzitometrie: nejčastější chyby a artefakty

V. VYSKOČIL

*Osteocentrum II. Interní klinika, Fakultní nemocnice PLZEŇ*

## SOUHRN

Vyskočil V.: **Denzitometrie: nejčastější chyby a artefakty**

Autor se zabývá dvoufotonovou kostní denzitometrií, která je nejpřesnější, resp. nejcitlivější metodou ke zjištění obsahu minerálu ve skeletu a monitorování těchto změn. Článek upozorňuje na nejčastější chyby a artefakty, které mohou výrazným způsobem ovlivnit interpretaci výsledků, nebo je zcela znehodnotit. Kromě degenerativních změn v průběhu stárnutí organismu jsou to i kalcifikace a anatomické nebo jiné změny na skeletu v souvislosti s některými onemocněními. Mezi artefakty, které nejsou často zmiňovány, patří chyby v polohování, či vlastní chyba operátora, resp. laborantky nebo sestry provádějící vlastní vyšetření. Pro správnou interpretaci výsledků je důležitá znalost nejmenší signifikantní změny příslušného přístroje a anatomická i medicínská informovanost vyšetřujícího personálu, včetně znalosti všech faktorů, které by mohly ovlivnit výsledek měření a nadhodnotit či znehodnotit výsledky či monitorování použité léčby.

**Klíčová slova:** dvoufotonová rtg – absorpciometrie – oblast zájmu – polohování končetiny – vnitřní a zevní artefakty.

## SUMMARY

Vyskočil V.: **Densitometry: most common errors and artefacts**

The author discusses double-photon densitometry, the most accurate and sensitive method of establishing the content of minerals in the skeleton and of monitoring its changes. He describes the most frequent errors and artefacts, which can substantially affect the interpretation of results and even render them completely useless. Besides degenerative changes during the aging of the body we find calcifications and anatomical and other skeletal changes connected with some diseases. Artefacts that are not frequently mentioned include errors in positioning or errors of the operator or of the laboratory assistant or nurse carrying out the actual examination. For interpretation we should know even very small significant changes of the apparatus; the personnel carrying out the examination should have sufficient anatomical and medical knowledge, including knowledge of all factors that could affect the results of measurement and either over- or underestimate the results of monitoring of treatment.

**Keywords:** double-photon X-ray absorptiometry – region of interest – positioning of the extremity – internal and external artefacts.

*Osteologický bulletin 2004;9(2):44–53*

**Adresa:** MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Osteocentrum, Fakultní nemocnice, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Došlo do redakce: 23. 2. 2004

## Úvod

Zavedení dvoufotonové kostní denzitometrie (dual energy X-ray absorptiometry – DXA), která je neinvazivní metodou měření hustoty kostního minerálu (bone mineral density – BMD) ve skeletu, se výrazným způsobem odrazilo v rozvoji diagnostiky osteoporózy i sledování efektu její léčby. Vysoká přesnost, snadné použití, schopnost měřit prakticky kterékoli místo skeletu a relativně vysoká spolehlivost DXA přístrojů, zařadilo DXA jako metodu volby pro mnoho lékařů a vědců [1].

## Popis metody

Princip metody DXA je založen na hodnocení absorpce ionizujícího záření o dvou energiích. Používá se vysoce stabilních zdrojů rtg záření se simultánní emisí o vysoké (70 kV) a nízké (40 kV) energetické hladině. Tím je zajištěno přesné odlišení kostní tkáně od okolních měkkých tkání. DXA umožňuje měřit libovolnou část těla včetně celotělového obsahu minerálu. Většinou se vyšetřují obratlová těla L1–L4, předloktí a proximální femur. Oblast nazývaná Wardův trojúhelník se pro hodnocení nepoužívá. Lze měřit též denzitu kostního minerálu v patní kosti, na horní končetině a v tibií.

Metoda hodnotí obsah kostního minerálu (bone mineral content – BMC v g) a měřenou plochu kosti (bone mineral area – BMA v cm<sup>2</sup>). Denzita kostního minerálu (BMD) je výsledkem poměru obsahu a plochy (BMD = BMC/BMA). Výsledky BMD jsou udávány v g/cm<sup>2</sup>. Získané výsledky BMD z oblasti L-páteře lze ještě přepočítat na volumetrické hodnoty (BMDvol) v g/cm<sup>3</sup>

podle vzorce:

$$\text{BMDvol} = \text{BMD} (4/\pi W),$$

kde W = width, neboli šířka obratlového těla.

Obdobně lze získané hodnoty BMD z oblasti krčku femuru lze přepočítat na volumetrické hodnoty dle vzorce:

$$\text{BMDvol} = \text{BMD} (4/\pi)(h/\text{BMA}),$$

kde h = height, neboli výška měřené oblasti a BMA = měřená plocha krčku femuru.

Pro rutinní hodnocení se však používají hodnoty BMD v g/cm<sup>2</sup>. Naměřené výsledky jsou srovnávány s věkovými normativy mladých dospělých jedinců téhož pohlaví a etnika (T-skóre), nebo stejně starých jedinců téhož pohlaví a etnika (Z-skóre).

Podle kritérií WHO se hodnoty T-skóre do –1 SD považují za normální, rozmezí –1 až –2,5 SD se označuje jako osteopenie, méně nebo rovno než –2,5 SD jako osteoporóza a hodnoty méně než –2,5 SD spojené s frakturami jako těžká osteoporóza [2]. Pro hodnocení jedinců mladších 18-ti let a starších 75-ti let se používá Z-skóre [2].

Citlivost metody DXA je velmi vysoká, variační koeficient se pohybuje mezi 0,8–1,3 % a radiační zátěž je minimální (efektivní radiační dávka pro pacienta nedosahuje 10 μSv). Američtí autoři

srovnávají radiační zátěž s cestou v letadle [3], angličtí pak s dávkou, které jsme běžně vystaveni z okolního prostředí. Dávka radiačního záření získaná během vyšetření DXA je považována z hlediska mutagenního za zanedbatelnou [4]. Je důležité si uvědomit, že průměrná roční ztráta kosti se s přibývajícím věkem blíží svou velikostí chybě, kterou můžeme docílit i při měření systémem DXA.

Při hodnocení BMD je důležité mít na paměti, že nález nízké hodnoty BMD na předloktí (měříme-li přístrojem, který má software a normy pro předloktí) rovněž svědčí o zvýšeném riziku zlomenin, a to i při normálních hodnotách BMD v oblasti páteře a kyčle. Nízká BMD na kterémkoliv místě skeletu tudíž indikuje zvýšené riziko zlomenin. Velmi důležitou skutečností je i interpretace rizika fraktur. Pro stanovení rizika zlomeniny obecně je ideální provádět denzitometrii bederní páteře, pro kalkulaci rizika zlomeniny kyčle je nevhodnější denzitometrie kyčle [8–12] a pro určení rizika fraktury předloktí denzitometrie předloktí [21]. Pokud bychom hodnotili jednotlivá místa, pak pro diagnostiku osteoporózy je nejlepší měření oblasti kyčle, pro monitorování změn vyšetření páteře. Proto obě místa měříme současně. Pouze v případech, že v jedné z těchto oblastí nalezneme změny, které by zkreslovaly výsledek, pak příslušnou oblast nahradíme měřením předloktí (viz níže).

## Nejčastější chyby při provádění a hodnocení DXA

### Obecné chyby

#### Chybné polohování

Obecně platí, že chybným polohováním pacienta můžeme docílit chyby větší, než je průměrný roční nárůst BMD, dosažitelný běžně používanými antiresorptivy [5].

#### Špatné stanovení a nesprávná velikost měřené oblasti

Velmi závažnou chybou je též špatné stanovení příslušné oblasti zájmu (ROI – region of interest). Příliš malý či úzký ROI může způsobit chybu měření nepostřehnutelnou při prvním hodnocení. Při kontrolním vyšetření může rozdíl naměřených hodnot dosahovat až 15 %.

### Chyby v oblasti páteře

#### Chybně stanovené orientační body

Základními orientačními body při měření bederní páteře je přítomnost 12. žebra na DXA snímku a zároveň zachycení horních okrajů lopat kostí kyčelních. Je třeba přesně identifikovat obratel L1–L5, tak abychom skutečně měřili zájmovou oblast L1–L4. Za fyziologických okolností mají kaudálněji uložené obratle vyšší BMC a BMD, tzv. „efekt Eiffelovy věže“. Posun měřené oblasti (ROI) o jedno obratlové tělo směrem kranálně, může při prvním měření zkreslit nález a vést k chybnému závěru osteopenie či osteoporózy (obr. 1a,b). Naopak posun ROI směrem dolů např. při lumbalizaci S1 může vést k falešnému nálezu vysoké BMD.

#### Skoliotické zakřivení bederní páteře

Skolióza větší než 15 st. výrazně zvyšuje BMD v oblasti bederní páteře a v takových případech upřednostňujeme kromě oblasti kyčle změřit místo páteře předloktí.

### Kompresie obratlového těla

Kompresivní fraktury bederních obratlů způsobí falešné zvýšení denzity kostního minerálu, které lehce identifikujeme snížením měřené oblasti a zvýšením BMD příslušného obratle (obr. 2a,b).

### Degenerativní změny

Degenerativní změny jako spondylóza, přemosťující osteofyty

či posun obratlového těla ventrálně (olistéza) rovněž vedou k falešnému zvýšení BMD. Množství degenerativních změn na páteři u pacientů starších 65 let vykazuje obvykle vzhledem k vysoké denzitě těchto změn tak veliké zkruslení, že je u této věkové skupiny kromě měření oblasti kyčle jako další oblast upřednostňováno měření předloktí místo páteře [3] (obr. 3). Podobně u kyčlí postižených koxartrózou preferujeme kombinaci páteře a předloktí [6].

### Léze meziobratlového disku, stavy po operacích obratlových těl

Uvedené změny vedou rovněž ke zvýšení BMD měřené oblasti.

### Externí artefakty

Cizí tělesa z oblečení, přívěsky, ozdoby (obr. 4a,b) mohou rovněž falešně zvýšit denzitu – patří sem kovové zipy, knoflíky, spony, přívěsky nebo výstuže jako kostice ze spodního prádla, či zapínací spony (obr. 5a,b), pokud se promítají do měřené oblasti. K obdobnému zkruslení může dojít, když doprovod neklidného pacienta či dítěte vloží svoji končetinu do zobrazovaného pole.

### Interní artefakty

Mezi interní artefakty vedoucí k falešně zvýšené BMD počítáme sklerotické pláty v aortě [7], lithiázu ve žlučových či močových cestách (obr. 6), spolknuté nerozpustné vápníkové tablety v zažívacím traktu, svorky po operaci žlučníku (obr. 4a,b), kontrastní látku či kalcifikovaná ligamenta. Nález kontrastní látky v trávicím traktu, žlučníku, či v močových cestách vede k naprostému znehodnocení výsledku DXA (obr. 7). Obdobné znehodnocení způsobí scintigrafie kostní tkáň. Mezi kostní scintigrafii a vyšetřením DXA se doporučuje minimálně tří denní odstup, stejná doba je nutná po použití kontrastních látek při vyšetření trávicího traktu či močových cest [3].

### Pohyb pacienta

Při pohybu pacienta během vyšetření obdržíme rovněž chybný výsledek.

### Chyby při zobrazování kyčle

#### Nekonstantní vnitřní rotace

Nekonstantní vnitřní rotace je nejčastějším zdrojem chyb při měření oblasti proximálního femuru [13] (obr. 8a,b,c).

#### Anteverse krčku

Různý stupeň anteverse krčku způsobuje rovněž problém v měření. Je nutné si uvědomit, že každých 10° rotace může změnit BMD v oblasti proximálního femuru až o 5 % [3,22].

### Degenerativní změny

Koxartróza falešně zvyšuje BMD v hlavici a přilehlé části krčku femuru. Při progresi koxartrózy může nastat problém s dodržáním rotace. Nárůst BMD v krčku může být způsoben sklerotizací hlavice zasahující do krčku a zmenšením měřené plochy [6].

### Chybně stanovená ROI a chybné výtýčení orientačních bodů v oblasti proximálního femuru

ROI nesmí zasahovat do hlavice a nesmí obsahovat raménka stydké kosti. Je třeba identifikovat malý trochanter. ROI musí být bezpodmínečně stejná při kontrolách jako při prvotním vyšetření.

### Chybný závěr z jednostranného měření

Obvykle měříme levý femur, v případě koxartrózy je nutné změřit i druhou stranu. Totéž platí pro stavy po zlomenině, či při přítomnosti osteosyntetického materiálu. Při interpretaci výsledku DXA měření je třeba si uvědomit, že existují i stranové rozdíly a riziko zlomeniny pro každou kyčel (resp. stranu) může být jiné [18,19,20]. Významnou roli rovněž hraje délka krčku, která je při kalkulaci rizika zlomeniny důležitější než vlastní BMD. Nepatří

mezi chyby při měření, ale hovoříme-li o interpretaci nálezu, považujeme za nutné tuto skutečnost zmínit [17].

#### Chyby při zobrazování předloktí Chybné polohování

Osa předloktí musí být vždy vertikální, nesmí být šikmá (*obr. 9 a*) a předloktí nesmí být rotováno ani v proximální části. Častou chybou je přílišná extenze v lokti, vyplývající z krátké pažní kosti, která vede k rotaci distálního předloktí. Podobně dochází k chybě pokud nejsme schopni korigovat výšku sezení pacienta a k rotaci pak dochází v radiohumerálním kloubu.

#### Chybné použití norem BMD

Je třeba znát referenční hodnoty BMD pro celkový a ultradistální radius. Větší výpověď z hlediska rizika fraktury má ultradistální radius [23].

#### Závěr

Pro validní zhodnocení stavu BMD vyšetřované osoby je třeba pacienta správně polohovat, správně určit orientační body a ROI a zejména správně vyhodnotit a interpretovat získané výsledky. Dokonalá znalost možných úskalí a chyb při vyšetřování a hodnocení denzity kostního minerálu vede k jejich eliminaci a zvyšuje tak hodnotu daného vyšetření.

#### Literatura

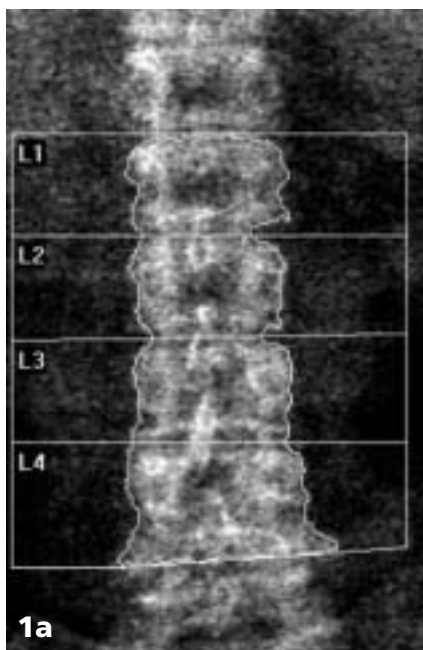
- Faulkner KG, McClung MR, Rupich RC. Quality control of DXA Instruments in multi-center trials. Proceedings of the Perth International Bone Meeting, page 27, February 1995.
- World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series. Geneva WHO.
- Faulkner K. Manual of Clinical Densitometry, Portland 1996.
- Damilakis J, Perisinakis K, Vrahoriti H, et al. Embryo/fetus radiation dose and risk from dual X-ray absorptiometry examinations. Osteoporos Int 2002;13:716–22.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Ability of vertebral dimensions from a single radiograph to identify fractures. Calcif Tissue Int 1992;51:95–9.
- Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. Arthritis Rheum 1995;38:539–542.
- Frye MA, Melton LJ, Bryant SC, et al. Osteoporosis and calcification of the aorta. Bone Miner 1992;19:185–194.
- Štěpán J, Šmíd M, Prokeš M, et al. Ekonomické aspekty osteoporózy Čas Lék Česk 1998;137:707–15.
- Cooper C. Femoral neck bone density and fracture risk. Osteoporosis Int 1996;6(Suppl 3):24–26.
- Suman VJ, Atkinson EJ, OTallon WM, et al. A nomogram for predicting lifetime hip fracture risk from radius bone mineral density and age. Bone 1993;14:843–846.
- Cummings SR. Are patients with hip fractures more osteoporotic? Am J of Med 1985;78:487–494.
- Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distributions within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. Osteoporos Int. 1995;5:252–61.
- Laval-Jeantet AM, Genant HK, Wu CY, et al. Factors influencing long-term in vivo reproducibility of QCT vertebral densitometry. J Comput Assist Tomog 1993;17:915–921.
- Pande I, O'Neill TW, Pritchard C, et al. Bone mineral density, hip axis length and risk of hip fracture in men: results from the Cornwall Hip Fracture Study. Osteoporos Int 2000;11:866–870.
- Cheng XG, Nicholson PHF, Boonen S, et al. Effects of anteversion on femoral bone mineral density and geometry measured by dual energy X-ray absorptiometry: a cadaver study. Bone 1997;21:113–117.
- Gnudi S, Ripamonti C, Lisi L, et al. Proximal femur geometry to detect and distinguish femoral neck fractures from trochanteric fractures in postmenopausal women. Osteoporosis Int 2002;13:69–73.
- Gomez AC, Diaz CM, Hawkins CF, et al. Multicenter Project for research in osteoporosis Femoral bone mineral density, neck-shaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Osteoporos Int 2000;11:714–720.
- Goerres G, Theiler R, Muller-Brand J. Interfemur variation of bone mineral density in patients receiving high-dose thyroxine therapy. Calcif Tissue Int 1998;63:98–101.
- Hall ML, Heavens J, Ell PJ. Variation between femurs as measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). Eur J Nucl Med 1991;18:38–40.
- Rao AD, Reddy S, Rao DS. Is there a difference between right and left femoral bone density? J Clin Densitometry 2000;3:57–61.
- Lochmuller EM, Lill CA, Kuhn V, et al. Radius bone strength in bending, compression, and falling and its correlation with clinical densitometry at multiple sites. J Bone Miner Res. 2002;17:1629–38.
- Faulkner K, et al. Fracture risk assessment in NORA is comparable across peri-

Obrazovou přílohu k článku „Denzitometrie: nejčastější chyby a artefakty“ uvádíme na následujících stranách.

Obr. 1a, b

a – správně provedený sken, T skóre je -0,5

b – posun o jedno obratlové tělo kraniálně způsobí, že tělo Th12 je označeno jako L1 a výsledné T skóre je -1,6 čili osteopenie, rozdíl mezi oběma skeny v T skóre tak činí více než jednu směrodatnou odchylku



k = 1.127, d0 = 41.1  
116 x 129

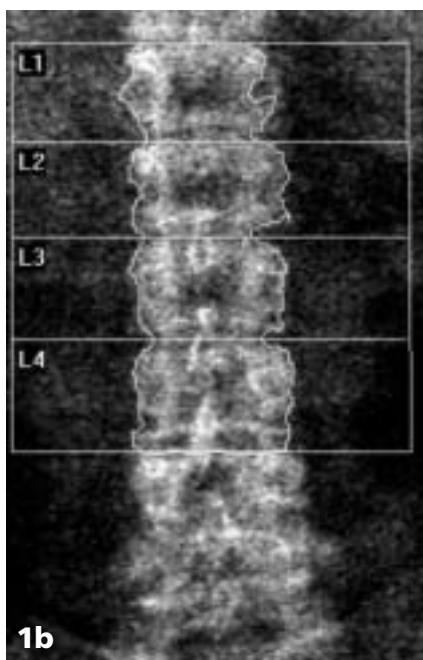
**Scan information**

Scan Date: 03 June 2002 ID: A0603020J  
Scan Type: fLumbar Spine  
Analysis: 12 February 2003 14:54 Version 11.1:7  
Lumbar Spine  
Operator:  
Model: Delphi W (S/N 70220)  
Comment:

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-Score
L1	12.37	11.04	0.892	-0.3	1.8
L2	12.61	11.61	0.921	-1.0	1.4
L3	13.56	13.37	0.986	-0.9	1.6
L4	18.56	20.41	1.100	-0.1	2.4
<b>Total</b>	<b>57.10</b>	<b>56.43</b>	<b>0.988</b>	<b>-0.5</b>	<b>1.8</b>

Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002, TH = 8.679  
WHO Classification: Normal  
Fracture Risk: Not Increased



k = 1.128, d0 = 40.2  
117 x 121

**Scan information**

Scan Date: 03 June 2002 ID: A0603020J  
Scan Type: fLumbar Spine  
Analysis: 11 March 2003 12:54 Version 11.1:7  
Lumbar Spine  
Operator:  
Model: Delphi W (S/N 70220)  
Comment:

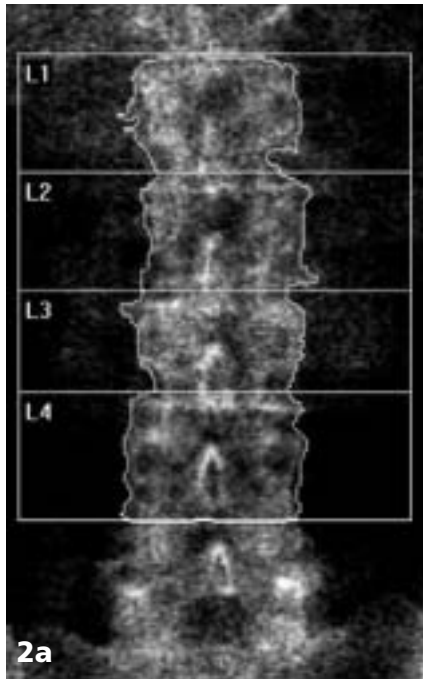
**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-Score
L1	10.86	6.99	0.643	-2.6	-0.5
L2	11.96	10.49	0.877	-1.4	1.0
L3	12.42	11.21	0.903	-1.6	0.8
L4	14.89	14.72	0.989	-1.2	1.4
<b>Total</b>	<b>50.13</b>	<b>43.41</b>	<b>0.866</b>	<b>-1.6</b>	<b>0.7</b>

Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002, TH = 8.679  
WHO Classification: Normal  
Fracture Risk: Not Increased

Obr. 2a, b

a – na skenu je patrná komprese těla L3, area příslušného obratle je menší než odpovídající oblasti sousedních obratlů  
 b – komprese obratlového těla Th 11 a 12, které jsou však mimo měřenou oblast a nemají vliv na BMD, zato mají vliv na rozhodování ohledně terapie u pacienta



k = 1.118, d0 = 42.0  
 116 x 139

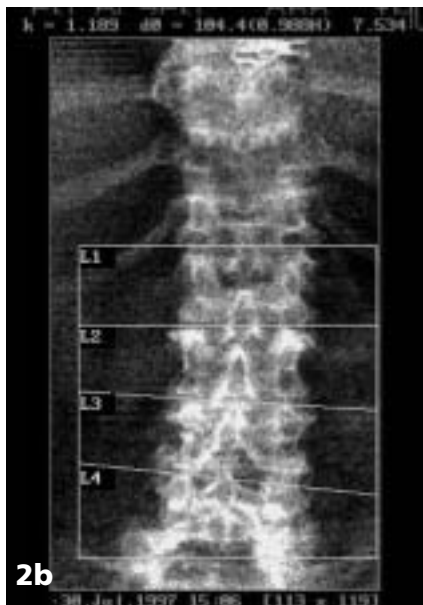
**Scan information**

Scan Date: 11 February 2002 ID: A02110309  
 Scan Type: fLumbar Spine  
 Analysis: 11 February 2003 10:06 Version 11.1:7  
 Lumbar Spine  
 Operator:  
 Model: Delphi W (S/N 70220)  
 Comment:

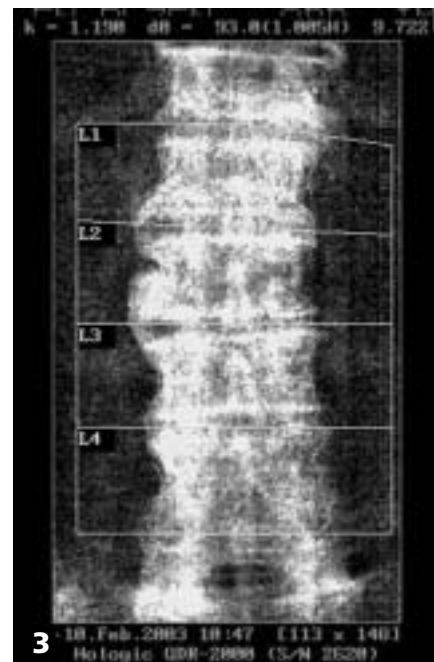
**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-Score
L1	15.68	12.76	0.814	-1.0	0.3
L2	16.36	13.40	0.819	-1.9	-0.4
L3	14.20	13.60	0.958	-1.1	0.4
L4	19.87	20.86	1.050	-0.6	1.0
<b>Total</b>	<b>66.11</b>	<b>60.62</b>	<b>0.917</b>	<b>-1.2</b>	<b>0.3</b>

Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002, TH = 8.496  
 WHO Classification: Osteopenia  
 Fracture Risk: Increased

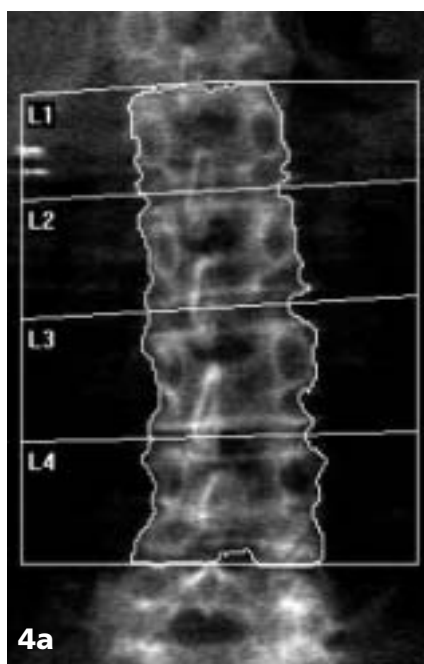


Obr. 3  
 Přemostující laterální osteofyty zvyšují falešně denzitu skenu. Tyto změny jsou typické v různé míře pro pacienty starší 65 let



Obr. 4a, b

a – na pravé straně laterálně od těla obratle L1 patrný artefakt, zasahující do ROI páteře,  
 b – na detailu RTG snímku páteře je patrné, že jde o svorky po operaci žlučníku  
 (pochopitelně vzhledem k tomu, že densitometrie je PA a rtg AP projekce, bylo nutno korigovat strany)



k = 1.138, d0 = 45.9  
 116 x 43

**Scan information**

Scan Date: 23 October 2002 ID: A10230206  
 Scan Type: fLumbar Spine  
 Analysis: 23 October 2002 09:05 Version 11.1:7  
 Lumbar Spine  
 Operator: IM  
 Model: Delphi W (S/N 70220)  
 Comment:

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-Score
L1	13.37	7.12	0.532	-3.6	-1.5
L2	15.24	10.60	0.696	-3.0	-0.8
L3	17.74	13.45	0.758	-3.0	-0.6
L4	18.90	15.41	0.815	-2.7	-0.3
<b>Total</b>	<b>65.26</b>	<b>46.59</b>	<b>0.714</b>	<b>-3.0</b>	<b>-0.7</b>

Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002, TH = 8.198

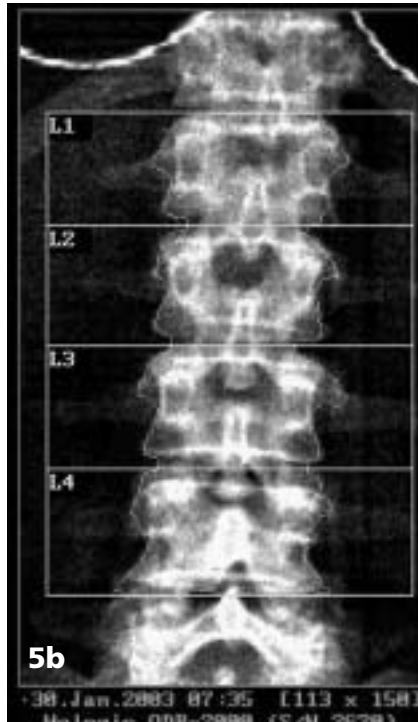
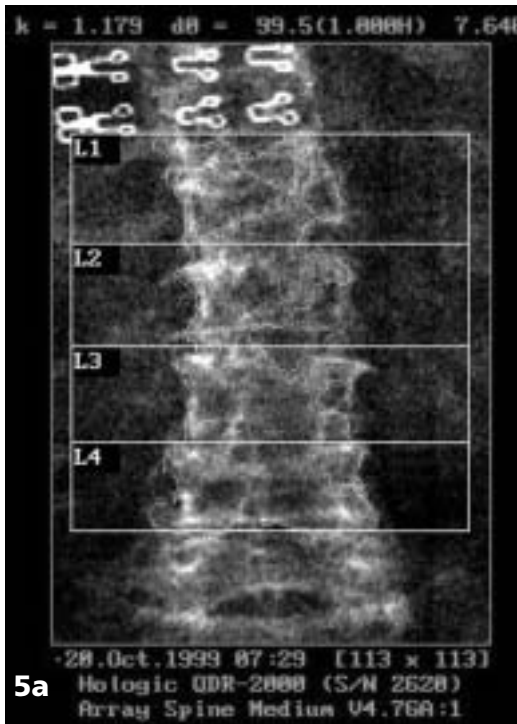
WHO Classification: Osteoporosis

Fracture Risk: High



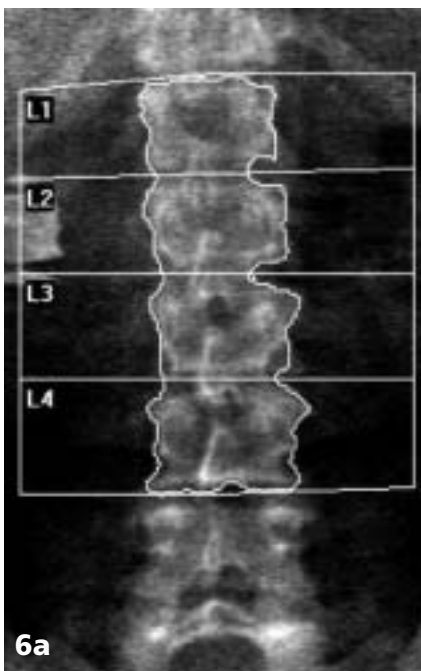
Obr. 5a, 5b

a – na skenu nad obratlem L1 jsou patrné háčky ze spodního oblečení z kovového materiálu,  
 b – na druhém skenu jsou patrné výstupy ze spodního prádla pacientky



Obr. 6a, b, c (první část)

a – na skenu provedeném na přístroji Hologic Delphi je patrný rozsáhlý artefakt napravo od obratlového těla L2,



**Scan information**

Scan Date: 07 August 2002 ID: A08070203  
 Scan Type: fLumbar Spine  
 Analysis: 07 August 2002 09:23 Version 11.1:7  
 Lumbar Spine  
 Operator: HT  
 Model: Delphi W (S/N 70220)  
 Comment:

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-Score
L1	10.21	5.94	0.582	-3.1	-1.7
L2	10.99	7.86	0.715	-2.8	-1.3
L3	11.78	9.00	0.764	-2.9	-1.3
L4	13.95	11.35	0.814	-2.7	-1.0
<b>Total</b>	<b>46.93</b>	<b>34.15</b>	<b>0.728</b>	<b>-2.9</b>	<b>-1.3</b>

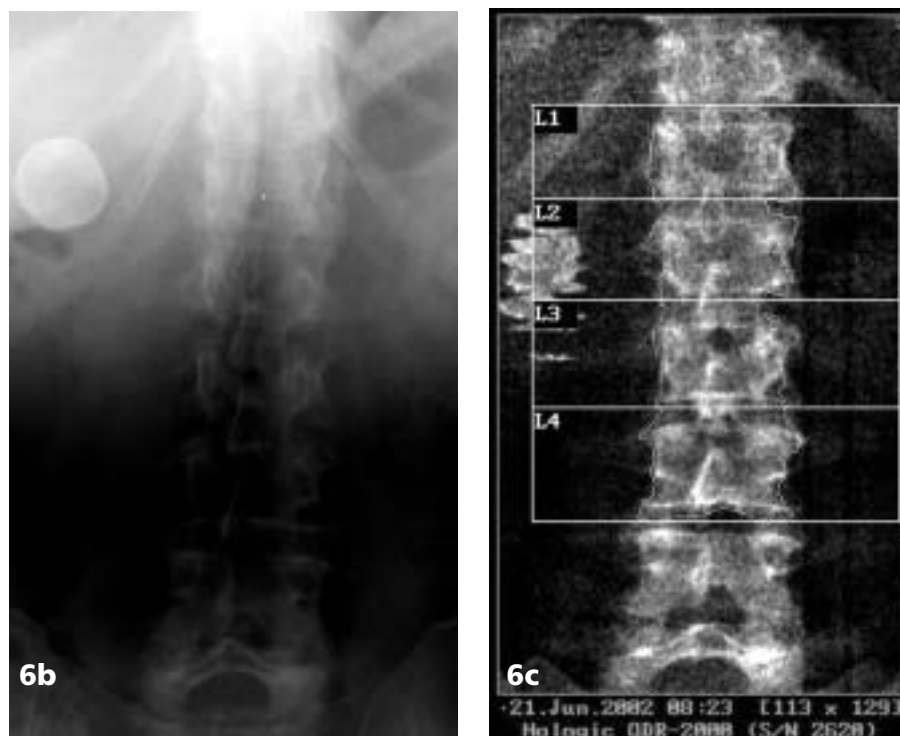
Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002, TH = 7.250  
 WHO Classification: Osteoporosis  
 Fracture Risk: High

k = 1.131, d0 = 43.6  
 116 x 125

Obr. 6a, b, c (dokončení)

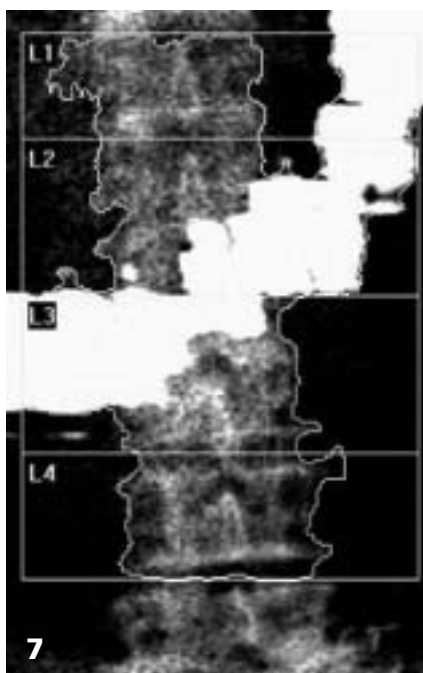
b – na rtg je kulovitá kalcifikace o průměru 3 cm, verifikována na USG jako litiáza žlučníku stejných rozměrů

c – na skenu provedeném na Hologic 2DR 2000 Delphi, je rovněž patrný kulovitý artefakt v pravém podžebří,



Obr. 7

Přítomná kontrastní látka ve střevě jako residuum po irrigografii zvyšuje T skóre na + 30 SD

k = 1.135, d0 = 40.0  
116 x 161**Scan information**

Scan Date: 20 April 2001 ID: A04200109  
 Scan Type: fLumbar Spine  
 Analysis: 20 April 2001 10:11 Version 11.0:7  
 Lumbar Spine  
 Operator: HT  
 Model: Delphi W (S/N 70220)  
 Comment:

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	Z-Score
L1	24.20	89.71	3.708	24.5	25.5
L2	36.91	190.04	5.149	36.9	37.9
L3	33.59	201.56	6.001	44.5	45.6
L4	21.23	28.32	1.334	1.7	2.8
<b>Total</b>	<b>115.93</b>	<b>509.65</b>	<b>4.396</b>	<b>30.0</b>	<b>31.1</b>

Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002, TH = 9.009  
 WHO Classification: Normal  
 Fracture Risk: Not Increased

Obr. 8a, b, c

Obrázky zachycují změny BMD a T skóre způsobené změnou rotace femuru. K průkazu byl použit skutečný lidský femur, měřený v různých stupních rotace

Sex: Female  
 Ethnicity: White  
 Menopause Age: 50

Height: 160.0 cm  
 Weight: 60.0 kg  
 Age: 63

(platí pro 8a, 8b a 8c)

Obr. 8a: Zevní rotace 45 st



**Scan information**

Scan Date: 05 November 2003 ID: A1105030A  
 Scan Type: fLumbar Spine  
 Analysis: 05 November 2003 07:46 Version 11.2:1  
 Right Hip  
 Operator: JB  
 Model: Delphi W (S/N 70220)

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
Neck	6.90	9.32	1.351	4.5	159	6.0	196
Troch	7.60	6.95	0.914	2.1	130	3.1	153
Inter	36.74	54.08	1.472	2.4	134	3.3	153
<b>Total</b>	<b>51.24</b>	<b>70.35</b>	<b>1.373</b>	<b>3.5</b>	<b>146</b>	<b>4.7</b>	<b>171</b>
Ward's	1.29	1.95	1.509	6.6	206	8.8	316

Total BMD CV10%  
 WHO Classification: Normal

Obr. 8b: Zevní rotace 15 st



**Scan information**

Scan Date: 05 November 2003 ID: A11050304  
 Scan Type: fRight Hip  
 Analysis: 05 November 2003 07:22 Version 11.2:1  
 Right Hip  
 Operator: JB  
 Model: Delphi W (S/N 70220)

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
Neck	6.31	6.55	1.037	1.7	122	3.1	151
Troch	10.51	9.65	0.918	2.1	131	3.2	153
Inter	37.58	54.79	1.458	2.3	133	3.2	152
<b>Total</b>	<b>54.40</b>	<b>70.98</b>	<b>1.305</b>	<b>3.0</b>	<b>139</b>	<b>4.1</b>	<b>163</b>
Ward's	1.28	1.26	0.986	2.2	134	4.3	207

Total BMD CV10%  
 WHO Classification: Normal

Obr. 8c: Vnitřní rotace 15 st



**Scan information**

Scan Date: 05 November 2003 ID: A11050307  
 Scan Type: fRight Hip  
 Analysis: 05 November 2003 07:32 Version 11.2:1  
 Right Hip  
 Operator: JB  
 Model: Delphi W (S/N 70220)

**DXA Results Summary:**

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T-Score	PR (%)	Z-Score	AM (%)
Neck	5.79	5.10	0.881	0.3	104	1.7	128
Troch	15.10	13.14	0.870	1.7	124	2.7	145
Inter	35.73	52.42	1.467	2.4	133	3.3	153
<b>Total</b>	<b>56.62</b>	<b>70.66</b>	<b>1.248</b>	<b>2.5</b>	<b>132</b>	<b>3.7</b>	<b>156</b>
Ward's	1.10	0.76	0.694	-0.3	95	1.9	145

Total BMD CV10%  
 WHO Classification: Normal

Obr. 9a, b

a – chybná osa předloktí při skenu,

b – cizí těleso – hodinky na nedominantním předloktí při ponechání košile u vyšetřovaného pacienta – zcela znehodnotí sken + 45,7 T skóre



k = 1.205, d0 = 60.5  
179 x 77, Forearm Length: 20.0 cm

**Scan information**

Scan Date: 03 March 2003 ID: A03030305  
Scan Type: a R.Forearm  
Analysis: 03 March 2003 09:22 Version 11.1:7  
Right Forearm  
Operator: IM  
Model: Delphi W (S/N 70220)  
Comment:

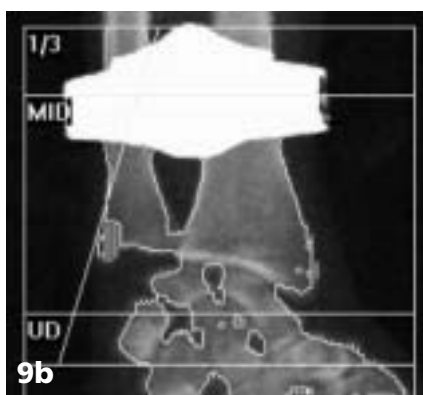
**DXA Results Summary:**

Radius + Ulna	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T- Score	Z- Score
1/3	4.51	2.64	0.585	-1.7	-0.8
MID	7.23	3.42	0.473	-2.2	-1.2
UD	4.86	1.78	0.365	-0.9	0.2
<b>Total</b>	<b>16.60</b>	<b>7.83</b>	<b>0.472</b>	<b>-1.8</b>	<b>-0.9</b>

Total BMD CV10%, ACF = 1.028, BCF = 1.002

WHO Classification: Osteopenia

Fracture Risk: Increased



128 x 110

**Scan information**

Scan Date: 01 October 2003 ID: A1001030A  
Scan Type: a R.Forearm  
Analysis: 01 October 2003 08:41 Version 11.2:1  
Right Forearm  
Operator: MS  
Model: Delphi W (S/N 70220)  
Comment:

**DXA Results Summary:**

Radius + Ulna	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	T- Score	PR (%)	Z- Score	AM (%)
1/3	9.95	55.97	5.624	82.7	680	82.7	682
MID	26.25	78.07	2.974	41.4	428	41.5	428
UD	7.33	2.85	0.389	-2.1	76	-2.1	77
<b>Total</b>	<b>43.53</b>	<b>136.89</b>	<b>3.144</b>	<b>45.7</b>	<b>463</b>	<b>45.7</b>	<b>464</b>

Total BMD CV10%

WHO Classification: Normal

# Význam subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy

L. ŠENOLT, K. PAVELKA

Revmatologický ústav, Praha

## SOUHRN

Šenolt L., Pavelka K.: **Význam subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy**

V tomto článku autoři shrnují nové poznatky o roli subchondrální kosti v destrukci kloubní chrupavky a iniciaci či progresi osteoartrózy. Tato choroba je morfologicky charakterizována progresivní ztrátou kloubní chrupavky a na druhé straně tvorbou nové kosti, subchondrální sklerózou a osteofyty. Vyšší tvrdost subchondrální kosti pravděpodobně nesehrává tak významnou úlohu v poškození chrupavky, jak se dříve předpokládalo. Na podkladě nových poznatků mohou k alteraci chrupavkového metabolismu a patogenezi osteoartrózy přispět spíše mikrotrhliny subchondrální kosti, cévní novotvorba a eikosanoidy, cytokiny, proteolytické enzymy a růstové faktory produkované osteoblasty. Některé kostní markery mohou mít též prediktivní význam dalšího vývoje choroby. To vše jen zdůrazňuje důležitost subchondrální kosti v patogenezi osteoartrózy.

**Klíčová slova:** subchondrální kost – osteoartróza – mikrotrhliny – cévní novotvorba – eikosanoidy – cytokiny – proteolytické enzymy a růstové faktory.

## SUMMARY

Šenolt L., Pavelka K.: **The significance of subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis**

In this paper the authors summarise the role of subchondral bone in the destruction of articular cartilage and initiation or progression of osteoarthritis. Osteoarthritis is characterised by progressive articular cartilage loss and new bone formation, sclerosis of subchondral bone and osteophytes, on the other hand. Subchondral bone stiffness play probably not such an important role in the mechanism of cartilage deterioration as proposed earlier. In the light of new data, bone microcracks, neovascularization and osteoblasts produced eicosanoids, cytokines, proteolytic enzymes and growth factors could contribute to the abnormal cartilage metabolism and osteoarthritis pathogenesis. Some of the bone markers could also be predictive of radiological progression of the disease. Moreover, it could highlight the importance of subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis.

**Keywords:** subchondral bone – osteoarthritis – microcracks – neovascularization – eicosanoids – cytokines – proteolytic enzymes and growth factors.

*Osteologický bulletin 2004;9(2):54–58*

**Adresa:** MUDr. Ladislav Šenolt, Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha, e-mail: ladislavsenolt@seznam.cz, tel.: 608 721 168

Došlo do redakce: 12. 2. 2004

## Úvod

Osteoartróza (OA), nejčastější kloubní onemocnění asociované se stárnutím, postihuje každého druhého jedince staršího 60 let [1]. Vzhledem k prodlužující se střední délce života lze do budoucna očekávat další nárůst počtu OA pacientů, což je jeden z důvodů, proč první dekáda tohoto milénia byla v roce 2000 v Ženevě světovými odborníky vyhlášena „Dekádou kostí a kloubů“ a OA byla zařazena mezi nejprofilovanější choroby. Ačkoli jsou docela dobře známy patogenetické mechanismy této choroby, její přesná etiologie dosud zcela objasněna není. Jedná se o pomalu progresivní, multifaktoriální onemocnění charakterizované úbytkem hyalinní kloubní chrupavky s hypertrofickými změnami subchondrální kosti, tvorbou osteofytů a sekundárním zánětem synoviální membrány [2]. Ve které ze jmenovaných kloubních tkání se odehrávají iniciální změny rezultující v OA? Někteří badatelé považují za klíčové změny metabolismu chondrocytů s následnou alterací kloubní chrupavky [3,4]. Další skupina autorů, vzhledem k nepřítomnosti cévního a nervového zásobení v kloubní chrupavce, předpokládá iniciální změny OA v subchondrální kosti, kde mohou významnou roli sehrávat osteoblasty [5–7]. S ohledem na osteoblasty a subchondrální kost v patogenezi OA pojednává také tento přehledný článek.

## Remodelace, mikropoškození a mechanické vlastnosti subchondrální kosti

Během OA procesu dochází v subchondrální kosti k akceleraci kostní remodelace a k narušení přirozené rovnováhy mezi kostní novotvorbou a resorpcí. Dominuje subchondrální skleróza – reparativní děj, který je podle mnoha epidemiologických studií asociovan s progresí choroby [8]. Subchondrální osteoartrótická kost je metabolicky aktivní a zvýšeně prokrvená tkáň, přibývá množství

kostních trabekul, které se zvětšují, osteoid se stává objemnější a klesá množství celkového minerálu [9]. Vlivem nadměrného mechanického přetěžování kloubu pak mohou vznikat mikrofraktury trabekul trámčité kosti, které přibývají s věkem [10]. Jejich hojení kostěným svalkem vede k dalšímu nárůstu kostního objemu a může přispívat ke zvýšené kostní denzitě. Subchondrální kost se tak stává rigidnější, přičemž se však zhoršují její elastické vlastnosti. Již před 30 lety považovali Radin a kol. zvýšenou denzitu subchondrální kosti za důležitý mechanismus vedoucí k poškození kloubní chrupavky v časně fázi OA [11,12]. Předpokládali, že zvýšenou rigiditou subchondrální kost ztrácí svoji výbornou absorpční schopnost mechanické síly vynakládané na kloub během zatěžování, což může vést k přetížení a následné alteraci výše uložené hyalinní chrupavky [13,14]. Tuto hypotézu podporuje i vyšší prevalence a časný začátek OA u jedinců s osteoporózou [15] a negativní korelace mezi OA a osteoporózou [16].

Mikrofraktury trámčiny představují horizontální přerušování kontinuity kostních trabekul, které nejsou v přímém kontaktu s chrupavkou a ukazuje se, že v patogenezi OA sehrávají úlohu mnohem menší než se dříve předpokládalo. Větší význam je v posledních letech přisuzován druhému mechanismu mikropoškození trabekulární kosti – takzvaným mikrotrhlinám (microcracks) [17]. Jedná se o longitudinální separaci kostní matrix, která se může šířit ze subchondrální kosti přes osteochondrální junkci až do oblasti kalcifikované zóny chrupavky (*obr. 1*). Mikrotrhliny subchondrální kosti byly poprvé popsány před více než deseti lety [18] a představují cílové místo pro kostní remodelaci a zároveň přímé spojení mezi kostí a kloubní chrupavkou. K poškození výše uložené chrupavky mohou mikrotrhliny přispět vznikem fibrilací a fisur její hluboké zóny, mohou usnadnit invazi nově vznikajících kapilár a reaktivaci sekundárních osifikačních center přispět k reduplikaci tidemar-

ku chrupavky [17]. Tidemark představuje rozhraní v kloubní chrupavce, která dělí kalcifikovanou od nekalcifikované hyalinní chrupavky [19]. Nadměrné mechanické přetěžování kloubu vedoucí k mikropoškození subchondrální kosti může nejen ovlivnit její remodelaci, ale též biologickou odpověď osteoblastů v podobě syntézy eikosanoidů, prozánětlivých cytokinů a řady dalších působků, které potenciálně mohou ovlivňovat metabolismus kloubní chrupavky a přispět k progresi OA (obr. 2).

### Osteoartrótické osteoblasty subchondrální kosti jsou metabolicky aktivní buňky

**Prostaglandiny a leukotrieny.** Osteoartrótické osteoblasty subchondrální kosti představují metabolicky aktivnější buňky než osteoblasty kosti zdravé a podílejí se na syntéze řady důležitých mediátorů, jež sehrávají odlišnou úlohu v kostní remodelaci (*tabulka 1*). Prostaglandiny (PG) a leukotrieny (LT), takzvané eikosanoidy, patří mezi deriváty metabolismu kyseliny arachidonové, jež regulují důležité fyziologické a patofyziologické pochody v organismu. Významné místo v patogenezi zánětu zastávají prostaglandin E-2 (PGE-2), který je zvýšeně tvořen především indukovanou izoformou cyklooxygenázy (COX-2) a leukotrien B-4 (LTB-4), na jehož expresi se podílí 5-lipoxygenáza (5-LOX). Prostaglandiny, v závislosti na koncentraci, mohou stimulovat kostní formaci i resorpci a zprostředkovávají působení cytokinů a růstových faktorů na kost [20]. LTB-4 je považován za významnější prozánětlivý mediátor než PGE-2, sehrává významnou úlohu v syntéze extracelulární matrix, stimuluje kostní resorpci a indukuje syntézu IL-1 v kostní tkáni. Zvýšené hladiny LTB-4 byly pozorovány v synoviální tekutině OA jedinců a jsou zvýšeně produkovány osteoartrótickými osteoblasty [20] a buňkami synoviální membrány [21]. Osteoartrótické osteoblasty tvoří PGE-2 v porovnání s normálními osteoblasty v rozdílném množství a hladiny PGE-2 tak mohou rozlišovat dvě skupiny OA pacientů [22]. První skupina vykazuje zvýšenou a druhá skupina normální produkci PGE-2, která jde ruku v ruce se syntézou IL-6 a je v opačném vztahu k LTB-4. Tento náleží podporuje i protichůdná exprese COX a LOX enzymů na osteoblastech [23], což v poslední době vede výzkumníky k úvaze o možném přesmyku COX na LOX cestu při dlouhodobém užívání inhibitorů COX-2 (tzv. coxibů). Proto se zdá být v léčebné strategii (nejen) OA velice atraktivní preparát tlumící obě možné metabolické cesty kyseliny arachidonové. V multicentrické, randomizované, dvojitě-zaslepené studii zaznamenal Licofelon (preparát kompetitivně inhibující 5-LOX, COX-1 i COX-2) výborný efekt a lepší toleranci u pacientů s gonartrózou než coxiby [24], přičemž na experimentální úrovni vykazuje též ochranný efekt na abnormální metabolismus subchondrální kosti [25].

**Cytokiny a růstové faktory.** Je známo, že cytokiny i růstové faktory zastávají významnou úlohu v patogenezi OA [26], přičemž v jejich tvorbě sehrávají klíčovou roli samotné buňky chrupavky [4]. Mohou se na molekulární úrovni obdobně uplatňovat i buňky subchondrální kosti? Výše popsaná neovaskularizace, mikrotrhliny a fisury v subchondrální oblasti a hluboké zóně chrupavky mohou představovat potenciální cestu pro biologické signály mezi chrupavkou a kostí. Mezi nejdůležitější signální molekuly tvořené osteoblasty patří insulinu podobný růstový faktor-1 (IGF-1), transformující růstový faktor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-1 $\beta$  a IL-6 [7].

IGF-1, anabolický marker, je zvýšeně produkován osteoblasty subchondrální osteoartrótické kosti a je odpovědný za kostní remodelaci resultující ve zvýšenou kostní denzitu [27]. Dokonce i osteoartrótické chondrocyty v porovnání s normálními chondrocyty produkují větší množství IGF-1 [28]. Jeho anabolické účinky (např. syntéza proteoglykanů) se však na osteoartrótické chondrocyty vzhledem k hyposenzitivitě IGF-receptorů a přítomnosti většího množství IGF vazebných proteinů v chrupavce neuplatňují [29]. Osteoartrótické osteoblasty produkují také větší množství

dalšího anabolického mediátoru – TGF- $\beta$  [30], který sehrává významnou úlohu zejména v tvorbě osteofytů [31].

IL-1 $\beta$  a IL-6 naopak představují prozánětlivé cytokiny, jež se uplatňují v destrukci kostní i chrupavčité matrix. Další významné molekuly regulující proces kostní remodelace představují na prekurzorech osteoklastů přítomný RANK (receptor aktivující nukleární faktor-(B), dále volný či na osteoblastech vázaný RANKL (ligand pro RANK) – faktor indukující osteoklastogenezi a OPG (osteoprotegerin) – neaktivní receptor pro RANKL, který naopak osteoklastogenezi inhibuje. Souhra mezi osteoklastickou resorpcí a osteoblastickou formací nové kosti je za fyziologických okolností vzájemně spřažena (coupling). Narušení této rovnováhy nachází své uplatnění v patogenezi kostní destrukce u revmatoidní artritidy (RA) [32] a jinými mechanismy se pravděpodobně může podílet i na patogenezi OA [33]. Expresi všech tří molekul vykazuje jak humánní kost [33], tak hyalinní chrupavka [34], ve které je zvýšena převážně exprese OPG mRNA. V souladu s tímto jsou vyšší hladiny OPG v synoviální tekutině OA pacientů oproti pacientům s RA (vlastní pozorování), přičemž Takemura a kol. dokonce pozorovali korelaci zvýšeného OPG v synoviální tekutině s rentgenovým stadiem OA [35]. RANKL zřejmě přímo neovlivňuje hyalinní chrupavku (nenavozuje apoptózu chondrocytů), ale nadměrně produkován protein OPG, jehož zvýšená exprese na experimentální úrovni vede k osteoskleróze [36], může sekundárně na podkladě ovlivnění kostní remodelace přispívat k patogenezi OA [34].

Nedávno byla zjištěna přítomnost hepatocytárního růstového faktoru (HGF) v hluboké zóně chrupavky, přičemž jeho zdrojem v této lokalitě mohou být pouze osteoblasty [37]. Toto zjištění by mohlo podporovat některé hypotézy, že mediátory produkované osteoartrótickou subchondrální kostí mohou ovlivňovat nejen metabolismus subchondrální kosti, ale též metabolismus výše uložené hyalinní chrupavky, což by bylo v souladu s in vitro pozorovanou degradací chrupavky prozánětlivými mediátory produkovanými OA osteoblasty [38].

### Parametry metabolismu kosti jako biomarkery osteoartrózy

Jak známo metabolický obrat kosti je reflektován jak syntetickými markery – sérový osteokalcin, kostní alkalická fosfatáza a N- a C- propeptidy kolagenu typu I (PINP a PICP), tak resorpčními markery – močový deoxypyridinolin, C- a N-konečné příčněvazebné telopeptidy kolagenu typu I (CTX-I a NTX-I) a kalcium. Protože sérové a močové kostní markery reflektují metabolický

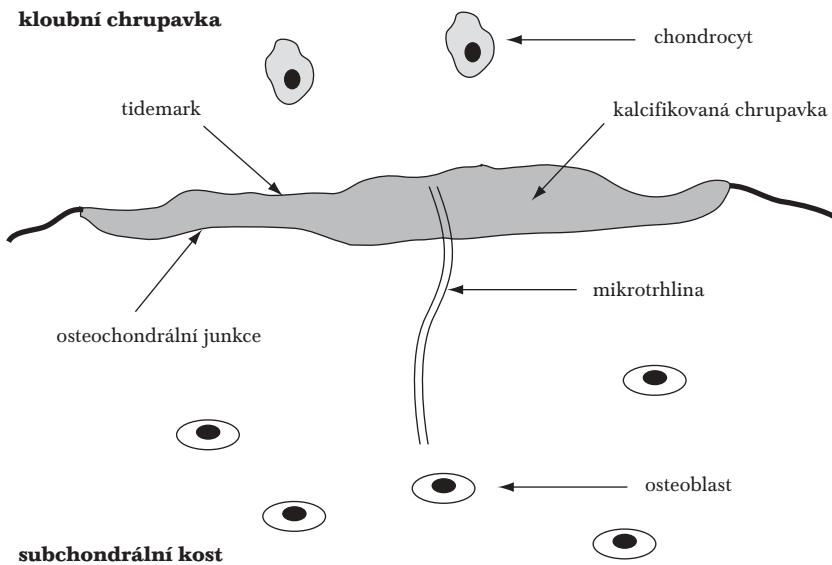
Tabulka 1

Souhrn cytokinů, růstových faktorů a eikosanoidů tvořených osteoartrótickými osteoblasty a jejich vliv na remodelaci subchondrální kosti

Důležité mediátory	Jejich působení na kost
produkované osteoblasty	
IL-1 $\beta$ , IL-6	kostní resorpce
IGF-1, TGF- $\beta$	kostní formace
PGE-2:	
(nižší koncentrace)	kostní formace
(vyšší koncentrace)	kostní resorpce
LTB-4	kostní resorpce
RANKL	kostní resorpce
OPG	inhibice kostní resorpce

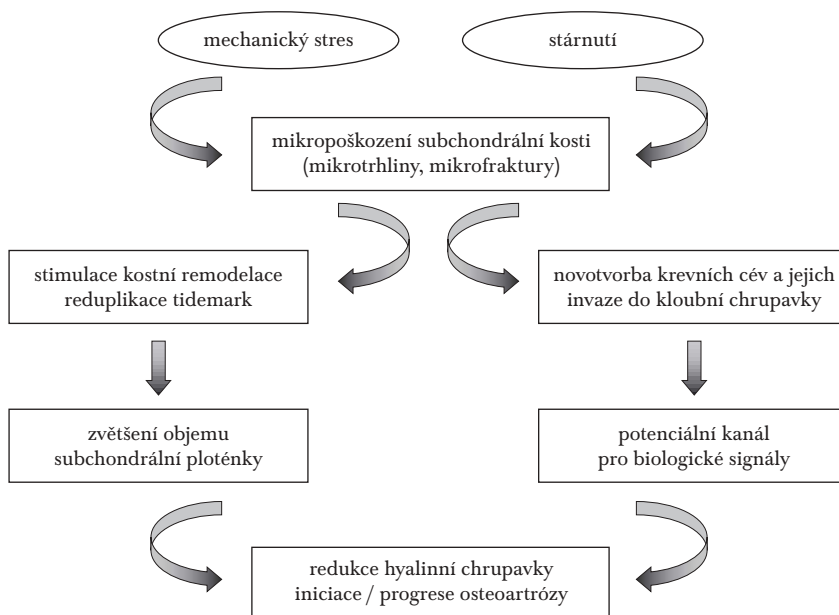
Obr. 1

Schematické zjednodušení mikropoškození subchondrální kosti. Podélně se šířící mikrotrhlina přes osteochondrální junkci až do hluboké zóny chrupavky, která při zvýšené vaskularizaci vytváří potenciální komunikační kanál mezi kostí a chrupavkou



Obr. 2

Předpokládané patogenetické mechanismy OA na úrovni subchondrální kosti. Excesivní přetěžování kloubu a věk jako hlavní rizikové faktory způsobující mikropoškození subchondrální kosti, které může vést k alteraci výše uložené hyalinní chrupavky a vývoji OA



Chingfordská studie odhalila signifikantně vyšší močové koncentrace CTX-I i NTX-I u postmenopauzálních progresivních OA pacientek oproti neprogresivním OA pacientkám [41], stejně jako průřezová studie z poslední doby zjistila vyšší sérové hladiny CTX-I u pacientů s erozivní oproti neerozivní OA rukou [42]. Tyto práce poukazují na asociaci progresu OA (tj. degradaci kloubní chrupavky) se zvýšenou kostní resorpcí, což je v souladu se studií COBRA u pacientů s časnou RA, kde systémové markery degradace kosti i kloubní chrupavky mají prediktivní význam progresu kloubního postižení [43]. Na podkladě těchto poznatků by mohla mít inhibice akcelerované kostní remodelace chondroprotektivní význam, což podporuje výrazné zpomalení progresu choroby (o 30–40 %) na modelu idiopatické OA morčat po terapii (risedronát) Risedronátem [44] a nedávno pozorované snížení koncentrace degračních produktů chrupavky po terapii bisfosfonáty u placebem kontrolované studii Lehmana a kol. [45]. U pacientů s OA byly též prokázány zvýšené močové hladiny pyridinolinu a deoxypyridinolinu oproti zdravým kontrolám [46], nicméně tyto molekuly pravděpodobně nemají význam v predikci dalšího vývoje choroby [47,48].

Pokud se týká markerů kostní formace, tak práce skupiny kolem Reginstera [49] poukázala na vzestup koncentrace osteokalcinu během prvního roku sledování, která měla prediktivní význam u pacientů s gonartrózou v třiletém longitudinálním sledování, nicméně vstupní hladiny osteokalcinu postrádaly vztah k rentgenovému stadiu choroby.

### Neenzymatická glykace kostního kolagenu

Konečné produkty pokročilé glykace (AGE) jsou výsledkem neenzymatické reakce monosacharidů s proteiny a s věkem se zvýšeně hromadí ve tkáních s dlouhým biologickým poločasem. Zvýšená akumulace AGE v kloubní chrupavce může ovlivňovat její biofyzikální, biochemické i molekulární vlastnosti a chrupavka pak může být více vnímavá k mechanickému zatížení kloubu [50,51]. Právem jsou proto AGE považovány za molekulární podstatu stárnutí a důležitý faktor přispívající k patogenezi OA. Kostní kolagenní struktura, vzhledem ke kratšímu metabolickému poločasem, hromadí celkově menší množství AGE než kloubní chrupavka. Přesto Wang a kol. [52] popsali souvislost mezi akumulací AGE-kroslinů v kostní tkáni s věkem a následným ovlivněním její kvality, což by mohlo přispět k výše uvedenému mikropoškození kosti. Některé formy AGE mohou též narušovat interakce mezi osteoblasty a matrix [53] a ovlivňovat kostní remodelaci stimulací syntézy katabolického IL-6 osteob-

obrat celého skeletu, nepovažují je někteří autoři za příliš vhodné k hodnocení akcelerované metabolické činnosti osteoartrótické subchondrální kosti [39].

Práce francouzské skupiny vědců [40]

ukazuje spíše nižší systémové hladiny kostních markerů (osteokalcinu a CTX-I) a tedy i nízký metabolický kostní obrat u pacientů s gonartrózou v porovnání s kontrolní skupinou, přesto však 4letá prospektivní

lasty [54]. Přesné patogenetické mechanismy nežádoucího působení pozdních glykačních produktů na úrovni subchondrální kosti však nejsou v současnosti zcela známy.

### Závěr

Přetížení kloubu, věk, mikropoškození a aktivovaná remodelace subchondrální kosti, cévní novotvorba s penetrací chrupavky, zvýšená metabolická činnost osteoblastů, tvorba prostaglandinů, leukotrienů, enzymů, cytokinů a růstových faktorů, to vše představuje důležité momenty, jež mohou participovat na patogenezi OA. Mohou předcházet tyto změny na úrovni subchondrální kosti vlastní degradaci hyalinní chrupavky? Zvířecí modely indukované i spontánní OA jsou jednou z možností jak tyto změny studovat. Některé práce ukazují na časnější změny fyzikálních vlastností subchondrální kosti [55] a jiné poukazují na asociaci vývoje OA se zvýšenou sklerózou subchondrální kosti, která však nemusí vždy mít prediktivní význam dalšího vývoje choroby [56]. Na druhé straně práce Gannon a Sokoloffa [57] naopak ukazuje spíše na kloubní chrupavku jako na místo vzniku OA. Zda se molekulární změny patogeneze OA počátkem choroby odehrávají na úrovni subchondrální kosti či hyalinní chrupavky není v současnosti definitivně objasněno. Na závěr však lze konstatovat, že subchondrální kost představuje tkáň, která spolu s hyalinní chrupavkou sehrává klíčovou roli v patogenezi OA a do budoucna si jistě zaslouží extenzivní výzkum z hlediska ozřejmění přesné role kosti v osteoartrickém procesu.

### Literatura

- Lawrence RC, Helmick GG, Arnett DF, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778–788.
- Brandt KD. Pathology. In: Brandt KD. *Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis* 2000;45–51.
- Aigner T, Zien A, Hanisch D, Zimmer R. Gene expression in chondrocytes assessed with use of microarrays. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; 85-A Suppl 2:117–23.
- Aigner T, Kurz B, Fukui N, Sandell L. Roles of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:578–84.
- Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1282–91.
- Burr DB. The importance of subchondral bone in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:256–62.
- Lajeunesse D, Reboul P. Subchondral bone in osteoarthritis: a biologic link with articular cartilage leading to abnormal remodeling. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:628–33.
- Dequeker J. Inverse relationship of interface between osteoporosis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:795–8.
- Li B, Aspden RM. Mechanical and material properties of the subchondral bone plate from the femoral head of patients with osteoarthritis or osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:247–54.
- Cheng XG, Nicholson PH, Lowet G, et al. Prevalence of trabecular microcallus formation in the vertebral body and the femoral neck. *Calcif Tissue Int* 1997;60:479–84.
- Radin EL, Paul IL, Rose RM. Role of mechanical factors in pathogenesis of primary osteoarthritis. *Lancet* 1972;1:519–22.
- Radin EL, Abernethy PJ, Townsend PM, Rose RM. The role of bone changes in the degeneration of articular cartilage in osteoarthritis. *Acta Orthop Belg* 1978;44:55–63.
- Radin EL, Parker HG, Pugh JW, et al. Response of joints to impact loading. 3. Relationship between trabecular microfractures and cartilage degeneration. *J Biomech* 1973;6:51–7.
- Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 1986;213:34–40.
- Casden AM, Jaffe FF, Kastenbaum DM, Bonar SF. Osteoarthritis associated with osteoporosis treated by total knee arthroplasty. Report of a case. *Clin Orthop* 1989;247:202–7.
- Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:426–39.
- Burr DB, Radin EL. Microfractures and microcracks in subchondral bone: are they relevant to osteoarthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:675–85.
- Sokoloff L. Microcracks in the calcified layer of articular cartilage. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:191–5.
- Havelka&Horn. Observations on tidemark and calcified layer of articular cartilage, in: Archer and al, eds. *Biology of the synovial joint*. Amsterdam, Harwood Academic Publishers 1999:331–346.
- Laufer S. Role of eicosanoids in structural degradation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:623–7.

- Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KS, Peskar BA. In vitro release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases. *Arthritis Rheum* 1993;36:1444–50.
- Massicotte F, Lajeunesse D, Bendoric M, et al. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E(2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10: 491–500.
- Paredes Y, Massicotte F, Pelletier JP, et al. Study of the role of leukotriene B 4 in abnormal function of human subchondral osteoarthritis osteoblasts: effects of cyclooxygenase and/or 5-lipoxygenase inhibition. *Arthritis Rheum* 2002;46:1804–12.
- Pavelka K, Bias P, Buchner A et al. Licofelone, a 5-lipoxygenase, cyclooxygenase-1 and -2 inhibitor, is as effective as celecoxib and shows improved tolerability in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 2003;11,supp.A,110:40.
- Lajeunesse D, Martel-Pelletier J, Fernandes JC et al. Treatment with licofelone prevents abnormal subchondral bone cell metabolism in experimental dog osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:78–83.
- Hedbom E, Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:45–53.
- Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:891–9.
- Dore S, Pelletier JP, DiBattista JA, et al. Human osteoarthritic chondrocytes possess an increased number of insulin-like growth factor 1 binding sites but are unresponsive to its stimulation. Possible role of IGF-1-binding proteins. *Arthritis Rheum* 1994;37:253–63.
- Dore S, Abribat T, Rousseau N, et al. Increased insulin-like growth factor 1 production by human osteoarthritic chondrocytes is not dependent on growth hormone action. *Arthritis Rheum* 1995;38:413–9.
- Massicotte F, Lajeunesse D, Bendoric M, et al. Can altered production of interleukin-1beta, interleukin-6, transforming growth factor-beta and prostaglandin E(2) by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:491–500.
- Scharstuhl A, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Reduction of osteophyte formation and synovial thickening by adenoviral overexpression of transforming growth factor beta/bone morphogenetic protein inhibitors during experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3442–51.
- Udagawa N, Kotake S, Kamatani N, et al. The molecular mechanism of osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:281–9.
- Fazzalari NL, Kuliwaba JS, Atkins GJ, et al. The ratio of messenger RNA levels of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand to osteoprotegerin correlates with bone remodeling indices in normal human cancellous bone but not in osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1015–27.
- Komuro H, Olee T, Kuhn K, et al. The osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor kappaB/receptor activator of nuclear factor kappaB ligand system in cartilage. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2768–76.
- Takemura M, Harada A, Mizuno M et al. Relationship between osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor concentration in synovial fluid and disease severity in individuals with osteoarthritis of the knee. *Metabolism* 2001;50:1–2.
- Chagraoui H, Tulliez M, Smayra T et al. Stimulation of osteoprotegerin production is responsible for osteosclerosis in mice overexpressing TPO. *Blood*. 2003;101:2983–9.
- Guevremont M, Martel-Pelletier J, Massicotte F, et al. Human adult chondrocytes express hepatocyte growth factor (HGF) isoforms but not HGF: potential implication of osteoblasts on the presence of HGF in cartilage. *J Bone Miner Res* 2003;18:1073–81.
- Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum* 1997;40:1282–91.
- Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641–6.
- Garnero P, Piperno M, Gineyts E, et al. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis* 2001;60:545–8.
- Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum* 2002;46:3178–84.
- Rovetta G, Monteforte P, Grignolo MC, et al. Hematic levels of type I collagen C-telopeptide in erosive versus nonerosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React* 2003;25:25–8.
- Garnero P, Landewe R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: the COBRA study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2847–56.
- Kawabata TT. The potential of NE-58098, NE-10216, and EHDP to alter or prevent osteoarthritis (osteoarthritis) in the Hartley guinea pig. Project number 995.80.00-BL. Final Report 1996, Accession No.45317.
- Lehmann HJ, Mouritzen U, Christgau S, et al. Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Ann Rheum Dis* 2002;61:530–3.
- Ortner IG, Swindell AC, Zimmerer RO, et al. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis: segregation of the markers into clusters and distinguishing osteoarthritis at baseline. *Osteoarthritis Cartilage* 2000;8:180–5.

47. Otterness IG, Weiner E, Swindell AC, et al. An analysis of 14 molecular markers for monitoring osteoarthritis. Relationship of the markers to clinical end-points. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:224–31.
48. Bruyere O, Collette JH, Ethgen O, et al. Biochemical markers of bone and cartilage remodeling in prediction of longterm progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1043–50.
49. Bruyere O, Collette JH, Ethgen O, et al. Biochemical markers of bone and cartilage remodeling in prediction of longterm progression of knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003;30:910–2.
50. Šenolt L, Braun M, Pavelka K. Konečné produkty pokročilé glykace u pacientů s osteoartrózou a revmatoidní artritidou a jejich potenciální úloha v patogenezi těchto onemocnění. *Čes Revmatol* 2003;3:146–56.
51. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:616–22.
52. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002;31:1–7.
53. Paul RG, Bailey AJ. The effect of advanced glycation end-product formation upon cell-matrix interactions. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31:653–60.
54. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res* 1997;12:439–46.
55. Newberry WN, Zukosky DK, Haut RC. Subfracture insult to a knee joint causes alterations in the bone and in the functional stiffness of overlying cartilage. *J Orthop Res* 1997;15:450–5.
56. Huebner JL, Hanes MA, Beekman B, et al. A comparative analysis of bone and cartilage metabolism in two strains of guinea-pig with varying degrees of naturally occurring osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10:758–67.
57. Gannon FH, Sokoloff L. Histomorphometry of the aging human patella: histologic criteria and controls. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:173–81.

# Nové materiály vhodné pro implantáty – biologická reakce na implantáty

M. ADAM<sup>1</sup>, M. PETRTÝL<sup>2</sup>, K. BALÍK<sup>3</sup>, V. PEŠÁKOVÁ<sup>1</sup>, H. HULEJOVÁ<sup>1</sup>, Z. KLÉZL<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Revmatologický ústav Praha, <sup>2</sup>Stavební fakulta ČVUT Praha, <sup>3</sup>Ústav struktury a mechaniky hornin AV ČR Praha, <sup>4</sup>Ortopedické a traumatologické odd. ÚVN Praha

## SOUHRN

Adam M., Petrtýl M., Balík K., Pešáková V., Hulejová H., Klézl Z.: **Nové materiály vhodné pro implantáty – biologická reakce na implantáty**

Pro urychlení biofixace byly testované implantáty impregnovány kopolymerem kolagenu s proteoglykanem. Z výše uvedených hledisek byl ověřován jednak polyetylen (PE) a C-C kompozit. Byla hodnocena jejich biokompatibilita na buněčných kulturách fibroblastů, dále byla sledována reakce okolních tkání na implantaci těchto materiálů do podkoží laboratorního potkana a paraoseálně na femurech prasete domácího.

Připraven byl jednak polyetylen s povrchem hydrofobním nebo hydrofilním a dále kompozit C-C. Před zavedením do pokusného zvířete byly pokryty filmem tvořeným kopolymerem kolagen-proteoglykan.

Za podmínek *in vitro* byl testován vliv těchto materiálů na proliferaci buněk a dále na expresi cytokinů. Za podmínek *in vivo* byla zjišťována biologická fixace uvedených látek na potkanech a prasatech. Pro tyto testy byla část implantátů připravených z těchto látek potažena kopolymerem kolagen-proteoglykan. Kolagen byl získán z telecí kůže (frakce ISC 40), proteoglykan byl izolován z telecí chrupavky pomocí 2M GuHCl.

Zatímco nejintenzivnější indukci tvorby IL8 vykazoval *in vitro* hydrofilní PE, hydrofóbní PE stimuloval tvorbu TNF $\alpha$ . V podkoží laboratorního potkana byly všechny materiály biokompatibilní, 10. den po implantaci do podkoží byly rozdíly mezi jednotlivými vzorky minimální. Potažení kompozitu C-C kopolymerem kolagen – proteoglykan snižovalo množství otěrových částic v jeho okolí. Pokud byly implantáty prasatům instalovány paraoseálně, bylo po dvou měsících přítomno středně buněčné vazivo a zevně od povrchu implantátu se nacházela pletivová kost.

Po šesti týdnech byly implantáty velmi pevně fixovány ke kosti, od níž byly pouze obtížně oddělitelné. Potažení vzorků KKP indukovalo vznik dystrofické kalcifikace.

**Klíčová slova:** vysokomolekulární polyetylen – C-C kompozity – biokompatibilita – biologická fixace – kopolymer kolagen-proteoglykan – fibroblasty.

## SUMMARY

Adam M., Petrtýl M., Balík K., Pešáková V., Hulejová H., Klézl Z.: **New materials for implants – biological reaction to implants**

In order to accelerate biofixation, tested implants were impregnated with a copolymer of collagen with proteoglycan. Additionally, we tested polyethylene (PE) and C-C-composite. We evaluated their biocompatibility on cell cultures of fibroblasts and investigated the reactions of neighbouring tissues to the implantation of these materials into the subcutis of laboratory sewer rats and paraosseally on the femur of farmyard pigs (*Sus domesticus*).

We prepared polyethylene with either a hydrophobic or hydrophilic surface and the composite C-C. Before implantation in the experimental animal they were coated with a film of the copolymer collagen-proteoglycan.

We tested *in vitro*, how these materials affected cellular proliferation and cytokine expression. *In vivo* we investigated the biological fixation of these materials in sewer rats and pigs. In these tests a certain proportion of the implants made of these materials was coated with the copolymer collagen-proteoglycan. The collagen was obtained from calf leather (fraction ISC 40), the proteoglycan was isolated from calf cartilage with 2M GuHCl.

While *in vitro* hydrophilic PE most strongly induced IL8 formation, hydrophobic PE stimulated TNF – formation. In the subcutis of laboratory sewer rats all the materials were biocompatible; on the 10<sup>th</sup> day after implantation into the subcutis differences between individual samples were minimal. The coating of the composite C-C with copolymer collagen-proteoglycan reduced the number of smear particles in the vicinity. In cases of paraosseal implantations to pigs after two months we found centrally cellular connective tissue and on the outside of the implant woven bone.

After six weeks the implants were very firmly fixed to the bone, from which they could be separated only with great difficulty. Coating the samples with CCP stimulated the formation of dystrophic calcifications.

**Keywords:** high-molecular polyethylene – C-C composites – biocompatibility – biological fixation – copolymer collagen-proteoglycan – fibroblasts.

*Osteologický bulletin 2004;9(2):59–66*

**Adresa:** Prof. MUDr. Milan Adam, Dr.h.c., Revmatologický ústav, Na Slupi 4, 128 50 Praha, e-mail: adam@revma.cz

Došlo do redakce: 5. 12. 2003

## Úvod

Pro přípravu implantátů nahrazujících kostní defekt se používají hlavně materiály na bázi kovů a keramiky. Tyto materiály musí splňovat nároky na ně kladené z hlediska mechanického i biologického [1]. Na druhou stranu nesmí být taková látka inertní – musí stimulovat hojivé procesy tak, aby došlo v organismu k jejímu pevnému zakotvení. Nároky na mechanické vlastnosti kostních implantátů jsou dány funkcí, kterou mají plnit, tj. požadavky na jejich pevnost, tlak i tah, přičemž jejich Youngův modul by měl mít obdobnou hodnotu jako Youngův modul kosti [2]. Při použití materiálů k náhradě nosných kloubů či k osteosyntéze kostí dolních končetin jsou vyžadovány jiné mechanické vlastnosti než při náhradě obličejových či jiných kostí, jež jsou minimálně mechanicky zatěžovány. Již dříve byl pozorován pozitivní vliv pokrytí povrchu

implantátu kolagenem pro biointegraci v pojivové tkáni [3,4]. Požadavkem úspěšnosti implantace je rychlá biofixace takového implantátu. Naše dřívější zkušenosti ukazují, že kopolymer kolagen-proteoglykan (KKP), který je svým způsobem analogem mezibuněčné hmoty, urychluje syntézu pojiva *de novo* a tím zlepšuje biofixaci implantátu [5]. Podle nomenklatury navržené IUPAC jsou tyto kopolymery označovány jako kolagen-graft-glykosaminoglykan kopolymer [6].

V této studii je ukázán vliv tohoto analogu extracelulární matrix na biologické vlastnosti syntetických materiálů, které připadají v úvahu jako kostní implantáty. Jako zdroj glykosaminoglykanu (GAG) jsme použili chrupavkový proteoglykan (PG), který na bílkovinném řetězci obsahuje řetězce chondroitinsulfátu (CHS) a keratansulfátu (KS).

## Materiály a metodika

Byly testovány implantáty připravené ze tří druhů materiálu:

- \* kompositu C-C,
- \* polymerního polyethylenu s hydrofobní úpravou povrchu (PE HFO),
- \* polymerního polyethylenu s hydrofilní úpravou povrchu (PE HFI).

Za podmínek *in vitro* byl testován vliv těchto na proliferaci buněk a dále na expresi cytokinů. Za podmínek *in vivo* byla zjišťována biologická fixace uvedených látek na potkanech a prasatech. Pro tyto testy byla část implantátů připravených z těchto látek potažena KKP.

### Vliv na proliferaci

Proliferace byla sledována na kulturách diploidních fibroblastů LEP (lidské embryonální plíce, 22.–24. pasáž, ALSEVA, Praha, Česká republika). Na dno Petriho misky s bakteriologickou úpravou byl umístěn příslušný implantát a bylo přidáno kultivační médium MEM (minimální esenciální médium, ALSEVA, Praha, Česká republika, doplněno 10 % hovězího fetálního séra – Veterinární fakulta, Brno, Česká republika, penicilinem – 100 U/ml a streptomycinem – 100 µg/ml, ALSEVA, Praha, Česká republika) s fibroblasty v množství 3 x 10<sup>4</sup>/cm<sup>2</sup>. Po třídenní kultivaci byly implantáty s buňkami vyjmuty a po rozvolnění roztokem trypsinu (0,02 % v PBS) byly spočítány. Pokus byl proveden v pěti paralelních stanoveních a ze zjištěných hodnot byl vypočítán aritmetický průměr. Hustota buněk na povrchu testovaných materiálů byla hodnocena po předchozí fixaci 0,4% paraformaldehydem, a permeabilizaci 0,2% TWEENem (Sigma-Aldrich, Praha, Česká republika) a následném obarvení buněčných jader 1% propidium jodidem (24 hod., 4 °C) (výrobce) pomocí fluorescenčního mikroskopu Olympus.

### Vliv na expresi cytokinů

Médium po třídenní kultivaci fibroblastů na sledovaných materiálech (viz výše) bylo použito pro stanovení koncentrace cytokinů IL-8 a TNF $\alpha$ . Stanovení byla provedena imunoreakcí na analyzáru IMMULITE (DPC, Los Angeles, CA USA). Použili jsme monoklonálními protilátkami (anti- myší IL-8 a TNF $\alpha$ ) potažené polystyrenové kuličky jako pevnou fázi, polyklonální anti-králičí alkalickou fosfatázou značený konjugát a chemiluminiscenční enzymový substrát (IMMULITE, DPC, Los Angeles, CA USA).

Tabulka 1

Vliv různých implantátů na růst buněk po třídenní kultivaci

Druh implantátu	Počet buněk/cm <sup>2</sup>
kontrola	84 300
C-C	30 400
PPE HFI	16 800
PPE HFO	14 200

Tabulka 2

Obsah cytokinů v kultivačním médiu

Druh implantátu	IL-8 (pg/ml)	TNF $\alpha$ (pg/ml)
kontrola	754	24,8
C-C	1 476	25,1
PPE HFI	5 052	25,5
PPE HFO	748	34,2

## Biokompatibilita

Příprava kopolymeru kolagen-proteoglykan

KKP obsahoval nerozpustný kolagen z telecí kůže (ISC-40) solubilizovaný zahřáním na 40 °C po dobu 30 min. a PG z telecí kloubní chrupavky (extrahovaný 2M GuHCl). Lyofilizovaný 12% ISC-40 byl rozpuštěn v 0,5% kyselině octové a PG z telecí kloubní chrupavky ve vodě. Následně byly smíchány ve váhovém poměru substancí 1 : 1.

### Laboratorní potkani

Ke sledování biokompatibility byly použity potkani kmene Wistar (12 samců, 150g, Anlab, Praha, ČR). Implantáty zaoblených okrajů o velikosti 3 x 10 x 2 mm buď potažené nebo nepotažené KKP filmem byly za sterilních podmínek v celkové anestézii zavedeny podkožně do interskapulární oblasti. Po 10 a 60 dnech byla zvířata utrácena a implantáty spolu s okolní novotvořenou tkání byly vyjmuty. Nově tvořená tkáň byla podrobena histologickému a imunohistologickému vyšetření.

### Histologie

Polovina vzorků byla nejprve fixována v Bakerově roztoku, následně dehydratována alkoholovou řadou a zalita do parafinu. Dále byly vzorky nakrájeny (5-µm), obarveny hematoxylinem a eosinem a zamontovány (Entellan, Merck, Darmstadt, Germany).

### Imunohistochemie

Druhá část vzorků byla vložena do Tissue-Tec (Miles Scientific, Naperville, IL USA), následně zmrazena v tekutém dusíku a nakrájena. Po fixaci 2% paraformaldehydem v PBS (pH 7,2–7,4) byly řezy opracovány polyklonální králičí protilátkou proti fibronektinu a monoklonálními myší protilátkou proti CHS (Sigma-Aldrich, Praha, ČR) s použitím prasečích konjugátů značených peroxidázou (Alseva, Praha, ČR).

### Prasata

K pokusům bylo použito 6 miniprasat (minipig HA). V tomto případě byly testovány C-C kompozity a PPE HFI a to buď potažené nebo nepotažené KKP. Implantáty byly instalovány paraoseálně na femorech miniprasatům v narkóze za sterilních podmínek. Proti případné infekci bylo provedeno krytí Pendeponem. Po 2, 3 a 10 měsících byla pokusná zvířata utrácena, implantáty s nově tvořenou tkání byly vyjmuty, následně odvápněny a připraveny pro histologické vyšetření.

## Výsledky

### Studium buněčné proliferace *in vitro* a vliv na produkci cytokinů

Žádný z testovaných materiálů nejevil známky cytotoxicity. Byly však mezi nimi rozdíly jak ve vlivu na uspořádanost buněk v kultuře, tak ve stimulaci dělení buněk. Všechny testované materiály měly větší stimulační vliv na dělení fibroblastů (LEP) než kompozit C-C. Povrchová úprava PPE neměla v tomto ohledu větší vliv, ovlivňovala však vzhled buněk. Zatímco buňky rostoucí na kompozitu C-C kopírovaly jeho povrch (*obr. 1a*), buňky na PPE HFI byly orientovány jedním směrem (*obr. 1b*), ale na PPE HFO měly neuspořádaný chaotický vzhled (*obr. 1c*).

Vliv jednotlivých materiálů na intenzitu buněčné proliferace je uveden v *tabulce 1* a z naměřených hodnot je zřejmé, že všechny materiály jsou biokompatibilní.

Rovněž obsah cytokinů v kultivačním médiu se lišil podle sledovaného materiálu. Nejintenzivnější stimulaci syntézy cytokinu IL-8, který indukuje zánět, vykazoval PE HFI s 5 052 pg/ml média, o něco nižší byla v případě C-C kompozitu. PPE HFO měl v tomto ohledu prakticky stejný vliv jako materiál Petriho misky (748 vs. 754 pg/ml média) (*tabulka 2*). Na druhou stranu PPE HFO stimuloval nejvíce ze všech zkoušených materiálů tvorbu TNF $\alpha$ .

## Experimentální zvířata

### Laboratorní potkani

Reakce na implantáty po jejich zavedení do podkoží byla sledována na potkanech. Desátý den po implantaci byl rozdíl mezi jednotlivými vzorky minimální, v opouzdřující tkáni přetrvával zánět, na který mohla mít vliv i použitá chirurgická technika. Poněkud nižší celularizaci pojivového pouzdra vidíme v okolí polyethylenových materiálů pokrytých KKP (obr. 2a, 2b).

Histologické nálezy po šedesáti dnech ukazují, že tkáň v okolí obou PPE materiálů i kompozitu C-C potažených KKP obsahovala minimální zánětlivý infiltrát (obr. 3). Potažení C-C kompozitu kopolymerem KKP snížilo množství otěrových částic v okolí implantátu, jak ukazuje porovnání obr. 4a, 4b. Z obr. 4a je patrné, že v opouzdřující tkáni kolem C-C kompozitu nepokrytého KKP jsou zřetelné částice uhlíku, zatímco při pokrytí implantátu KKP je pojivová tkáň lépe diferencovaná a bez otěru (obr. 4b).

Koncentrace fibronektinu, který je syntetizován jako součást molekuly některých kolagenních typů a který je používán jako ukazatel vyzrálosti nově tvořené tkáně, byl přítomen v větší koncentraci v pouzdru v okolí implantátu C-C kompozitu než v okolí PPE materiálů (obr. 5a, b). Rovněž exprese CHS byla v okolí C-C implantátu nepatrně vyšší.

Po šedesáti dnech od operace byla pozorována vyšší hladina produkce CHS v okolí karbonových implantátů bez potažení, patrně jako odpověď na otěrové částice. Tato zvýšená produkce byla výrazně nižší u implantátů potažených KKP.

HFO a HFI polymery bez potažení indukovaly nízkou hladinu CHS exprese v pojivové tkáni pouzdra a vliv kolagenu či PG nebyl zaznamenán.

Při porovnání všech testovaných materiálů byla nejvyšší exprese fibronektinu v pouzdru obklopujícím implantát pozorována u C-C kompozitů, nezávisle na jejich pokrytí bílkovinnou vrstvou. Poněkud nižší pozitivitu fibronektinu vykazovaly polyethylenové materiály.

### Prasata

Po dvou měsících v okolí implantátů tvořených C-C kompozitem s potažením KKP je vidět středně buněčné vazivo s několika drobnými cévami. Zevně od vazivového pouzdra je patrná pletivová kost s výraznou přestavbou v podobě epiteloidních osteoblastických lemů na povrchu kostních trámečků (obr. 6a). Pouzdro implantátu C-C bez potažení KKP je tvořeno úzkým proužkem středně buněčného vaziva s několika cévami a disperzní lymfoplasmocytární zánětlivou celularizací. V přilehlé kosti je patrná přestavba s osteoblastickými lemy na povrchu kostních trámečků, ojediněle v Howshipových lakunách jsou přítomny osteoblasty. V jednom místě jsou přítomny ve vazivu zbytky černě se barvícího materiálu bez okolní reakce (obr. 6b).

Pouzdro nepotaženého implantátu PE HFI po dvou měsících je tvořeno středně buněčným vazivem s několika cévami a ojedinělými zánětlivými elementy charakteru lymfocytů a plasmocytů (obr. 7a). Pouzdro implantátu PE HFI potaženého KKP filmem je rovněž tvořeno středně buněčným vazivem s několika drobnými cévami a jednak trámečky pletivové kosti s osteoblastickými lemy na povrchu těchto trámečků. Ojediněle je patrný osteoblast zanořený v resorpční lakuně (obr. 7b).

Po třech měsících vytvořené pouzdro C-C implantátu nepokrytého filmem KKP obsahuje středně buněčné vazivo bez zánětlivých elementů. Cévy nejsou přítomny. Na několika místech jsou do pouzdra vtačeny částičky černě se barvícího cizorodého materiálu bez okolní reakce (obr. 8a). Pouzdro implantátu C-C impregnovaného KKP rovněž obsahuje černě se barvící cizorodé látky bez reakce okolí (obr. 8b). Vzorky PE HFI se od sebe liší tím, že v případě vzorku potaženého KKP jsou zastíženy jemné trámečky pletivové kosti s osteoblastickými lemy a ojedinělými oste-

oklasty v rámci přestavby (obr. 9a), zatímco u nepotaženého vzorku je vidět jen vazivo s několika cévami (obr. 9b).

Implantáty, které byly vyjmuty deset měsíců po instalaci do experimentálních zvířete, byly velmi pevně fixovány novotvořenou tkání a byly jen velmi obtížně oddělitelné od kosti. Pouzdro implantátu C-C bez impregnace je charakterizováno tenkou vrstvou vazivového periostu (obr. 10a), zatímco při potažení KKP byla zastížena ložiska dystrofické kalcifikace (obr. 10b). V pouzdru implantátu PPE HFI bez potažení jsou na preparátu zastíženy trámečky pletivové kosti s osteoblastickými lemy na povrchu a ojedinělými osteoklasty (obr. 11a). Pokud byl stejný typ implantátu potažen KKP, byla vidět povrchní vazivová vrstva periostu, pod ní pak tenká vrstva kompaktní kosti přecházející do trámečků kosti spongiosní (obr. 11b).

### Diskuze

Všechny testované materiály byly biokompatibilní, i když výrazně nestimulovaly proliferaci fibroblastů v pokusech *in vitro*. Na jednu stranu to dává předpoklad dobrého přijetí organismem, na druhou stranu pak lze očekávat po zavedení do organismu jejich pomalou biofixaci. V rané fázi tvorby opouzdření implantátu nebyly mezi jednotlivými druhy podstatné rozdíly – měřeno koncentrací fibronektinu a CHS v zánětlivé tkáni. Přítomnost těchto molekul slouží jako ukazatel intenzity novotvorby pojiva, zvláště pak syntézy kolagenu. Kolagen ve své nehelikální části obsahuje fibronektin, který je v mezibuněčném prostoru uvolňován a tvoří se samostatnou bílkovinu [7].

KKP stimuluje novotvorbu pojiva, povlečení implantátů KKP může značně zlepšit jejich biologickou fixaci. Vlivem zvýšené koncentrace příčných vazeb ve struktuře ISC-40 je tato frakce kolagenu použita při přípravě KKP rezistentnější vůči peptidázám. V našich dřívějších pracích jsme jej našli ve tkáních ještě po několika týdnech [5]. Jeho stimulační efekt na tvorbu pojiva byl tedy značně protražovaný. Intenzita tvorby opouzdřující tkáně byla ovlivněna, jak ukázala naše pozorování, především potažením KKP. Impregnace materiálů pomocí KKP zvýšila koncentraci fibronektinu i chondroitinsulfátu v zánětlivé tkáni po deseti dnech od zavedení implantátu. To zřejmě mělo vliv na intenzivnější proliferaci, tj. na tvorbu opouzdřující pojivové tkáně, která je šedesát dní po zavedení implantátů charakterizována nižší buněčnou koncentrací a větším množstvím kolagenních struktur, jež zlepšují fixaci daného materiálu ve tkáních.

V pokusu na potkanech jsme zjistili, že desátý den po implantaci přetrvává v okolní tkáni zánět jako reakce na vložené cizí těleso. Testy *in vitro* potvrzují, že sledované materiály jsou netoxické, v místě implantace byl přítomen jen zánětlivý infiltrát snad s poněkud nižší celularizací. Více novotvořené tkáně je v okolí PPE materiálů pokrytých KKP. Rozdíly mezi jednotlivými vzorky v mikroskopickém obraze jsou v první fázi po instalaci implantátů minimální.

Také po šedesáti dnech nejsou známky cytotoxicity C-C materiálu. Potažením uhlíkového implantátu se poněkud snížil jeho otěr. Vytvořená tkáň okolo C-C je málo diferencovaná s nízkou koncentrací nově tvořeného kolagenu. V případě PPE HFO je vytvořené pouzdro silné a při jeho pokrytí KKP není patrný pozitivní vliv této bílkoviny. Na řezech byly nalezeny mnohohaderné buňky, které indukují zánět. Nejlepší výsledky se ukázaly v případě PPE HFI implantátu pokrytého KKP, kde jsme velké buňky jako negativní markery nenalezli. PPE HFI vykazovaly ve všech případech dobrou biokompatibilitu s velmi malými vzájemnými rozdíly. Vzniklá pojivová pouzdra byla slabá, dobře diferencovaná, s kolagenními vlákny, poměrně málo buněčná. Pouzdra byla nejlépe vyvinuta při pokrytí implantátu KKP.

### Závěr

Použité materiály jsou biokompatibilní a jejich biofixace byla

zvýšena potažením filmem tvořeným KKP. Nejsou vhodné pro použití v nosných kostech.

*Autoři děkují prof. MUDr. K. Smetanovi a MUDr. R. Vajtrové za vyhodnocení histologických preparátů.*

*Tato práce byla vypracována v rámci grantu GAČR č. 106/99/0419.*

**Použité zkratky:**

GAG	glykosaminoglykan
CHS	chondroitinsulfát
ISC 40	nerozpustný kolagen z telecí kůže
KKP	kolagen-proteoglykan
KS	keratansulfát
LEP	lidské embryonální plíce
MEM	minimální esenciální médium
PG	proteoglykan

PE HFI polymerní polyetylen s hydrofilní úpravou povrchu  
PE HFO polymerní polyetylen s hydrofobní úpravou povrchu

**LITERATURA:**

1. Petrtyl M. Remodelling of femoral cortical bone due to the dominant principal stresses. Proc.: Biochemical Modelling and Numerical Simulation, Institute of Thermomechanics, Prague, AV ČR, 1997:74–84.
2. Evans SL, Gregson PL. Composite technology in load-bearing orthopaedic implants. Biomaterials 1998;19:1329–1342.
3. Adam M, Pohunková H. Collagen – a natural biomaterial for bone replacement. Proc Conf Biomech Prague 1992;1–6.
4. Pohunková H, Adam M. Reactivity on the fate of some composite bioimplants based on collagen in connective tissue, Biomaterials 1995;14:67–71.
5. Pohunková H, Stehlík J, Váchal J, et al. Morphological features of bone healing under the effect of collagen-graft-glycosaminoglycan copolymer supplemented with the tripeptide gly-his-lys. Biomaterials 1996;17:1567–1574.
6. Yannas IV. Biologically active analogs of the extracellular matrix. Angewandte Chemie 1990;29:20–35.
7. Adam M. Syntéza kolagenu. Postgrad Med 2002;4:831–834.

Obrazovou přílohu k článku „Nové materiály vhodné pro implantáty – biologická reakce na implantáty“ uvádíme na následujících stránkách.

Obr. 1

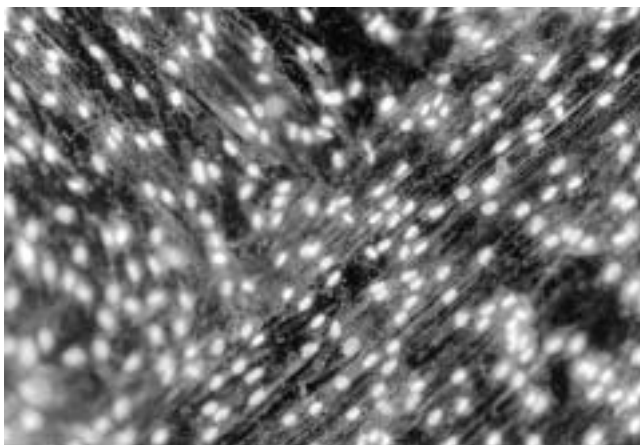
Fibroblasty LEP po třídenní kultivaci na: a) C-C kompozitním materiálu, b) Polyethylenovém hydrofilním materiálu  
c) Polyethylenovém hydrofobním materiálu. Barveno propidium jodidem, zvětšeno 160x

Obr. 2

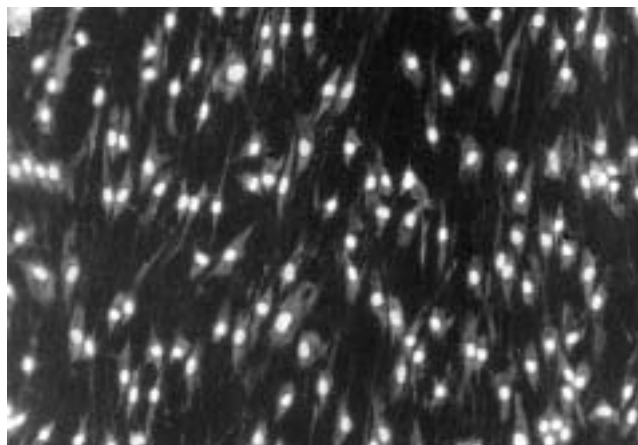
Po deseti dnech je menší celularizace s převládajícími lymfocyty v obou druhích vzorků  
a) C-C kompozit potažený KKP, b) PPE HFO potažený KKP, \*značí zbytky KKP, zvětšeno 180x

Obr. 3

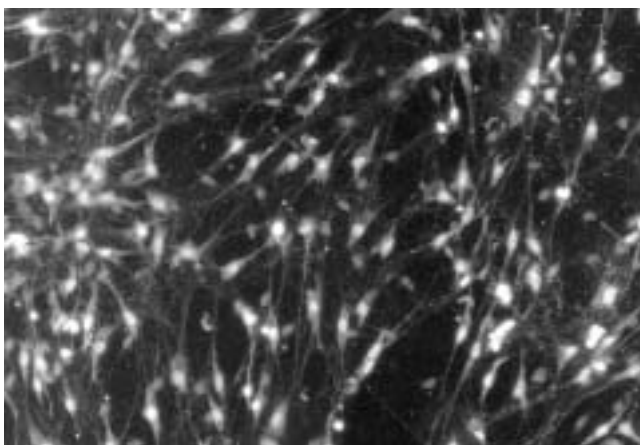
Opouzdření PPE HFO potaženého KKP, 60 dnů po implantaci, zvětšeno 160x



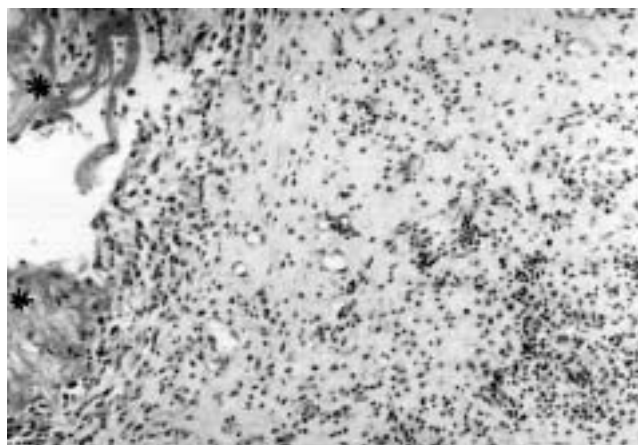
Obr. 1 a



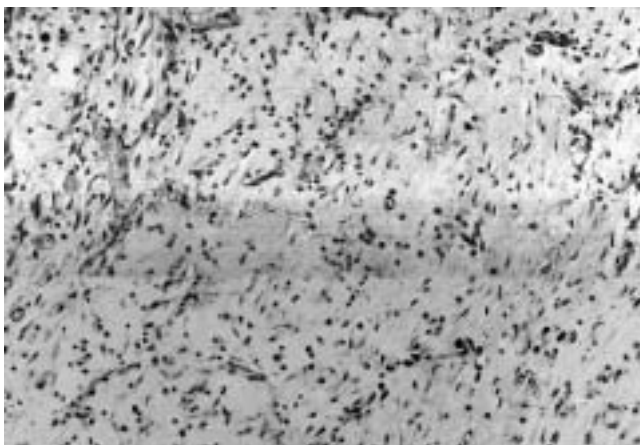
Obr. 1 b



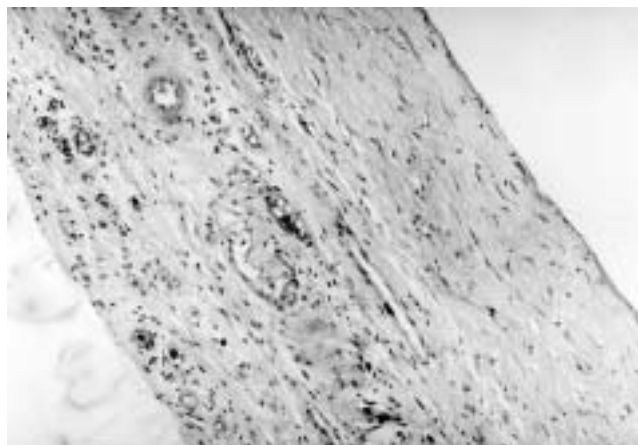
Obr. 1 c



Obr. 2 a



Obr. 2 b



Obr. 3

Obr. 4

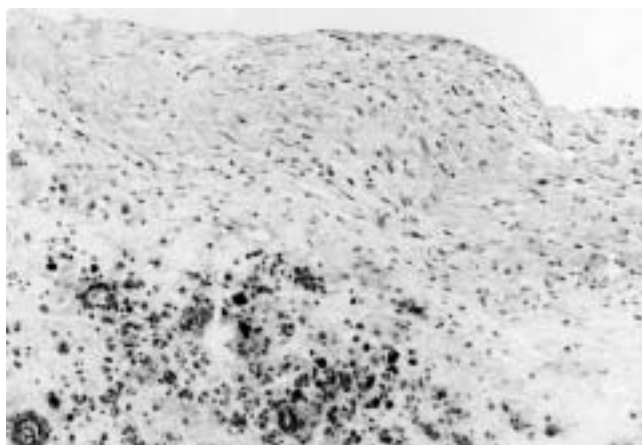
a) v okolí nepotaženého C-C implantátu 60 dní po zavedení je vidět málo diferencované pouzdro se zřetelnými černými částicemi vzniklé zřejmě otěrem materiálu, b) ve tkáni kolem C-C kompozitu potaženého KKP otěr není přítomen Hematoxylin-eosin, zvětšeno 160x

Obr. 5

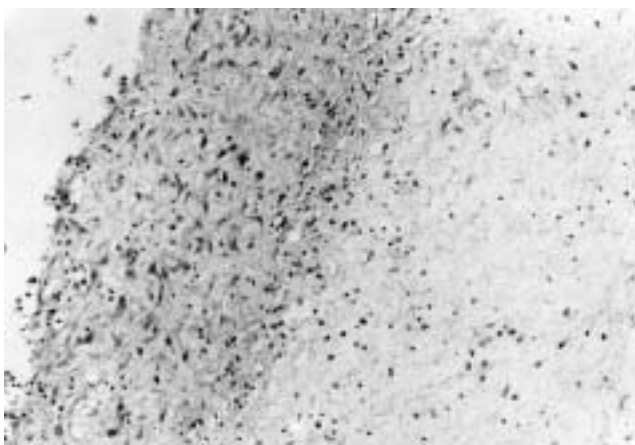
a) tkáň obklopující C-C implantát potažený KKP 60 dní po operaci obsahuje fibronectin ve větší koncentraci než sub b  
b) PPE HFO potažený KKP, zvětšeno 240x

Obr. 6

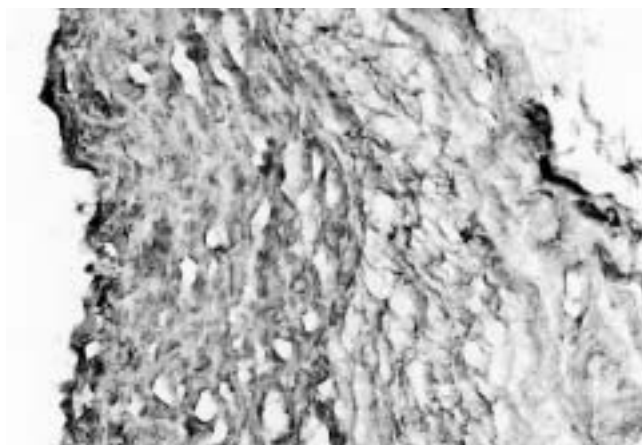
a) 2 měsíce po implantaci je vidět v okolí C-C kompozitu s KKP středně buněčné vazivo s několika drobnými cévami. Zevně od zbytku pouzdra je patrná pletivová kost s výraznou přestavbou, zvětšeno 200x  
b) C-C kompozit nepotažený, pouzdro tvořeno středně buněčným vazivem s několika cévami. V přilehlé kosti je patrná přestavba s osteoblastickými lemy na povrchu kostních trámečků, zvětšeno 160x



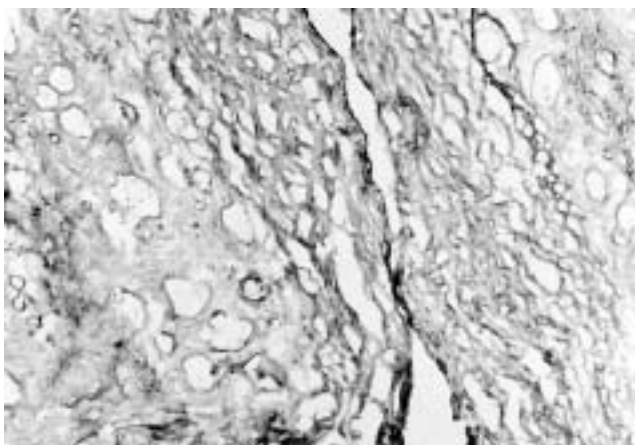
Obr. 4 a



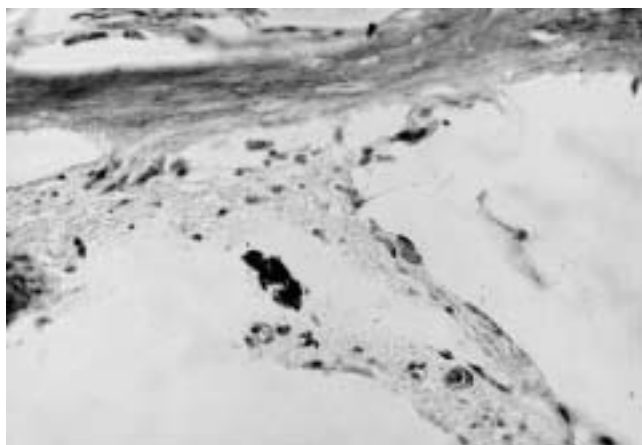
Obr. 4 b



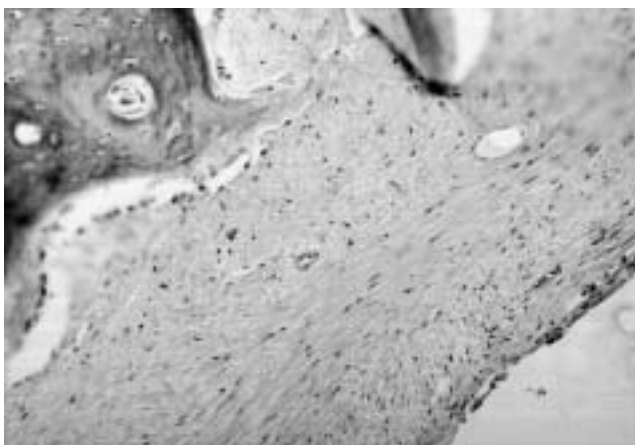
Obr. 5 a



Obr. 5 b



Obr. 6 a



Obr. 6 b

Obr. 7

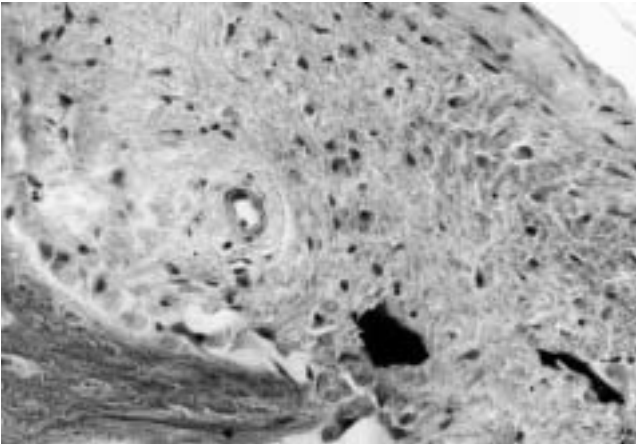
a) PPE HFI implantát bez potažení: pouzdro tvořeno středně buněčným vazivem s cévou, b) PPE HFI s potažením: v části pouzdra implantátu, jež je tvořeno středně buněčným vazivem s několika drobnými cévami jsou vidět trámečky pletivové kosti s osteoblastickými lemy na povrchu těchto trámeček, zvětšeno 100x

Obr. 8

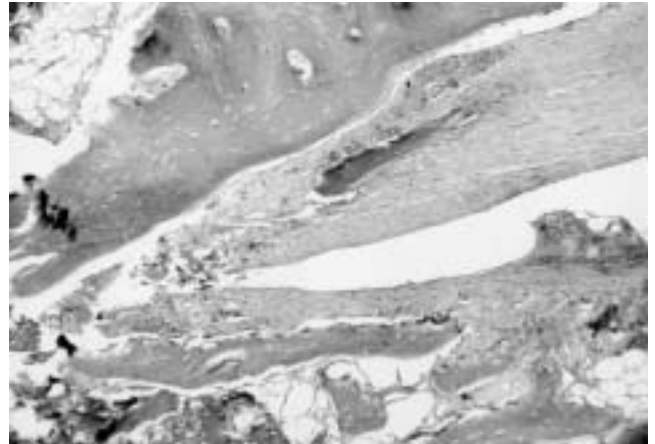
a) C-C implantát bez potažení po třech měsících: pouzdro implantátu je tvořeno středně buněčným vazivem bez cév a zánětlivých buněk, na několika místech černě se barvící cizorodý materiál bez zánětlivé reakce, b) detail obr. 8a, zvětšeno 200x

Obr. 9

a) implantát PPE HFI s potažením: trámečky pletivové kosti s osteoblastickými lemy, zvětšeno 200x, b) PPE HFI bez potažení: zastížena část dutiny překryté vazivou s několika cévami, na povrchu kosti zastížena proužek buněčnějšího vaziva, zvětšeno 40x



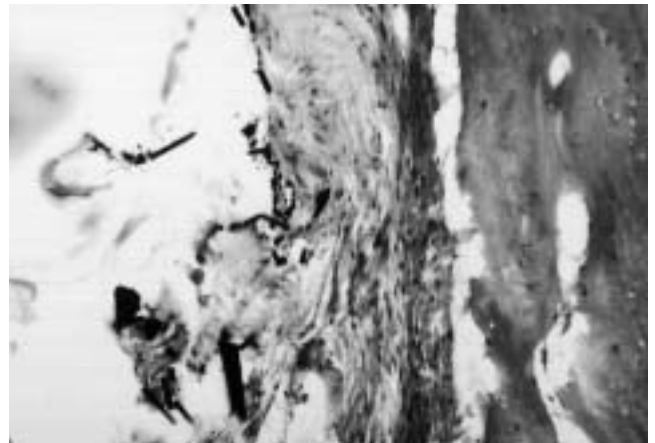
Obr. 7 a



Obr. 7 b



Obr. 8 a



Obr. 8 b



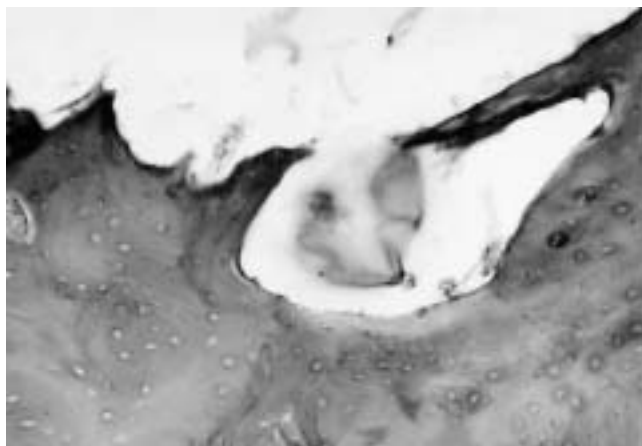
Obr. 9 a



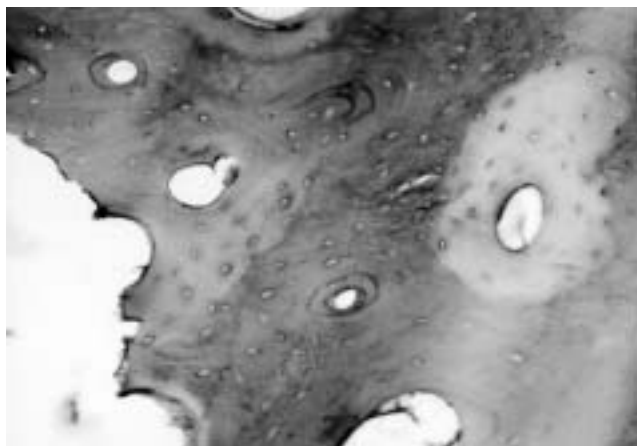
Obr. 9 b

Obr. 10

- a) C-C bez potažení 6 měsíců po implantaci: na okraji vzorku je laminární kompaktní kost bez známek přestavby povrchu kosti, tenká vrstva vazivového periostu dystrofické kalcifikace, známky přestavby pod úponem šlachy, zvětšeno 200x  
 b) C-C s potažením: lamelární kost bez známek přestavby, zvětšeno 200x



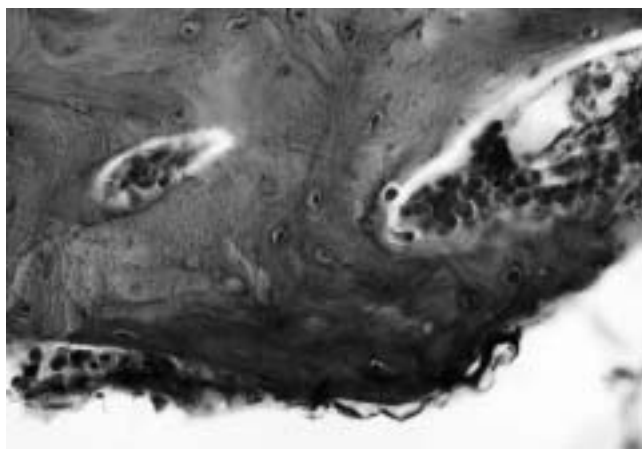
Obr. 10 a



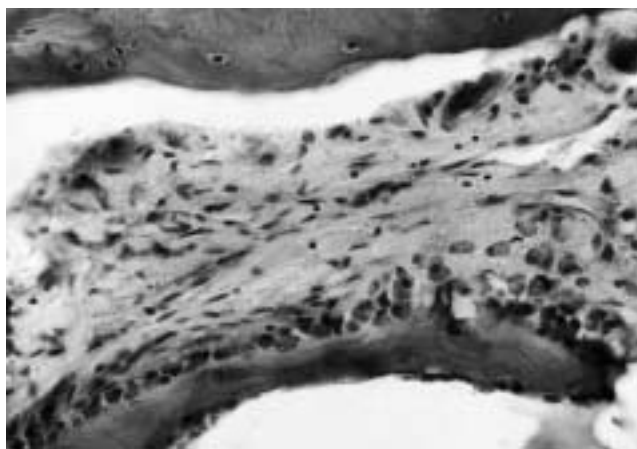
Obr. 10 b

Obr. 11

- a) implantát PPE HFI po 6 měsících bez potažení: trámeček pletivové kosti se známkami výrazné přestavby v podobě několika osteoklastů a epiteloidně uspořádaných osteoblastů na povrchu kostěného trámečku, zvětšeno 400x  
 b) PPE HFI s potažením: lamelární kost tvořena pod periostem tenkou vrstvou kompaktní kosti, která přechází do trámečků kosti spongiosní, lamelární kost krytá na povrchu vazivovou vrstvou periostu, zvětšeno 400x



Obr. 11 a



Obr. 11 b

## Zpráva o 6. konferenci Sekundární osteoporóza

Konference proběhla 16.–17. 4. 2004 v přednáškovém sále Západočeské univerzity.

Společenský večer se konal v Západočeském muzeu v Kopeckého sadech.

Konference se zúčastnilo 200 lékařů se zájmem o metabolická onemocnění skeletu.

Čestnými členy organizačního výboru byli prof. MUDr. J. Blahoš, DrSc., doc. MUDr. M. Emmerová, CSc., doc. MUDr. J. Koutenský, CSc., Ing. J. Kunová, prof. MUDr. V. Palička, CSc., prof. dr. Cliff Rosen a MUDr. M. Součková.

16. 4. 2004 proběhly tématické bloky **Endokrinologie, Dilemata kolem HRT, Sudeckova osteodystrofie a Doporučené postupy pro prevenci steroidní osteoporózy včetně návrhu doporučených postupů pro prevenci a léčbu mužské osteoporózy**. Velmi inspirativní byly přednášky Endokrinní aspekty tělesné zátěže ve vztahu ke kosti (J. Blahoš) a Sexuální steroidy a kost (I. Žofková), stejně jako informace o aktuální situaci v hormonální léčbě – HRT (Jeníček). Zajímavou tematiku též přineslo satelitní sympozium firmy Aventis, týkající se novinek v etiopatogenezi a léčbě osteoporózy s ohledem na morfometrické nálezy.

17. 4. proběhly tématické bloky **Osteoporóza v období růstu, Bisfosfonáty a jejich terapeutická role v postmenopauzální a sekundární osteoporóze, Nutriční osteoporóza, Nefrologie a kost, Genetika osteoporózy**. Velmi inspirativní byly přednášky Idiopa-

tické střevní záněty a kostní denzita v dětském věku (Sýkora), Výsledky 3-letého podávání alendronátu pacientům s osteogenesis imperfecta (Vyskočil), Vliv vitamínu D na svalovou funkci (Scharla – SRN), Demineralizace skeletu po transplantaci ledviny (Sotorník) a Polymorfismus receptoru pro vitamín D a COL1 a jejich vliv na skelet (Zajíčková).

Skutečnou lahůdkou pak byla vystoupení C. Rosena (Bangor, Maine – USA), presidenta American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) na témata: Bisfosfonáty a jejich terapeutická role v postmenopauzální a sekundární osteoporóze a Růstové faktory a genetika osteoporózy.

Zajímavou tematiku též přineslo satelitní sympozium firmy MSD, týkající se budoucnosti bisfosfonátů, farmakoekonomiky léčby osteoporózy a problematiky steroidní a mužské osteoporózy.

Organizační výbor, předsednictvo Společnosti pro Metabolická Onemocnění Skeletu (SMOS) i čestné předsednictvo hodnotilo celou konferenci po všech stránkách jako velmi úspěšnou. Prof. Rosen přislíbil, že zařadí příští plzeňskou konferenci Sekundární osteoporóza mezi doporučené akce v kalendáři ASBMR.

Zpracoval:

**Š. Kutlėk**

vědecký sekretář konference

Obr. 1

Prof. Clifford Rosen, prezident ASBMR 2002–2003, při přednášce Genetika osteoporózy na Sekundární osteoporóze v Plzni



Obr. 2

Prof. Scharla z SRN přednesl přednášku o významu vitamínu D v léčbě osteoporózy



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

V prvé polovině šestnáctého století objevili portugalští mořeplavci na východním pobřeží Jižní Ameriky rozsáhlou malebnou zátoku s řadou ostrovů a hor, tyčících se nad hladinu oceánu až do výše tisíce metrů. Zprvu se domnívali, že jsou v ústí velké neznámé řeky. Protože byl právě leden, nazvali místo i osadu, zde poté založenou, Lednová řeka (Rio de Janeiro). Během dalších 450 let se mnohé změnilo. Z osady vzniklo velkoměsto, čítající s předměstími na deset milionů obyvatel. Podmanivá krása moře, hor a tropické vegetace však návštěvníka uchvátí i dnes.

Ve dnech 14.–18. května 2004 proběhl v Rio de Janeiro kongres organizovaný International Osteoporosis Foundation (IOF). Prezidentem kongresu byl prof. Pierre Delmas (Francie), výkonným prezidentem prof. Rubem Lederman (Brazílie). Počet registrovaných účastníků přesáhl 4 000. Na kongresu odeznělo 51 přednášek a bylo prezentováno 405 posterů. V režii sponzorských firem proběhlo 7 satelitních sympozií. Každý den byla též pořádána setkání s experty (Meet the expert sessions) týkající se řady relevantních témat.

Ještě před oficiálním zahájením kongresu byla dne 13. 5. uspořádána pravidelná schůze hlavních výborů IOF, na níž špičkoví odborníci, zástupci národních společností a reprezentanti sponzorských organizací z celého světa řešili dosavadní i budoucí směry činnosti IOF. Dne 14. 5. pak následovalo zasedání latinsko-amerických osteologických společností, zabývající se lepší dostupností lékařské péče o pacienty nemocné osteoporózou v uvedeném regionu. Poté navazovalo satelitní sympozium firmy Aventis věnované faktorům ovlivňujícím mechanickou odolnost kosti. Týž večer byl kongres zahájen slavnostní recepcí.

Dne 15. 5. byla H. Genantem (USA) prezentována plenární přednáška o nových neinvazivních technikách hodnotících kostní kvalitu, týkající se zvláště vysoce rozlišovací computerové tomografie (hrCT), volumetrické kvantitativní computerové tomografie (vQCT), vysoce rozlišovací magnetické rezonance (hrMR), mikromagnetické rezonance ( $\mu$ MR) a mikro CT ( $\mu$ CT). Velmi zajímavé bylo též meta-analytické hodnocení O. Johnella (V. Británie) potvrzující, že denzita kostního minerálu (BMD) je rizikový faktor zlomenin. Za přínos lze považovat přehlednou plenární prezentaci D. Burra (USA), týkající se ultrastrukturálních defektů kostní tkáň, změn mineralizace a účinku anti-resorptiv. Práce R. Andersena et al. (Dánsko) poukázala na opomíjený fakt, že v Evropě je 90 % adolescentních dívek v pásmu deficitu vitamínu D. Zajímavé poznatky přinesl L. Dukas et al. (Švýcarsko): pokles clearance kreatininu úzce souvisí se sníženými sérovými hladinami vitamínu D a se zvýšeným výskytem rizika pádů. Satelitní sympozium firmy Eli Lilly se zabývalo otázkami kostní kvality a dlouhodobé léčby osteoporózy. Satelitní sympozium firmy Servier představilo nový přípravek pro léčbu postmenopauzální osteoporózy: S12911, stroncium ranelát (Protelos®), který zvyšuje kostní formaci při současném snížení osteoresorpce. Na základě výsledků studií SOTI a TROPOS, stroncium ranelát snižuje riziko vzniku vertebrálních i nonvertebrálních zlomenin. U přípravku Protelos® probíhá v současné době schvalovací proces pro země Evropské unie.

16. 5. bylo prezentováno plenární sdělení S. R. Goldringa (USA) zabývající se vztahem kostní tkáň a synoviální výstelky, zejména vlivu cytokinů (TNF, IL-1, RANKL) na kostní tkáň při revmatoidní artritidě. Meta-analýza J. Kanise et al. (V. Británie) potvrdila,

že kouření s sebou nese vyšší riziko fraktur. E. Barros et al. (Brazílie) prezentoval pilotní studii s léčebným užitím zoledronátu (podávaného i.v. každé 4 měsíce) u 9 dětí s osteogenesis imperfecta. Zoledronát po 1 roce signifikantně zvýšil BMD. Úloze osteocytů v signální síti skeletu a jejich vlivu na kostní integritu byla věnována plenární přednáška od L. Bonewald (USA). V satelitním sympoziu firmy Eli Lilly přednášející řešili otázky dlouhodobé terapie osteoporózy raloxifenem spolu s problematikou adherence pacientů k uvedené léčbě. Parathormon (teriparatide) byl prezentován jako zlatý standard pro léčbu pokročilé osteoporózy. Souběžně probíhající satelitní sympozium firmy Pfizer věnovalo pozornost kostnímu zdraví po menopauze a nové generaci SERMů.

17. 5. přednesl T. M. Skerry (V. Británie) vynikající plenární přednášku o problematice vztahu neurotransmiterů a kostní tkáň, zvláště pak působení bradykininu, neuropeptidu Y a substance P na osteoblasty a vlivu glutamátu na osteoklasty a osteoblasty. Několik dalších sdělení se zabývalo vlivem fyzické aktivity na skelet v období dětství a dospívání.

Zajímavé bylo vystoupení S. Papapoulose (Nizozemí) v rámci Meet the expert session na téma Jak dlouho léčit? Na základě medicíny založené na důkazech (Evidence based medicine) přednášející doložil, že bisfosfonáty patří k nejbezpečnějším přípravkům, které kdy měli lékaři k dispozici. Jejich akumulace ve skeletu představuje i při dlouhodobé terapii zanedbatelné množství. Každý lék je však nutné užívat v jeho jasně vymezené indikaci a zejména dodržovat doporučené dávkování. Další plenární přednáška (D. Vanderschueren – Belgie) byla věnována vlivu pohlavních hormonů na kostní tkáň, zvláště vztahu mezi estrogény a osou růstový hormon – IGF-I a aktivací androgenních i estrogenních receptorů příslušnými působky. Interakcí TSH a osy osteoprotegerin/RANK/RANKL se zabývala prezentace H. P. Dimaie (Rakousko). Satelitní sympozium firmy Novartis pojednávalo o budoucnosti diagnostiky a léčby osteoporózy a m. Paget. Hlavním námětem souběžně probíhajícího satelitního sympozia firmy TEVA & Teijin byla glukokortikoidy indukovaná osteoporóza a léčebný vliv aktivních metabolitů vitamínu D.

Plenární přednáška E. Seemana (Austrálie) dne 18. 5. na téma Čím přispěla genetika osteoporóze (probrány otázky genu pro Col1A1, osy osteoprotegerin/RANK/RANKL, problematika geneticky upravených myší – k.o. mice, závěrem: není jeden gen pro osteoporózu) byla brilantní ukázkou didaktického umění. Totéž je možné prohlásit o závěrečné plenární přednášce J. A. Kanise Indikace k léčbě.

Závěrem lze říci, že velký rozdíl mezi mimořádně rychlým rozvojem diagnostiky metabolických onemocnění skeletu (včetně molekulárně biologických metod) a pomalejším vývojem nových léků se zmenšuje. Důkazem toho budiž registrace parathormonu (teriparatidu), vývoj a očekávané registrace kalcimimetik a stroncium ranelátu, klinické studie se zoledronátem v indikaci osteoporóza, možnost vývoje nových SERMů a v neposlední řadě též věrohodnými studiemi prokázaná bezpečnost bisfosfonátů.

**Š. Kutlík**  
**Osteocentrum FN Plzeň**  
**M. Bayer**

**Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK Praha**

## Liga proti osteoporóze

Na podzim letošního roku zaznamená Liga proti osteoporóze 4 roky svého trvání. Oficiální hodnocení přísluší nejvyššímu orgánu – valné hromadě, která se seje v lednu/únoru r. 2005, avšak zamýšlení nad tím, zda se Lize daří či nedaří naplňovat vize a poslání, musí být činností průběžnou.

Hlavním cílem Ligy je působení na poli osvěty, šíření informací o závažnosti osteoporózy, významu prevence, o potřebě včasné diagnózy a včasného zahájení léčby. Neméně důležitým posláním je pomoc pacientům postiženým osteoporózou a hájení jejich zájmů. Mezi vize dlouhodobé patří tvorba rehabilitačních a podpůrných programů, programů pro rodiny a přátele pacientů s osteoporózou a zavedení stálé informační linky.

Pokud se týká první části, Liga v rámci možností vydává vlastní bulletin, ve kterém publikuje texty přednášek, jež jsou součástí pravidelných setkání členů a přátel Ligy, a snaží se kompilovat i dostupné informace z dění v rámci IOF. Ve spolupráci se Společností pro metabolická onemocnění skeletu a za finanční záštity firmy MSD vydala Liga v r. 2003 publikaci Osteoporóza – choroba, která se týká nás všech. V návaznosti na tuto publikaci jsme uspořádali tiskovou konferenci a informace o osteoporóze a potažmo o Lize se objevily v několika denících zároveň se sdělením, že publikaci „Osteoporóza...“ zašle kancelář Ligy na požádání každému zájemci. Zájem byl značný, a jestliže uvážíme, že z celkového počtu 10 tisíc výtisků se již většina dostala ke svým čtenářům, jistě není tato aktivita zanedbatelná a je třeba ji hodnotit pozitivně.

O to překvapivější je stanovisko Komise ministerstva zdravotnictví pro přidělování dotací ze státního rozpočtu na projekty zdravotnických vzdělávacích programů, která zamítla žádost Ligy

o dotaci na projekt „Publikační a konzultační aktivity Ligy cílené na prevenci osteoporózy“ (projekt zahrnoval informační bulletiny, zavedení informační telefonní linky a tvorbu a průběžnou aktualizaci webových stránek) s tím, že činnost, kterou Liga v projektu uvádí, spadá do povinností odborných lékařů v rámci systému státního zdravotnictví. Projekt byl podle vyjádření ředitelky odboru OOS oponován odborným lékařem s tímto závěrečným vyjádřením. Bylo by tudíž pro nás klíčové znát názor odborné veřejnosti vůbec na existenci a činnost Ligy proti osteoporóze.

Liga má velký dluh v té části programu, který se týká přímo pacientů. Hlavní problém je v tom, že Liga je organizací neziskovou, plně finančně závislou na odkazech a darech fyzických a právnických osob, takže vize vytčených cílů může být naplňována jen v případě trvalé finanční podpory. Jak je patrné, se státní podporou nelze příliš počítat a členské příspěvky jen sotva pokrývají běžný provoz kanceláře. Tato závislost pak popírá postavení Ligy jakožto instituce nezávislé, nepřipouští žádné pozoruhodnější aktivity a svazuje ruce všem spolupracovníkům, byť ochotným se nezištně na práci podílet. Vize vytvoření podpůrných programů pro pacienty s osteoporózou je tedy zatím vizí velmi vzdálenou.

S ohledem na připravované oficiální hodnocení Ligy proti osteoporóze na valné hromadě by byly podnětné názory a připomínky odborné veřejnosti, neboť bez zázemí a podpory lékařů není činnost Ligy proti osteoporóze myslitelná. Lze-li touto cestou o ně požádat, budeme za ně vděční. Naše e-mailová adresa je: osteo.liga@volny.cz.

**Ing. Věra Hrušková**  
předsedkyně

OPRAVA

## OPRAVA

V čísle 2/2004 Osteologického bulletinu v článku „Chráničce kyčlí, co nového“ došlo k chybě ve jménu druhého autora – správně je **L. Bortlík**.

## Ze světové literatury

Nielsen TF, Ravn P, Bagger YZ, Warming L, Christiansen C. Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study. *Osteoporos Int.* 2004 Feb; 15(2): 168–74.

E-mail: tn@cibr.dk

Cílem studie bylo zjistit účinnost pulsní léčby estrogény (17-beta estradiol intranasálně) v prevenci ztrát kostní hmoty po menopauze. Studie se zúčastnilo 386 žen (věk 40–65let) do 5 let po menopauze. Náhodně byly rozděleny do skupin léčených po dva roky 150 µg nebo 300 µg 17-beta estradiolu či placebem. Ženy s intaktní děložou dostávaly ještě 200 mg progesteronu denně po 14 dní od 28. dne cyklu. Ženy vybrané k terapii placebem dostávaly placebo i místo progesteronu. Primárním cílem studie bylo sledování změn denzity kostního minerálu (BMD) v oblasti L-páteře a krčku femuru. Dále byly monitorovány změny biochemických markerů kostního obratu: plasmatické koncentrace osteokalcinu (sOC) a koncentrace C-terminálních telopeptidů (uCTX) v moči. BMD se u aktivně léčených žen zvýšila v závislosti na dávce – rozdíl od placebové skupiny činil v axiálním skeletu při dávce 150 µg 5,2 %, při dávce 300 µg 6,7 %; v oblasti krčku femuru byla táž data 3,2 % a 4,7 % ( $p < 0,001$ ). U žen na placebo byl zaznamenán pokles BMD o 3,2 % v bederní páteři a 3,3 % v krčku femuru oproti hodnotám na začátku studie ( $p < 0,001$ ). U žen s nejméně jedním rizikovým faktorem osteoporózy byly rozdíly mezi placebovou skupinou a léčenými 150 µg či 300 µg ještě vyšší jak v bederní páteři (5,4 % a 7,4 %), tak na femuru (4,0 % a 5,2 %). V souhlasu s tím poklesly koncentrace uCTX a sOC při 150 µg dávce o 39 % a 22 %, při 300 µg dávce o 46 % a 27 % vůči výchozím hodnotám (v porovnání s placebem vše  $p < 0,001$ ). Mezi koncentracemi markerů kostního obratu po roce studie a hodnotami BMD po dvou letech byla nalezena významná korelace. Znamená to, že laboratorní kostní markery mají vůči BMD během hormonální léčby prediktivní výpověď. Terapie byla dobře tolerována. Výše popsaná studie dokumentuje, že pulsní léčba estrogény v denní dávce 150 a 300 µg je v závislosti na dávce prevencí ztráty kostní hmoty v axiálním skeletu i krčku femuru a vede k normalizaci markerů kostního obratu na premenopauzální hodnoty.

Abe E, Marians RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Iqbal J, Eldeiry L, Rajendren G, Blair HC, Davies TF, Zaidi M. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell.* 2003 Oct 17;115(2):151–62.

Laboratorní krysy s delecí genu pro TSH mají osteoporózu. Překvapivé je, že jsou postiženi i heterozygoti, přestože jejich funkce štítné žlázy jsou normální – 50 % TSH receptorů postačuje pro buňky thyroidey, ne však pro buňky kostní. Dříve se předpokládalo, že kostní změny při onemocnění štítné žlázy jsou přímým následkem změn koncentrací tyroïdních hormonů, ale tato práce ukazuje, že osteoblasty i osteoklasty mají receptory pro TSH, jejichž prostřednictvím TSH potlačuje formaci osteoklastů a diferenciaci osteoblastů.

VanHouten JN, Dann P, Stewart AF, Watson CJ, Pollak M, Karaplis AC, Wysolmerski JJ. Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J Clin Invest.* 2003 Nov;112(9):1429–36.

Savci během laktace obětují část svého kostního minerálu, aby zabezpečili potomkům řádný přísun kalcia. Děje se tak i v nepřítomnosti parathormonu či vitamínu D. Ke ztrátě kostní hmoty dochází pravděpodobně vlivem parathormon-related peptidu (PTHrP), který je během laktace secernován do mléka a zřejmě i do krevního oběhu. Práce dokazuje, že odstranění genu pro

PTHrP v myši mléčné žláze snižuje kostní obrat, tlumí ztrátu kostní hmoty a zabraňuje kompenzatornímu vzestupu kalcitriolu. PTHrP, jinak tkáňový cytokin, je během laktace cirkulující hormon, který řídí kompenzační děje v ledvinách a kostní hmotě při ztrátě kalcia. V tomto modelu je také PTHrP z mléka odstraněn a bude důležité pozorovat, jaké to bude mít důsledky na vývoj mláďete.

Hofbauer LC, Schoppet M, Schuller P, Viereck V, Christ M. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Feb;60(2):214–9.

Osteoprotegerin (OPG) se podílí na metabolismu kostní hmoty blokadou ligandu receptoru aktivátoru nukleárního faktoru kappa B (RANKL), který je jedním z hlavních regulátorů funkce osteoklastů. In vitro je produkce OPG v buňkách osteoblastické linie stimulována estrogény, což je považováno za protektivní parakrinní mechanismus působení estrogenů na skelet. K upřesnění působení estrogenů na systém OPG/RANKL in vivo vyšetřovali autoři hladiny OPG a volného i celkového solubilního RANKL (sRANKL) v séru zdravých mladých žen, které užívaly ( $n = 30$ ) nebo neužívaly ( $n = 25$ ) kombinovanou perorální antikoncepci estrogenu s progestinem. Měřené parametry byly stanoveny metodou ELISA.

**Výsledky:** ženy s antikoncepcí měly vyšší sérové hladiny OPG ( $p = 0,0003$ ), zatímco koncentrace volného ( $p = 0,55$ ) ani celkového ( $p = 0,24$ ) sRANKL se v obou skupinách nelišily. To znamená vyšší poměr OPG/ volný sRANKL ( $p = 0,02$ ) u žen s perorální antikoncepcí. Během cyklu se u žen bez antikoncepce sérová koncentrace OPG ( $p = 0,22$ ) a volného sRANKL ( $p = 0,99$ ) nemění, zatímco hladiny celkového sRANKL stoupají ve folikulární fázi oproti fázi luteální ( $p = 0,02$ ).

**Závěry:** užívání perorální antikoncepce je spojeno se vzestupem sérové koncentrace OPG, ne však sRANKL, takže stoupá OPG/sRANKL poměr. Tento fakt může přispívat k pozitivnímu vlivu perorální antikoncepce na stav skeletu.

Mastro AM, Gay CV, Welch DR, Donahue HJ, Jewell J, Mercer R, DiGirolamo D, Chislock EM, Guttridge K. Breast cancer cells induce osteoblast apoptosis: A possible contributor to bone degradation. *J Cell Biochem.* 2004 Feb 1;91(2):265–76.

Buňky karcinomu prsu převážně metastázuji do kostí. To vede ke ztrátě kostní hmoty, bolestem a porušením funkcím skeletu. Jeden ze způsobů, kterým buňky karcinomu prsu působí negativně na remodelaci kostí, je aktivace osteoklastů. Zamezení tohoto děje však nevede k úpravě. Předpokládá se tedy též působení buněk karcinomu prsu na osteoblasty. Metastatické buňky karcinomu prsu, MDA-MB-435 a MDA-MB-231, byly kultivovány s linií lidských osteoblastů hFOB1.19.

**Výsledkem** byl vzestup počtu apoptotických osteoblastů (detekováno TUNEL esejí či aktivitou kaspázy) na dvojnásobek. Nemetastazující buňky MDA-MB-468 podobný vliv neměly. Metastatické buňky karcinomu prsu zvyšují apoptózu osteoblastů. Mechanismu tohoto působení se zatím nepodařilo objasnit.

Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalmann B, Stahelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Feb;52(2):230–6.

Autoři zjišťovali vliv terapie alfakalcidolem na riziko pádu seniorů v ústavní péči pomocí randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie. Účastnilo se jí 378 sledovaných

(191 žen a 187 mužů), kteří náhodně dostávali 1 µg alfa-kalcidolu nebo placebo po 36 týdnů. Na počátku studie a každých dvanácti týdnů byly všem zúčastněným vyšetřeny plazmatické koncentrace kalcidiolu, kalcitriolu a intaktního parathormonu. Současně se zamenával počet pádů i osob, které upadly a také byl sledován příjem kalcia v potravě.

**Výsledky:** po 36 týdnech bylo ve skupině léčené alfa-kalcidolem méně osob se záznamem pádu než v placebové skupině. Rozdíl dosáhl významnosti u podskupiny s příjmem kalcia nad 512 mg denně ( $p = 0,42$ ). Podávání alfa-kalcidolu bylo též, nezávisle na příjmu kalcia, spojeno s 37,9% snížením koncentrace parathormonu ( $p < 0,0001$ ). Nebyl pozorován žádný případ klinicky manifestní hyperkalcemie.

**Závěr:** Za předpokladu minimálního příjmu kalcia nad 512 mg/den léčba alfa-kalcidolem významně a bezpečně snižuje počet pádů u seniorů v ústavní péči.

**Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM.**

**Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. Osteoporos Int. 2004 Feb;15(2):120–4.**

E-mail: ron.herings@pharmo.nl

Záměrem bylo zjistit, jaká část nemocných je v prvním roce po hospitalizaci pro zlomeninu léčena se zaměřením na osteoporózu a jak vydání doporučených postupů k terapii osteoporózy v letech 1998–2000 ovlivnilo pravděpodobnost jejího zahájení po fraktuře. Retrospektivně byly zhodnoceny údaje od 1 654 nemocných ve věku 50 a více let, hospitalizovaných pro zlomeninu po nekomplikovaném pádu. Většinu nemocných tvořily ženy (73 %) a šlo převážně o fraktury femuru (51 %). Jen 247 z 1 654 pacientů (15 %) dostalo během prvního roku po propuštění do domácí péče antiosteoporotickou terapii. 86 z nich (5 % celkového počtu) bylo léčeno vůbec poprvé, zejména bisfosfonáty. Pravděpodobnost zahájení antiosteoporotické terapie po utrpné fraktuře se během roku nijak neměnila. Navzdory vydání „guidelines“ k terapii osteoporózy v roce 1999 zůstává většina nemocných v Holandsku po zlomenině neléčená a nebezpečí osteoporózy je stále podceňováno.

**Kantor SM, Ossa KS, Hoshaw-Woodard SL, Lemeshow S.**

**Height loss and osteoporosis of the hip. J Clin Densitom. 2004 Spring;7(1):65–70.**

Osteoporóza proximálního femuru má přímý vztah k frakturám v této oblasti. Snížení výšky postavy představuje častou manifestaci osteoporózy axiálního skeletu a je v běžné praxi velmi jednoduše prokazatelné. Cílem studie bylo určit, zda pokles výšky postavy má vztah ke snížení hustoty kostního minerálu v oblasti proximálního femuru. Data ke zpracování poskytlo 2 108 žen. Hodnotila se maximální dosažená výška postavy v dospělosti, současná výška

postavy a celková hustota kostního minerálu proximálního femuru, spolu s dalšími demografickými údaji a záznamem rizikových faktorů. K určení vztahu mezi ztrátou výšky postavy a osteoporózou byla použita metoda multinomiální logistické regrese. Autoři zjistili, že snížení postavy o dva palce a více je vysoce významným faktorem v předpovědi osteoporózy v oblasti kyčle. Pokud je u ženy pokles výšky postavy v rozmezí 2–3 palce, má tato 4,4x vyšší pravděpodobnost osteoporózy v oblasti kyčle (95% interval pravděpodobnosti 2,6–7,4). Žena s poklesem výšky o více než tři palce má šanci na osteoporózu proximálního femuru zvýšenou 9,6x (95% interval pravděpodobnosti 4,8–19,2).

**Výsledky** byly korigovány na věk, hmotnost a maximálně dosaženou výšku postavy.

**Závěr:** ztráta výšky postavy může být důležitým symptomem i při pátrání po osteoporóze proximálního femuru. Posuzování poklesu výšky postavy by se v ambulantní praxi mělo stát součástí rutinního vyšetření.

**Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY.**

**The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):459–68. Comment in: N Engl J Med. 2004 Jan 29;350(5):504–6.**

E-mail: pierre.meunier@laennec.univ-lyon1.fr

Ranelát stroncia podávaný perorálně zvyšuje kostní formaci a snižuje resorpci kosti. Ve druhé fázi klinické studie s tímto preparátem bylo u postmenopauzálních žen prokázáno snížení rizika vertebrálních zlomenin a vzestup hustoty kostního minerálu. Ve třetí fázi studie byla hodnocena účinnost ranelátu stroncia v prevenci vertebrálních zlomenin. Náhodně vybrané postmenopauzální ženy ( $n = 1 649$ ) s osteoporózou, dokumentovanou denzitometricky, a nejméně s jednou vertebrální frakturou dostávaly denně dva gramy ranelátu stroncia nebo placebo po dobu tří let. Obě skupiny byly suplementovány kalcie a vitamínem D. RTG páteře se hodnotilo každý rok a denzitometrii skeletu podstoupily sledované ženy každých 6 měsíců.

**Výsledky:** U žen léčených ranelátem stroncia došlo během studie k menšímu počtu nových zlomenin obratlů než ve skupině placebové. Terapie vedla ke snížení rizika fraktury o 49 % v prvním roce studie a o 41 % během celého tříletého sledování (relativní riziko 0,59; 95 % interval pravděpodobnosti 0,48–0,73). Ranelát stroncia vedl za 36 měsíců ke vzestupu hustoty kostního minerálu o 14,4 % v bederní páteři a o 8,3 % v krčku femuru ( $p < 0,001$  pro oba parametry). Ve výskytu nežádoucích reakcí nebyl mezi skupinami významný rozdíl.

**Závěr:** Léčba postmenopauzální osteoporózy ranelátem stroncia vede k časné a přetrvávající redukci rizika vertebrálních zlomenin.

## KALENDÁŘ AKCÍ

### Tenth Meeting of the Swiss Society for Biomaterials

July 1st, 2004 at Davos Congress Center, Switzerland  
 Kontaktní osoba: Geoff Richards  
 tel.: + 41 (0) 81 4142 397  
 e-mail: geoff.richards@aofoundation.org  
 http: //ssb.biomaterials.ch/10thGM

### 7. kongres SOMOK a SMOS

16.–18. 9. 2004, Ružomberok, Slovenská republika  
 Kontakt: SLS kongresové oddělení, Soňa Kozáková  
 fax: 255 415 287  
 e-mail: kozakova@sls.sk

### 48. sjezd českých a slovenských revmatologů

22.–25. 9. 2004 České Budějovice  
 Kontakt: e-mail: crs@revma.cz, www.revma.cz/crs

### Twenty-sixth Annual ASBMR Meeting

October 1-5, 2004 in Seattle, WA, USA  
 Kontakt: ASBMR Business Office  
 tel.: +1 202 367 1161, +1 202 367 2161  
 e-mail ASBMR@smithbucklin.com

### Pracovní den SMOS

12. 11. 2004, Praha

### Tenth Conference on Osteoporosis

28. 11.–1. 12. 2004 Harrogate, UK  
 Kontakt: Janet Crompton  
 The Old White Hart, North Nibley  
 Dursley, Glos GL 11 6 D5, UK  
 e-mail: janet@janet-crompton.com

### 2004 World Congress on Osteoarthritis. OARSI 9<sup>th</sup> World Congress

2.–5. prosince 2004, Chicago, USA  
 Kontakt: Jennifer Steffen, Marathon Multimedia  
 1201 West Division St., Faribault, MN 55021, USA  
 fax: 507 334 0014  
 e-mail: jsteffen@marathonmultimedia.com

### Užitečné adresy:

American Society for Bone and Mineral Research:  
[http: //www.asbmr.org/](http://www.asbmr.org/)

Endocrine Society:  
[http: //www.endo-society.org/](http://www.endo-society.org/)

Federation of American Societies for Experimental Biology:  
[http: //www.faseb.org](http://www.faseb.org)

International Bone and Mineral Society:  
[http: //www.IBMSonline.org](http://www.IBMSonline.org)

International Myeloma Foundation:  
[http: //www.myeloma.org/imf.html](http://www.myeloma.org/imf.html)

International Osteoporosis Foundation:  
[http: //www.osteofound.org](http://www.osteofound.org)

International Society for Clinical Densitometry:  
[http: //www.iscd.org](http://www.iscd.org)

Journal of Bone and Mineral Research:  
[http: //www.iscd.org](http://www.iscd.org)

Journal of Bone and Mineral Research online submissions  
 system:  
[http: //www.edmgr.com/jbmr](http://www.edmgr.com/jbmr)

National Osteoporosis Foundation:  
[http: //www.nof.org/](http://www.nof.org/)

NIH Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource  
 Center:  
[http: //www.osteo.org/](http://www.osteo.org/)

Osteogenesis Imperfecta Foundation, Inc.:  
[http: //www.oif.org/](http://www.oif.org/)

Paget Foundation for Paget's Disease of Bone and Related  
 Disorders (PDF):  
[http: //www.paget.org](http://www.paget.org)

Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP  
[http: //www.smos.cz](http://www.smos.cz)

Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí  
[http: //www.nurch.sk/default.htm](http://www.nurch.sk/default.htm)